

# Wenn jede Stunde zählt: Moderne Diagnostik für ein weltweit effektives und verlässliches Sepsis-Management

**Prof. Dr. Matthias Grimmer**  
Leiter Forschung & Entwicklung  
DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim



**COVID-19 Dashboard** by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)

Last Updated at (M/D/YYYY)

**16.3.2022, 19:20**

Total Cases

**462.365.160**

Total Deaths

**6.055.053**

Total Vaccine Doses Administered

**10.735.802.416**

28-Day Cases

**46.147.701**

28-Day Deaths

**216.008**

28-Day Vaccine Doses Administered

**457.114.236**

Cases | Deaths by Country/Region /Sovereignty

Totals: **1.629.275** | **11.052**

**Germany**

28-Day: **5.040.893** | **5.869**

Totals: **17.821.440** | **126.230**

**Vietnam**

28-Day: **3.980.831** | **2.423**

Totals: **6.552.918** | **41.545**

**Russia**

28-Day: **2.892.997** | **19.917**

Totals: **17.196.841** | **355.267**

**France**

28-Day: **1.948.507** | **5.280**

Totals: **23.834.924** | **141.467**

**Japan**

28-Day: **1.791.627** | **5.706**

Totals: **5.855.759** | **26.462**

**Brazil**

28-Day: **1.763.571** | **15.802**

Totals: **29.441.039** | **655.878**

**Turkey**

28-Day: **1.521.000** | **5.618**

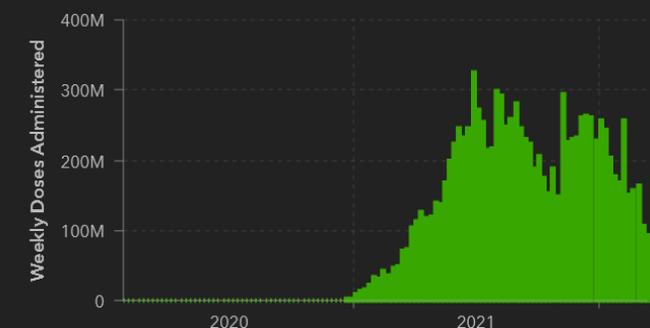
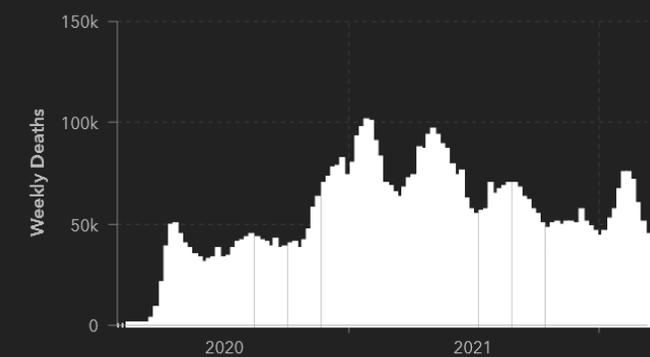
Totals: **14.623.028** | **96.853**

**US**

28-Day: **1.514.307** | **38.929**

Totals: **79.603.276** | **967.175**

**Netherlands**





# Herausforderungen für das Gesundheitswesen?

- Zunahme weltweiter Mortalität, Verschiebung durch SARS CoV-2 Folgeinfektionen
- Systemische Infektionen (SEPSIS) an 3. Stelle der Todesursachen weltweit/BRD

## *Konkret:*

Weltweit: ca. 50 Mio. Fälle, davon 11 Mio. mit tödlichem Verlauf; Kosten nur in den USA ca. 42 Mrd. Dollar

BRD: ca. 840.000 Fälle, 75.000 mit tödlichem Verlauf

- Ursachen: Ko-Infektionen durch COVID-19 sowie Antibiotika-Resistenzen, zunehmendes Alter, aber auch medizinische Unterversorgung in ärmeren Ländern/Kriegsgebieten

