

**Im Namen aller Mitarbeiter der R-Biopharm AG bedanken wir uns herzlich bei Ihnen für die gute Zusammenarbeit im vergangenen Jahr.**

**Für das neue Jahr 2007 wünschen wir Ihnen viel Glück und Erfolg !**

## Darmkrebsvorsorge ist immer noch ein Thema

**Trotz verschiedener Initiativen der Burda Stiftung, Stiftung Lebensblicke, Gastro Liga und verschiedener Anderer verschließen sich immer noch viele Patienten einer Vorsorge.**

Nach wie vor gibt es eine große Dunkelziffer von Ärzten, die mit Ihren Patienten noch nicht einmal über die Möglichkeiten einer Darmkrebsvorsorge sprechen.

Im Jahr 2006 sind die Koloskopien im zweistelligen Prozent-Bereich zurückgegangen. Gleichzeitig steigt die Anzahl der durchgeführten, wenig sensitiven Guajak-Teste (Briefchen Teste ) wieder an. Was natürlich auch dazu führt, dass weniger Koloskopien durchgeführt werden.

Seit 1977 gibt es die Stuhlbriefchen zur Bestimmung von okkultem Blut in Stuhlproben. Dementsprechend alt ist die verwendete Technologie dieser Guajak Tests. Die Nachteile und die Unsicherheit dieser Methode sollten eigentlich jedem bekannt sein. Durch die Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel kann der Test falsch positive oder falsch negative Ergebnisse liefern. Patienten mit einem positiven Ergebnis sollten koloskopisch abgeklärt werden.

Das größere Problem stellen jedoch die falsch negativen Ergebnisse dar. Diese Patienten machen sich die Mühe einer

Vorsorge und wiegen sich nach einem negativen Befund zum Teil in falscher Sicherheit. Und dies nur, weil es beim Guajak Test zu keinem Farbumschlag kam, da die Pseudo-Peroxidase-Reaktion durch Vitamin C oder anderen Antioxidanzien blockiert oder reduziert wurde.

Eine wesentlich sensitivere Alternative sind immunologische Tests, doch entscheidend dabei ist die Einstellung der jeweiligen Cut-off-Bereiche. Sind diese zu hoch gewählt, werden oftmals Patienten nicht erkannt, wodurch sie auch einer notwendigen Koloskopie nicht zugeführt werden. Bedauerlicherweise sind nicht alle am Markt verfügbaren Tests klinisch ausreichend validiert, d.h. es fehlen Studien zur Sensitivität und Spezifität.

Sicher ist aber, dass jede rektale oder perianale Blutung eine Indikation zur Koloskopie darstellt. Okkultes Blut im Stuhl ist ein Hinweis, dass mit dem Patienten etwas nicht in Ordnung ist. Auch Hämorrhoidalblutungen schließen kolorektale Karzinome nicht aus.

Während Patienten mit kolorektalen Tumoren fortgeschrittener Stadien eine schlechte Prognose haben, können



Tumore, die sehr früh erkannt werden, normalerweise noch vor der Metastasierung entfernt werden. Ziel ist es daher, möglichst früh Präkanzerosen zu entdecken.

Früherkennung ist wichtig, allein die Therapiekosten der Erkrankung ohne weitere Folgekosten liegen in Deutschland derzeit bei etwa einer halben Milliarde Euro/Jahr.

Wenn die Patienten schon nicht den Weg zur Koloskopie wählen, sollte in der Arztpraxis wenigstens ein hochsensitiver Screening-Test als Vorsorge-Verfahren angeboten werden. Leider ist der Nachweis von Hämoglobin und Hämoglobin/Haptoglobin-Komplex noch nicht in jeder Arztpraxis bekannt. Diese immunologischen Tests zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität und ein praktikables Handling aus.

Durch die Verwendung von mono- und polyklonalen Antikörpern, die ausschließlich humanes Hämoglobin und den Hämoglobin/Haptoglobin-Komplex nachweisen, sind diese immunologischen Tests deutlich sensitiver. Falsch negative

oder falsch positive Ergebnisse durch vorherige Nahrungsmittelaufnahme sind daher ausgeschlossen.

Der immunologische Nachweis von Hämoglobin erkennt sensitiv Blutungen von Kolon-Karzinomen - aber gerade bei Adenomen und Karzinomen im rechten Kolon kann es durch die lange Darmpassage zu einem Abbau des Hämoglobins kommen.