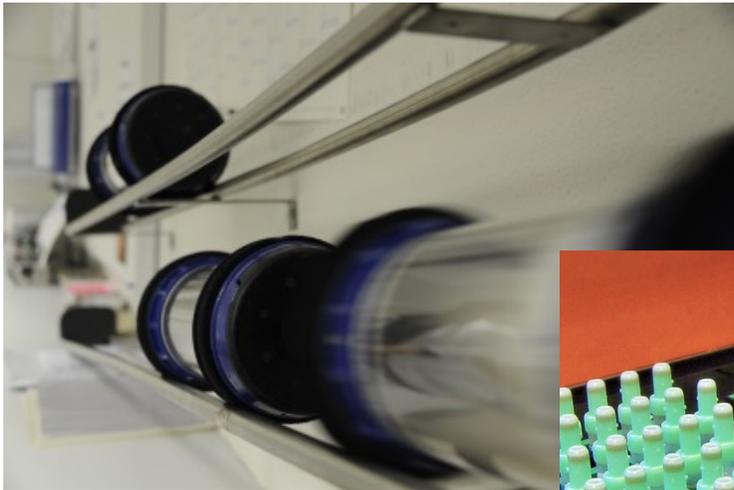


# Wie damit im Klinikbetrieb umgehen?

- Schnelle und akkurate Diagnose ist essentiell! Eine Stunde Verzögerung in der Diagnose bedeutet ca. 7% Sterblichkeitszunahme im Intensivbereich (Sterblichkeitsrate >22% aller Patienten mit einer Sepsis).
- Wie stellt man eine systemische Sepsis fest?
  - Symptome: Fieber, Schwindel, Müdigkeit, Bewusstlosigkeit
  - Klinische Marker im Blut: Laktat, CRP, IL6, **PCT**
- Problem: Durchsatz und Überlastung der Kliniken/Labore
- Einfach zu handhabende Tests und auch Kostenstruktur müssen dem weltweiten Bedarf entsprechen



# Wie damit im Klinikbetrieb umgehen?

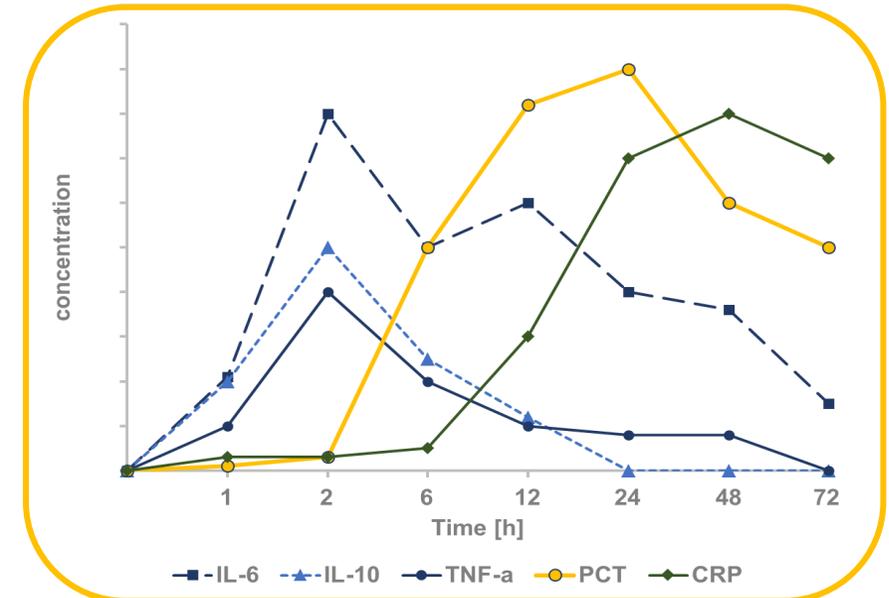
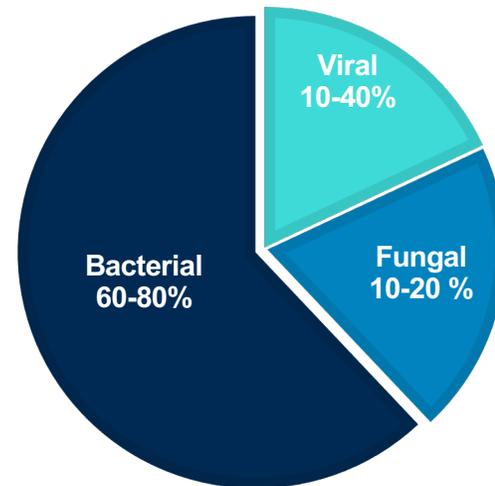
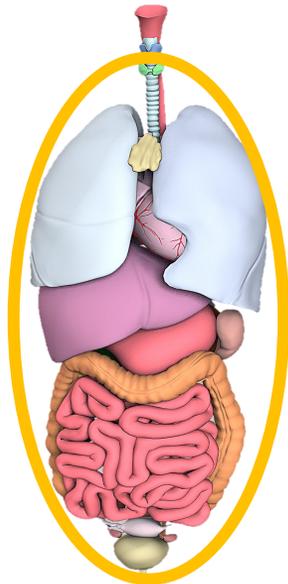


Moderne medizinische Diagnostik erfolgt heute in Hochdurchsatzlaboren. Hier werden mehrere 1000 bis 10.000 Patientenproben pro Tag bearbeitet und analysiert.

Das erfolgt in automatisierten Roboterstraßen mit gekoppelten immunologischen, enzymatischen und hämatologischen Analysegeräten.



# Neue Diagnostische Möglichkeiten - Procalcitonin (PCT)



Eine systemische Inflammation befällt alle Organe und kann diverse verursachende Pathogene haben. Hauptursache sind Bakterien. Klinische Marker müssen zum einen in der Lage sein, eine bakteriell verursachte Sepsis von anderen Erregern (z.B. Viren, Pilzen) und ähnlichem medizinischen Bild (z.B. Nierenprobleme, Herzprobleme, Alkohol-/Medikamentenmissbrauch) abzugrenzen. Sie müssen auch den Krankheitsbeginn schnell und spezifisch abbilden. PCT (Procalcitonin) ist ein solcher Parameter der in Gesunden  $< 0.05$  ng/mL liegt und im Krankheitsfall um das bis zu 1000-fache ansteigt.

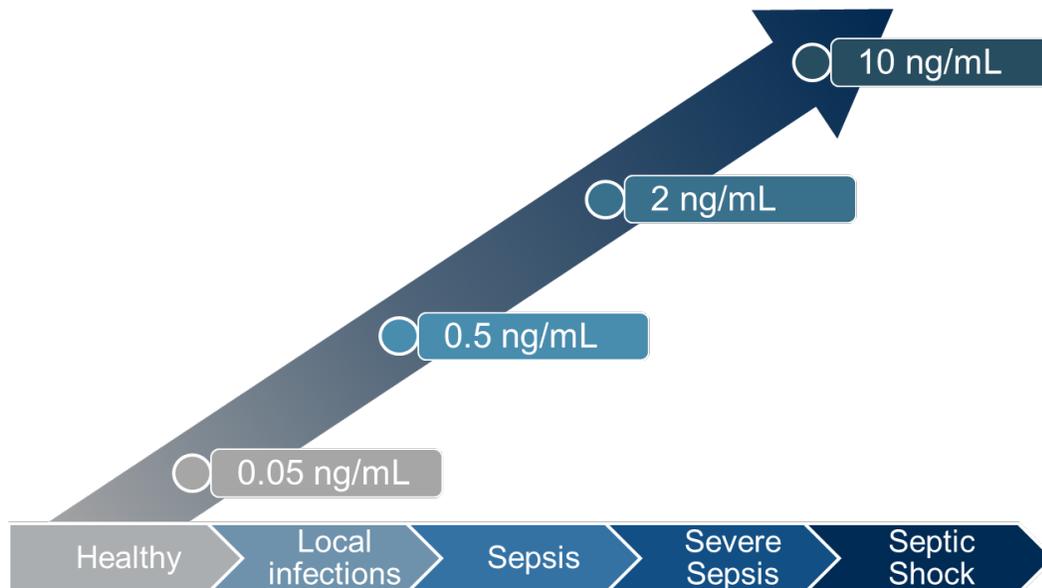
S. Harbarth, K. Holeckova, C. Froidevaux, D. Pittet, B. Ricou, G. E. Grau, L. Vadas, J. Pugin and Geneva Sepsis Network, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 164, 396–402.

M. Meisner, Procalcitonin: ein neuer, innovativer Infektionsparameter; biochemische und klinische Aspekte, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 3. Edition, 2000.