Stabiler hingegen ist der Komplex aus Hämoglobin und Haptoglobin. Somit können auch Blutungen von größeren Darmpolypen und Kolonkarzinomen aus höher gelegenen Darmpassagen erkannt werden. Außerdem zeigt der Hb/Hp-Komplex-Test eine signifikante Erhöhung der Sensitivität für kolorektale Adenome, je nach Größe und Dysplasiegrad bis zu 80 % bei einer Spezifität von ca. 95 %.

**Weitere Informationen und Literatur erhalten Sie auf Wunsch bei:**

**Gabriele Frost**  
Tel.: 0 61 51 - 81 02-632  
E-Mail: [g.frost@r-biopharm.de](mailto:g.frost@r-biopharm.de)

**Nachweise für Hämoglobin und Hämoglobin/Haptoglobin-Komplex sind bei R-Biopharm sowohl als ELISA als auch als Doppelschnelltest erhältlich.**



## Clostridium perfringens Enterotoxin (CPE)

Während *Clostridium difficile* in jüngster Zeit verstärkte Aufmerksamkeit auf sich lenkt durch zahlreiche Berichte von besonders virulenten Stämmen und einer mit diesen einhergehenden erhöhten Mortalität, fristet *Clostridium perfringens* im klinisch-diagnostischen Bereich, insbesondere in Deutschland eher ein Nischendasein.

Dies sicherlich zu Unrecht, wie mittlerweile eine Vielzahl an Publikationen und aktuellen Forschungsergebnissen belegen. So wurde kürzlich in einer finnischen Studie nachgewiesen, dass in 18 % aller Stuhlproben von gesunden Lebensmittelhändlern *C. perfringens*-Stämme gefunden wurden, die das Gen für die Enterotoxinbildung tragen. Dies macht deutlich, dass der Mensch ein wesentliches

Reservoir für dieses anaerobe sporenbildende Bakterium darstellt.

In einer englischen Studie von 2002 fand man in Stuhlproben von 200 Patienten, die an Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) litten, in 8 % der Fälle *C. perfringens* Enterotoxin (CPE), in 16 % der Fälle *C. difficile* Toxin A/B und bei 2 % Toxine beider Erreger.

Eine ganz aktuell publizierte prospektive Studie der gleichen englischen Arbeits-



gruppe mit 4659 hospitalisierten Patienten zeigte unter den AAD-Fällen dieser Patientengruppe eine Inzidenz von 12,7 % für die *C. difficile* Toxine A und B sowie eine von 3,3 % für das *C. perfringens* Enterotoxin.

Wegen der ubiquitären Verbreitung von *C. perfringens* im Darm vieler Haus- und Wildtiere, aber auch im Darm des Menschen, muss insbesondere der nosokomialen Ausbreitung des Erregers Beachtung geschenkt werden. Denn auch die durch CPE ausgelöste AAD führt gleichermaßen wie die durch *C. difficile* ausgelöste zu verlängerter Hospitalisierung der Betroffenen. Mit einer klaren Diagnose könnte *C. perfringens* schnell und wirksam mit Metronidazol behandelt werden und die Aufenthaltsdauer der Patienten reduziert werden.

Die bisherige Forschung hat in den letzten 20 Jahren seit der Erstbeschreibung des Zusammenhangs von AAD und sporadischer Diarrhö (SD) mit dem Nachweis von CPE in Stuhlproben betroffener Patienten eine Menge an Kenntnis über den Erreger dazugewonnen. So wurde beispielsweise CPE noch nie in Zusammenhang mit der gefährlichen pseudomembranösen Colitis (PMC) nachgewiesen, die beispielsweise bei einer *C. difficile*-Intoxikation immer ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko darstellt.

Die durch *C. perfringens* ausgelösten Lebensmittel-Intoxikationen sind seit langem bekannt und ihnen wird aufgrund ihres häufigen Auftretens eine erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt, trotz der relativ milden klinischen Krankheitsverläufe. Dabei wird nur in wenigen Fällen klinisch diagnostisch der Nachweis von CPE in den Stuhlproben der Betroffenen angestrebt.

Durch molekularbiologische Analysen weiss man heute, dass *Clostridium perfringens* sowohl chromosomal- wie plasmid-codiertes Enterotoxin bildet. Dabei konnte gezeigt werden, dass alle Stämme, die eine Lebensmittelvergiftung verursachten, ausschließlich chromosomal gebildetes CPE während der Sporulationsphase ausscheiden, während Stammisolate von Patienten mit AAD oder SD nur plasmid-codiertes Enterotoxin bilden. Stämme mit diesem episomal gebildeten Enterotoxin sind pathogenetisch jedoch weitaus wirkungsvoller als die lebensmittelbedingten Erkrankungen und führen zu teils ausgeprägten Krankheitsverläufen. Diese stärkeren und protrahierten Verläufe hängen vermutlich auch mit dem gene-

rellen Gesundheitszustand der Träger solcher *C. perfringens*-Stämme zusammen. Es liegen entweder bereits andere Grunderkrankungen vor, oder die Betroffenen sind schon älter und/oder haben eine geschwächte Immunabwehr. Insbesondere Menschen in Altersheimen und hospitalisierte Patienten mit einer

### **RIDASCREEN® Clostridium perfringens Enterotoxin ELISA**



Antibiose als besonderem Risikofaktor, haben eine erhöhte Empfänglichkeit für eine Besiedlung durch pathogene *C. perfringens*-Stämme. In dieser Hinsicht kommt *C. perfringens* die gleiche Bedeutung zu wie *C. difficile*.

Auch wenn man bis heute noch nicht alles über die Mechanismen und Umstände, die zur Toxinexpression und -freisetzung führen, kennt, und auch noch wenig über die Konstanz der plasmid-codierten CPE-Bildung weiss, darf man den zweithäufigsten Erreger der AAD keinesfalls ausser Acht lassen. Da das Enterotoxin sich über zwei Tage bei 2 - 8 °C und über längere Zeit bei -20 °C stabil in einer Stuhlproben hält, ist die CPE-Diagnostik auch als „second line“-Diagnostik nach einem *C. difficile*-Toxin A/B-negativen Befund jederzeit nachzuziehen, zumal dies differentialdiagnostisch mehr als sinnvoll ist.

Mit dem RIDASCREEN® Clostridium perfringens Enterotoxin ELISA steht neben dem etablierten Clostridium difficile Toxin A/B ELISA ein wichtiges und vor allem schnelles Nachweissystem zur Aufklärung von bislang unterdiagnostizierten anderen Ursachen einer AAD oder auch SD zur Verfügung. Eine zuverlässige und klare Diagnose ist aber wichtig für die richtige Therapieentscheidung und dient zudem einer schnelleren Gesundung der Patienten.

**Weitere Informationen und Literatur erhalten Sie auf Wunsch bei:**

**Helmut Leidinger**

**Tel.: 0 61 51 - 81 02-26**

**E-Mail: h.leidinger@r-biopharm.de**

# Tod eines Neugeborenen in Thüringen nach primärer HSV-1-Infektion der Mutter in der späten Phase der Schwangerschaft

Obwohl seit vielen Jahren die Bedeutung eines Herpes neonatalis mit oft tödlichem Ausgang bei ausbleibender Behandlung bekannt ist, wird selbst in hoch entwickelten Ländern häufig die Gefahr einer HSV-Infektion während der Schwangerschaft missachtet. Dabei könnte durch den Einsatz nur weniger Euro für eine sinnvolle Diagnostik frühzeitig das Gefahrenpotential für eine Schwangere und ihr Kind abgeklärt, und ein entsprechendes Management gemäß den internationalen Empfehlungen (International Herpes Management Forum; [www.ihmf.org](http://www.ihmf.org)) eingeleitet werden.

Im vorliegenden Fall wurde bei einer schwangeren Frau nahe des Zeitpunktes der Niederkunft Fieber gefolgt von einem Rubella-ähnlichem Exanthem diagnostiziert. Trotz dieser Zeichen wurde keine virologische Diagnostik durchgeführt. Die Geburt verlief normal und das Neugeborene zeigte keine klinischen Symptome. Am Tag sechs nach der Geburt wurde es mit einem Exanthem und Anzeichen eines Ikterus in ein lokales Krankenhaus eingeliefert. Aufgrund einer 1000fachen Erhöhung der Transaminasewerte wurde es am Tag neun in ein Krankenhaus mit einer Intensivstation für Neugeborene verlegt. Dort verschlechterte sich sein Zustand in den nächsten Tagen so dramatisch, dass es am 13. Tag verstarb.

Erst der Pathologe dachte an die Möglichkeit einer HSV-Infektion. Mittels PCR wurde eine HSV-1-Infektion als Ursache nachgewiesen. Mittels typspezifischer, serologischer Diagnostik mit dem RIDASCREEN® HSV-1 IgG EIA konnte zudem gezeigt werden, dass weder die Mutter noch das Kind IgG-Antikörper gegen HSV-1 aufwiesen. HSV-2 IgG war allerdings nachweisbar. Die Mutter war also bereits mit HSV-2 infiziert, was erneut zeigt, dass eine bestehende Infektion mit dem einen HSV-Typ nicht vor den fatalen Folgen einer Primärinfektion mit dem anderen Typ schützt. Die Serokonversion der Mutter in Bezug auf HSV-1 wurde am Tag 41 nach der Geburt nachgewiesen. Dies beweist, dass sich die Mutter in der Spätphase der Schwangerschaft mit HSV-1 infiziert haben muss.