K. L. Becker, R. Snider and E. S. Nylen, British Journal of Pharmacology, 2010, 159, 253–264.



# Neue diagnostische Möglichkeiten - Procalcitonin (PCT)

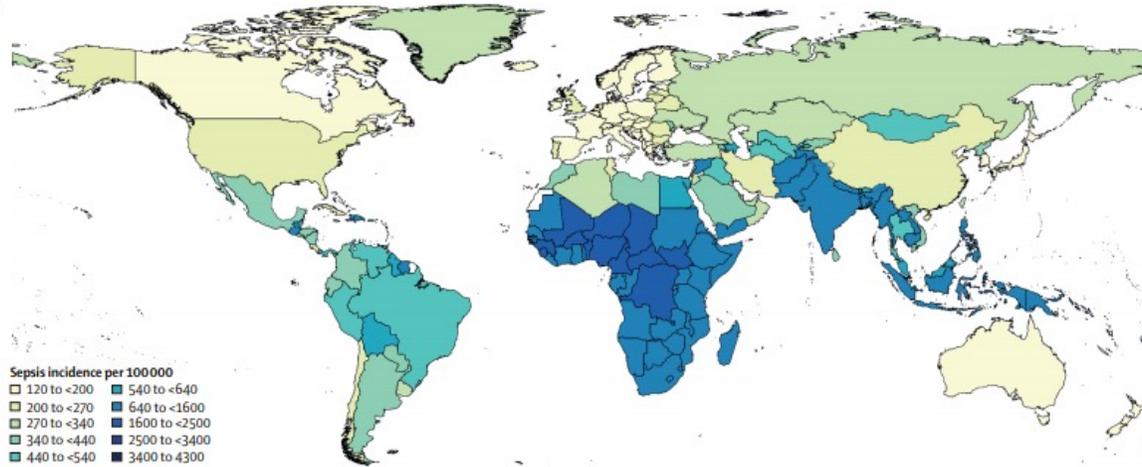


- PCT ist ein spezifischer Parameter für die Diagnose und die Schwere einer bakteriell verursachten Sepsis
- PCT wird schnell (3-6h) nach einer Infektion gebildet und reagiert mit einer Halbwertszeit von ~12-24h schnell auf einen Therapieerfolg (Antibiotikagabe)
- Nutzung: operationsbegleitend/vorbeugend gegen Infektionen; Frühgeboreneninfektionen (40% aller Sepsis-Fälle betreffen Kinder unter 5 Jahren)
- Damit verbessert PCT signifikant das Patienten-Management in der Klinik bei einer Sepsis

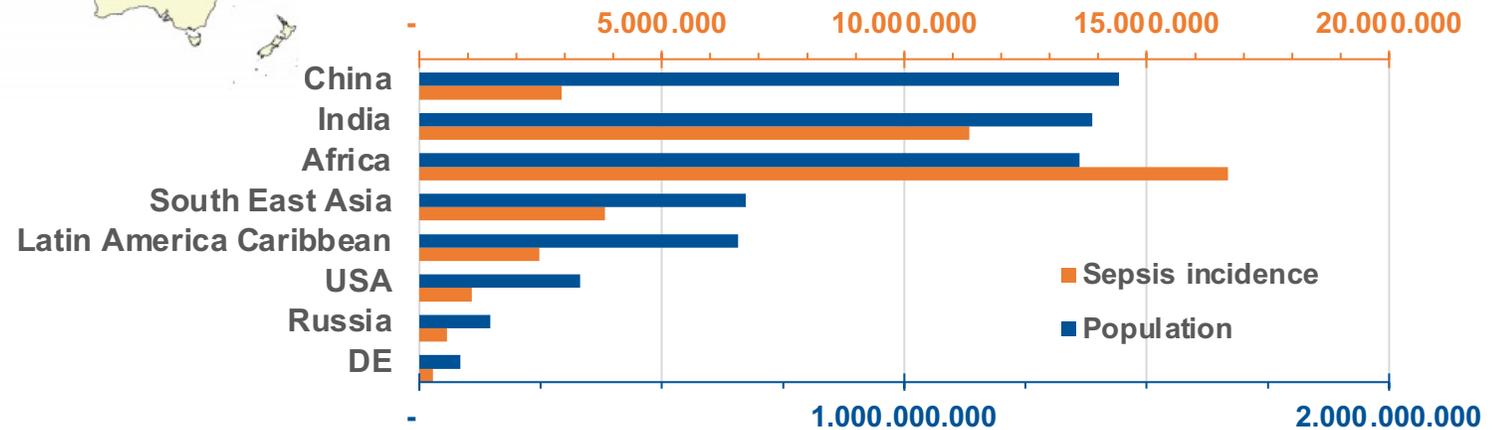
M. Christ-Crain and B. Müller, Swiss Med Wkly, 2005, 135, 451–460  
G. E. Nelson, V. Mave and A. Gupta, BioMed Research International, 2014, 2014, 1–11.  
P. Schuetz, W. Albrich and B. Mueller, BMC Med, 2011, 9, 107

S. Harbarth, K. Holeckova, C. Froidevaux, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 164, 396–402.  
M. Meisner, Procalcitonin - biochemistry and clinical diagnosis, UNI-MED Verl, Bremen, 1st ed., 2010

# Neue diagnostische Möglichkeiten - Procalcitonin (PCT)



- Sepsis ist eine enorme Herausforderung in sich entwickelnden Ländern
- 60-80% der Todesfälle gehen hier auf eine Sepsis zurück
- Ein bezahlbare Sepsis-Diagnose verbessert das Patienten-Management deutlich und senkt die Sterblichkeit