Wäre im vorliegenden Fall rechtzeitig an eine HSV-Infektion des Neugeborenen gedacht worden, hätte diese mittels PCR diagnostiziert werden können. Eine Aciclovirtherapie hätte dann die fatalen Folgen verhindert. Allerdings hätte bereits die Infektion des Neugeborenen verhindert werden müssen! Wäre zum Zeitpunkt des fiebrigen Exanthems bei der Mutter eine adäquate

Diagnostik mit Antigen- und Antikörpernachweis durchgeführt worden, hätte man die Primärinfektion mit HSV-1 festgestellt. Ein positiver HSV-1-Befund bei negativer Serologie, ist ein Beweis für eine Primärinfektion. Wichtig ist hierbei aber der Nachweis typspezifischer Antikörper, wie er mit den RIDASCREEN® HSV EIAs möglich ist. Viele kommerzielle Tests basieren auf Vollantigenen von HSV-1 bzw. HSV-2. Diese weisen aufgrund kreuzreaktiver Epitope nicht wirklich typspezifische Antikörper nach. Im vorliegenden Fall hätte in einem solchen Test die bestehende HSV-2-Infektion der Mutter zu einem falsch-positiven Befund und somit zu einer Fehlinterpretation des bestehenden Risikos führen können. Aufgrund fehlender maternaler Antikörper ist bei einer Primärinfektion immer höchste Gefahr für ein ungeborenes Kind gegeben. Im Schwangerschaftsmanagement sind entsprechende Vorkehrungen für die Geburt zu treffen.

Sollte bei einer Schwangeren die Serokonversion aber bereits abgeschlossen sein, ist die Gefahr für das Ungeborene deutlich reduziert. Ein typspezifischer Nachweis von Antikörpern kann somit zu einer positiven Prognose und der Entspannung einer zunächst kritischen Situation beitragen.

**Weitere Informationen und Literatur erhalten Sie auf Wunsch bei:**

**Stefan Schmidt**  
Tel.: 0 61 51 - 81 02-28  
E-Mail: [s.schmidt@r-biopharm.de](mailto:s.schmidt@r-biopharm.de)

**Literatur**  
Meerbach A, Sauerbrei A, Meerbach W, Bittrich HJ, Wutzler P: Fatal outcome of herpes simplex virus type 1-induced necrotic hepatitis in a neonate. *Med Microbiol Immunol* (2006)



# Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert Tumorforschung bei R-Biopharm

Seit April und August dieses Jahres werden mit „BioChance Plus“ und „TumorVision“ zwei große Forschungsprojekte im Bereich der Tumordiagnostik vom BMBF mit fast 2,16 Mio. Euro über einen Zeitraum von 3 Jahren gefördert. R-Biopharm, bereits mehrfach unter den Top 50 der am schnellsten wachsenden Unternehmen in Deutschland, positioniert sich mit diesen beiden F&E-Projekten im Bereich klinische Diagnostik erstmals in der Spitzengruppe der forschenden Diagnostika-Unternehmen und investiert damit mehr als 8 % des Umsatzes in die zukünftige Produktentwicklung.

Bei „BioChance Plus“ stehen neben der Entwicklung von diagnostischen Testsystemen zum Nachweis von Transketolase-like 1 Protein (TKTL1) aus verschiedenen Körperflüssigkeiten wie Blut, Stuhl und Urin auch die Entwicklung eines TKTL1-spezifischen Substrates für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Mittelpunkt der anwendungsorientierten Entwicklung. Darüber hinaus wird unter der Leitung von Dr. Johannes F. Coy, dem Entdecker der TKTL1 und der DNaseX, in einem Teilprojekt ein TKTL1-Hemmstoff zum Anti-Krebsmedikament weiterentwickelt.