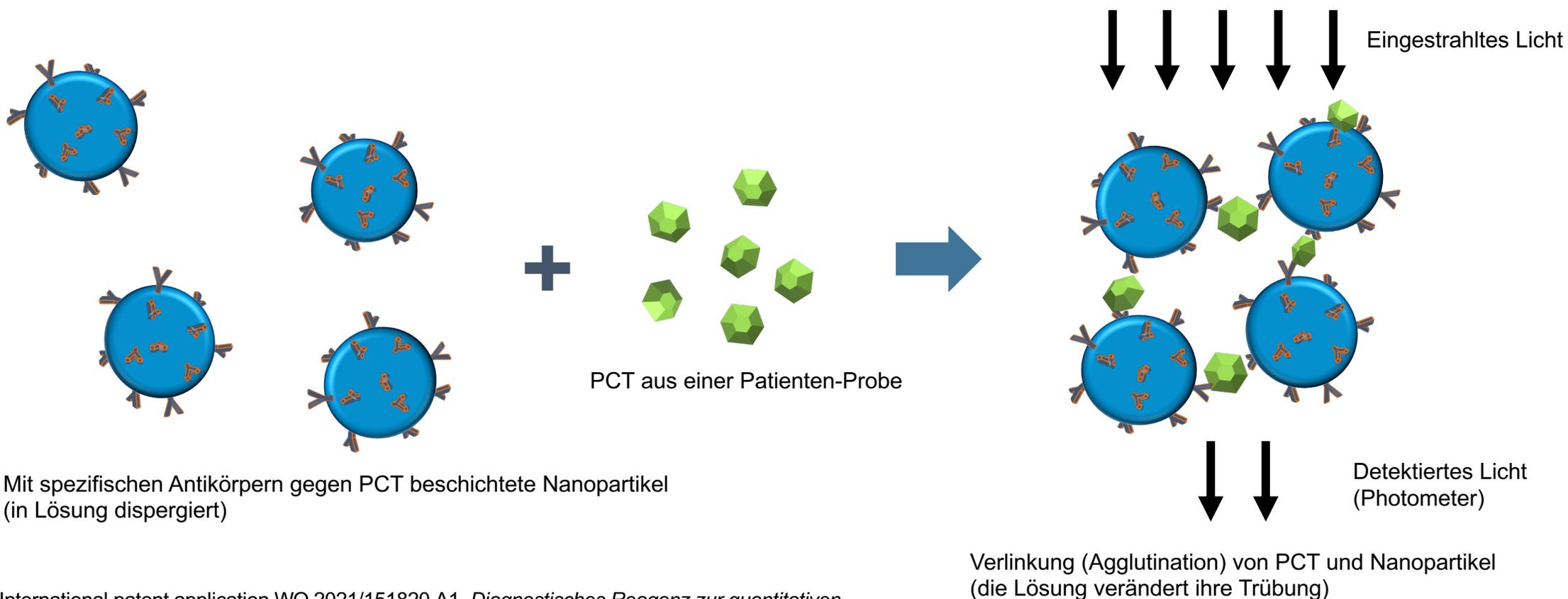


K. E. Rudd, S. C. Johnson, K. M. Agesa, et al., The Lancet, 2020, 395, 200–211

Lee et al. 'Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship in Asia-Pacific countries: adaptation based on an expert consensus meeting' CCLM 2020, 58 (12), 1983



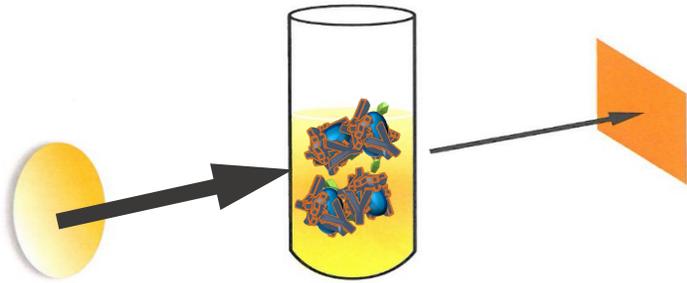
# Procalcitonin FS – Messprinzip (PETIA)



International patent application WO 2021/151820 A1, *Diagnostisches Reagenz zur quantitativen Bestimmung von Procalcitonin in einer Probe*. Priority 28.01.2020



# Procalcitonin FS – Messprinzip (PETIA)





# Procalcitonin – Andere Methoden und Vorteile PETIA

## Bisherige Methoden – CLIA

- 3-4 Komponentenreagenzien, Biotin-Streptavidin-Technologie mit 3 Antikörpern, Magnetpartikeln und gekoppelter Elektrochemolumineszenz/-fluoreszenz
- Lyophilisierte Kalibratoren und Kontrollen
- Benötigt spezielle Geräte und zusätzliche Waschschrte
- damit hohe Verbrauchsmittel und Kosten
- Hohe Menge an Probevolumen nötig (30 µl)
- Dauert lange in der Durchführung (~18 min vs. 10 min), Durchsatz ca. 6-fach geringer
- Hohe Sensitivität

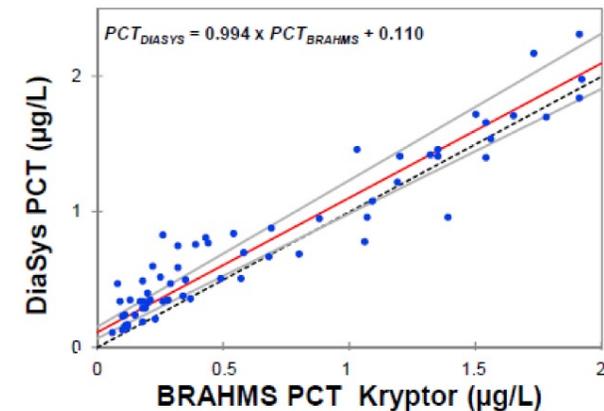
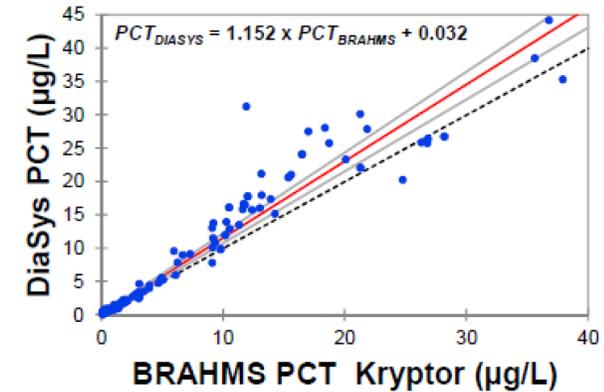
## Procalcitonin FS – PETIA

- *Ready-to-use* 2-Komponenten Reagenz, Kalibrator & Kontrolle
- Auf jedem photometrischen System weltweit anwendbar; einfach in der Handhabung
- Hohe Präzision über den medizinischen Entscheidungsbereich der Sepsis
- Sehr lange On-board und Kalibrationsstabilität
- Sehr gute Korrelation zu anderen Methoden
- Der derzeit sensitivste PETIA-Assay auf dem Markt
- Zeit- & ressourcensparend, Kostenstruktur weltweit erschwinglich



# Procalcitonin FS – Testcharakteristika

	PETIA	eCLIA
Assay	Procalcitonin FS	Elecsys BRAHMS PCT
Analyser	cobas c 501	cobas e 411
Stability	Onboard: 12 weeks Calibration: 4 weeks	Onboard: 4 weeks Calibration: 7 days
Präzision in Serie [CV%]	6.5 (0.45 ng/mL) 4.2 (1.98 ng/mL) 3.7 (9.73 ng/mL)	2.1 (0.622 ng/mL) 1.3 (0.520 ng/mL) 0.9 (10.2 ng/mL)



A. M. Dupuy, A. S. Bargnoux, R. Larcher, A. Merindol, T. Masetto, S. Badiou and J. P. Cristol, *Diagnostics*, 2020, 10, 461

International patent application WO 2021/151820 A1, *Diagnostisches Reagenz zur quantitativen Bestimmung von Procalcitonin in einer Probe*. Priority 28.01.2020



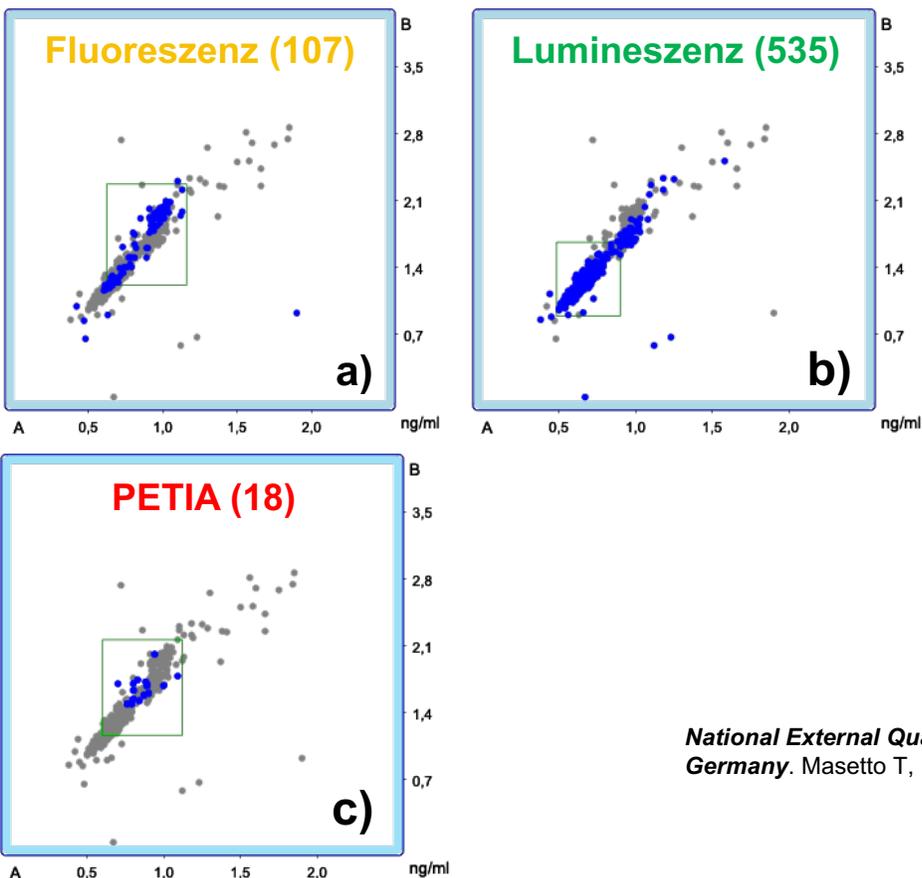
# Procalcitonin FS – Testcharakteristika