Mit dem RIDA® PentoCheck® IHC bietet R-Biopharm seit Anfang 2006 weltweit den ersten, CE-zertifizierten Test zum immunhistochemischen Nachweis der TKTL1 aus Biopsie- bzw. Resektionspräparaten von Tumoren jeder Art an. Der hochspezifische monoklonale Maus-Antikörper gegen humanes TKTL1 wurde bereits sehr erfolgreich in mehr als 20 verschiedenen Entitäten solider Tumoren, wie auch beim Melanom, bei Hirntumoren und bei Blutkrebs getestet. In jeder der getesteten Tumorentitäten gab es eine Subgruppe mit TKTL1-positiven Tumoren. Für eine Vielzahl verschiedener Tumorentitäten, darunter auch eine Reihe von sehr häufigen Krebsformen (wie z.B. Darm-, Blasen-, Brust-, Eierstock- oder auch Lungenkrebs) konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der TKTL1-Expression (Färbung mittels Immunhistochemie) und Aggressivität des Tumors sowie darüber hinaus auch der Prognose der Patienten festgestellt werden.

Patienten mit hoch TKTL1-positiven Tumoren überleben postoperativ deutlich kürzer als Patienten mit TKTL1-

negativen oder schwach-positiven Tumoren.

Für das zweite BMBF-Projekt „TumorVision“, welches als Verbundprojekt industrielle und universitäre Kooperationspartner wie den Endoskopiehersteller Karl Storz, Tuttlingen, das Laser-Forschungs-Labor der LMU München, das Institut für analytische Chemie der Universität Regensburg (ACUR) und das Universitätsklinikum Regensburg sowie eine Reihe von Unterauftragnehmern einbindet, hat R-Biopharm die Gesamtkoordination übernommen. Ziel dieses interdisziplinären Projektes ist der Fluoreszenz-vermittelte Nachweis von Markerenzymen zur in vivo Visualisierung von Tumoren und deren Vorstufen mittels endoskopischer Verfahren. Die Realisierung der ehrgeizigen Ziele dieses Projektes vorausgesetzt, könnte der „in vivo“ Nachweis der DNaseX bzw. TKTL1 die Krebsdiagnostik vor allem im Magen-/Darmtrakt, aber auch im Mund-/Rachenbereich und der Lunge revolutionieren.

Eines ist jedenfalls allen Beteiligten klar geworden: neben einer ungeheuren intellektuellen und wissenschaftlichen Herausforderung, die sich mit diesen beiden BMBF-Projekten verbindet, könnte die TKTL-1 Forschung einen bereits in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts von deutschen Biochemiker und Nobelpreisträger Otto Warburg vorhergesagten Paradigmenwechsel in der Krebsdiagnostik und -therapie auslösen.

**Weitere Informationen und Literatur erhalten Sie auf Wunsch bei:**

**Dr. Jürgen Wilde**  
Tel.: 0 61 51 - 81 02-516  
E-Mail: [j.wilde@r-biopharm.de](mailto:j.wilde@r-biopharm.de)



# Messen und Tagungen 2007



19.01. - 20.01.	<b>ZAEN Kongress</b> Freudenstadt
01.03. - 06.03.	<b>Delab Tagung</b> Atrium Hotel Mainz-Finthen
07.03. - 09.03.	<b>Deutscher Chlamydienworkshop</b> Leibnitzhaus Universität Hannover
09.03 - 10.03.	<b>ZAEN Kongress</b> Düsseldorf
19.03. - 21.03.	<b>5. Dreiländer-Kongress Krankenhaushygiene</b> Graf Zeppelin-Haus Friedrichshafen
23.03. - 24.03.	<b>5. Symposium für Infektionsmedizin</b> (Infektionen bei Mutter und Kind) Institut für Medizinische Virologie Universitätsklinikum Tübingen
23.03. - 24.03.	<b>Delab Tagung</b> Atrium Hotel Mainz-Finthen
31.03. - 01.04.	<b>2. Heilbronner Naturheilkundetag</b> Konzert- und Kongresszentrum Harmonie Heilbronn
31.03. - 03.04.	<b>17. ECCMID,</b> International Congress Center Munich (ICM) München
17.04. - 20.04.	<b>7. Ulmer Symposium „Krankenhausinfektionen“</b> Edwin-Scharff-Haus Neu-Ulm
20.04. - 21.04.	<b>3. Interdisziplinärer Krebskongress</b> (Darmkrebs) Langenbeck-Virchow-Haus Berlin-Mitte
26.04. - 28.04.	<b>Frühjahrstagung BÄMI,</b> Bildungszentrum Kloster Banz Staffelstein

R-Biopharm<sup>news</sup> herausgegeben von

**R-Biopharm AG**

Landwehrstraße 54, 64293 Darmstadt

Telefon: 0 61 51 - 81 02-0

Fax: 0 61 51 - 81 02-40

E-Mail: [info@r-biopharm.de](mailto:info@r-biopharm.de)

[www.r-biopharm.com](http://www.r-biopharm.com)

**r-biopharm**