Analyzer	R1 [µL]	R2 [µL]	Sample [µL]
cobas c501/c502	120	40	10
cobas c503	90	30	7.5
ADVIA 1650/1800	120	40	10
ADVIA 2400	80	27	7.5
Alinity-c	90	30	7.5
ARCHITECT	120	40	10
Atellica	90	30	8
BioMajesty	90	30	7.5
ADVIA XPT	80	27	7.5
cobas c311	120	40	10
DxC AU	120	40	10
Hitachi 917	120	40	10
Olympus AU400/640	150	50	12.5
Olympus AU480/680	120	40	10
Olympus AU5800	120	40	10
respons 920/940	144	48	12

- Procalcitonin FS Applikation für verschiedenste Geräte diverser Hersteller rund um den Globus
- Universell und vergleichbar einsetzbar: Ein Reagenz auf allen gängigen Geräten
- Geringes Reagenz- und vor allem geringes Probevolumen, wichtig für komplizierte Proben (Frühgeborene/Kinder) und auch für die Kostenstruktur



# Procalcitonin FS – Testcharakteristika

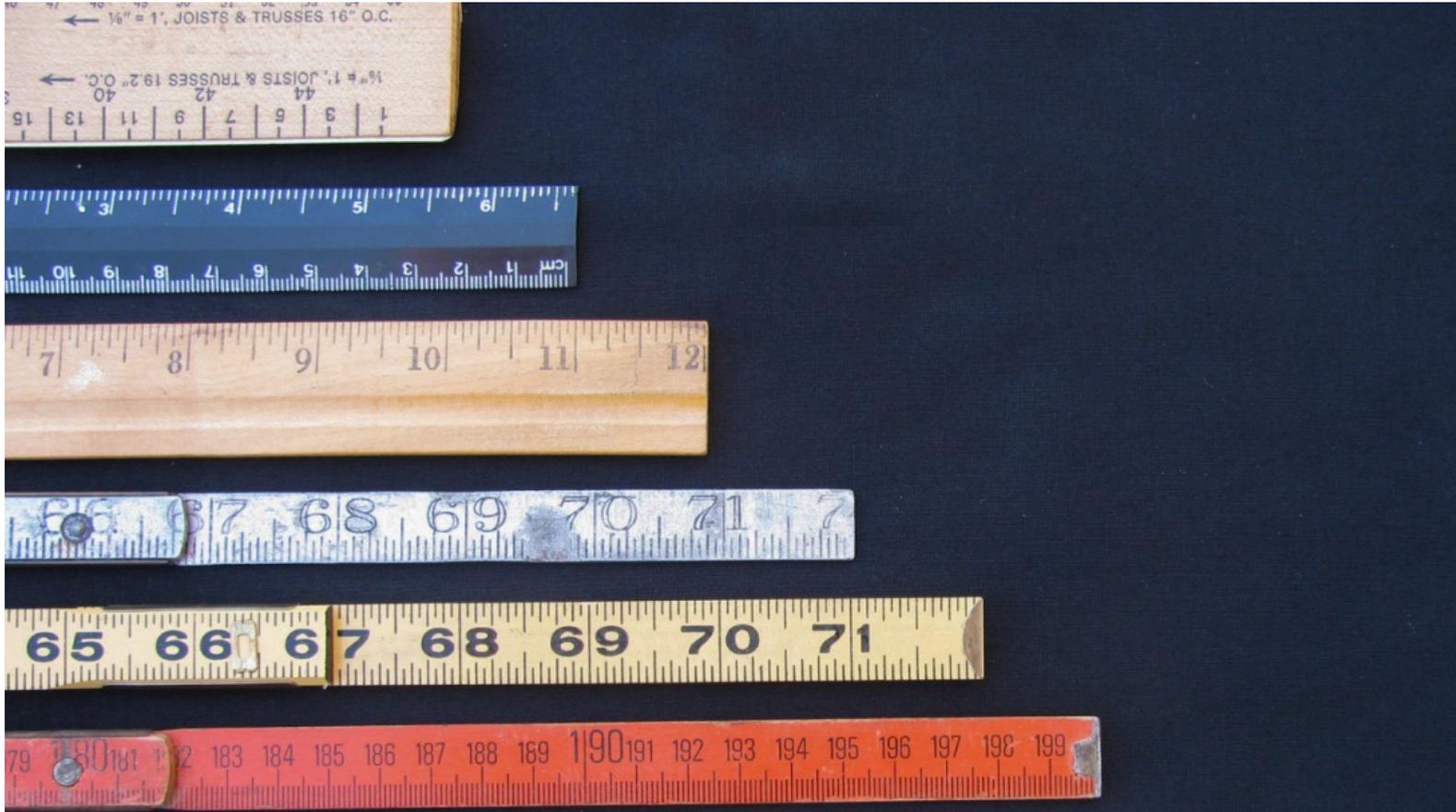


**Ringversuche PCT Deutschland 2020 des RFB (Referenzinstitut für Bioanalytik).** Die drei Technologien Fluoreszenz (a, gelb), Lumineszenz (b, grün) und DiaSys PETIA (c, rot) in ihrer Wiederfindung von normierten Kontrollen innerhalb aller teilnehmenden Labore in Deutschland. Die Gesamtzahl der Teilnehmer ist in grauen Punkten angezeigt, die jeweiligen Test-Prinzipien werden durch blaue Punkte repräsentiert.

*National External Quality Assessment and direct method comparison reflect crucial deviations of procalcitonin measurements in Germany.* Masetto T, Eidizadeh A, Peter C, Grimm M. Clin Chim Acta., 2022 Apr;529:67–75



# Procalcitonin FS – Standardisierung





# Procalcitonin FS – Standardisierung



## Die IFCC Working Group PCT

- Ziel der Gruppe: Entwicklung und Validierung eines weltweiten Referenzmessverfahrens zur absoluten PCT-Quantifizierung mittels *Stable Isotope Dilution Mass Spectrometry* (insgesamt 30 Mitglieder; 16 Wissenschaftler und 14 Unternehmensvertreter)
- DiaSys ist wissenschaftliches Mitglied der IFCC-Arbeitsgruppe zur Standardisierung von PCT. Zusammen mit dem LNE (Laboratoire national de métrologie et d'essais) und der Hochschule Fresenius ist DiaSys eines der drei Kernmitglieder zur Entwicklung der Referenzmethode zur PCT-Quantifizierung



<https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-pct/>

National External Quality Assessment and direct method comparison reflect crucial deviations of procalcitonin measurements in Germany, DOI: [10.1016/j.cca.2022.02.007](https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.02.007)

Bioanalytical Performance of a New Particle-Enhanced Method for Measuring Procalcitonin, DOI: [10.3390/diagnostics10070461](https://doi.org/10.3390/diagnostics10070461)

Letter to the Editor regarding "Development of an antibody-free ID-LC MS method for the quantification of procalcitonin in human serum at sub-microgram per liter level using a peptide-based calibration", DOI: [10.1007/s00216-021-03459-5](https://doi.org/10.1007/s00216-021-03459-5)

Evaluation of the necessity and the feasibility of the standardization of procalcitonin measurements: Activities of IFCC WG-PCT with involvement of all stakeholders, DOI: [10.1016/j.cca.2021.01.004](https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.01.004)

Harmonization status of procalcitonin measurements: what do comparison studies and EQA schemes tell us?, DOI: [10.1515/ccim-2021-0566](https://doi.org/10.1515/ccim-2021-0566)

Candidate High-Resolution Mass Spectrometry-Based Reference Method for the Quantification of Procalcitonin in Human Serum Using a Characterized Recombinant Protein as a Primary Calibrator, DOI: [10.1021/acs.analchem.1c03061](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c03061)



# Procalcitonin FS – Standardisierung



Innovationspreis 2021  
des Landes Rheinland-  
Pfalz in der Kategorie  
"Kooperation" an die  
DiaSys Diagnostic  
Systems GmbH und die  
Hochschule Fresenius für  
die Zusammenarbeit zur  
Standardisierung in der  
Entwicklung eines  
neuartigen Procalcitonin-  
Tests basierend auf der  
PETIA-Technologie

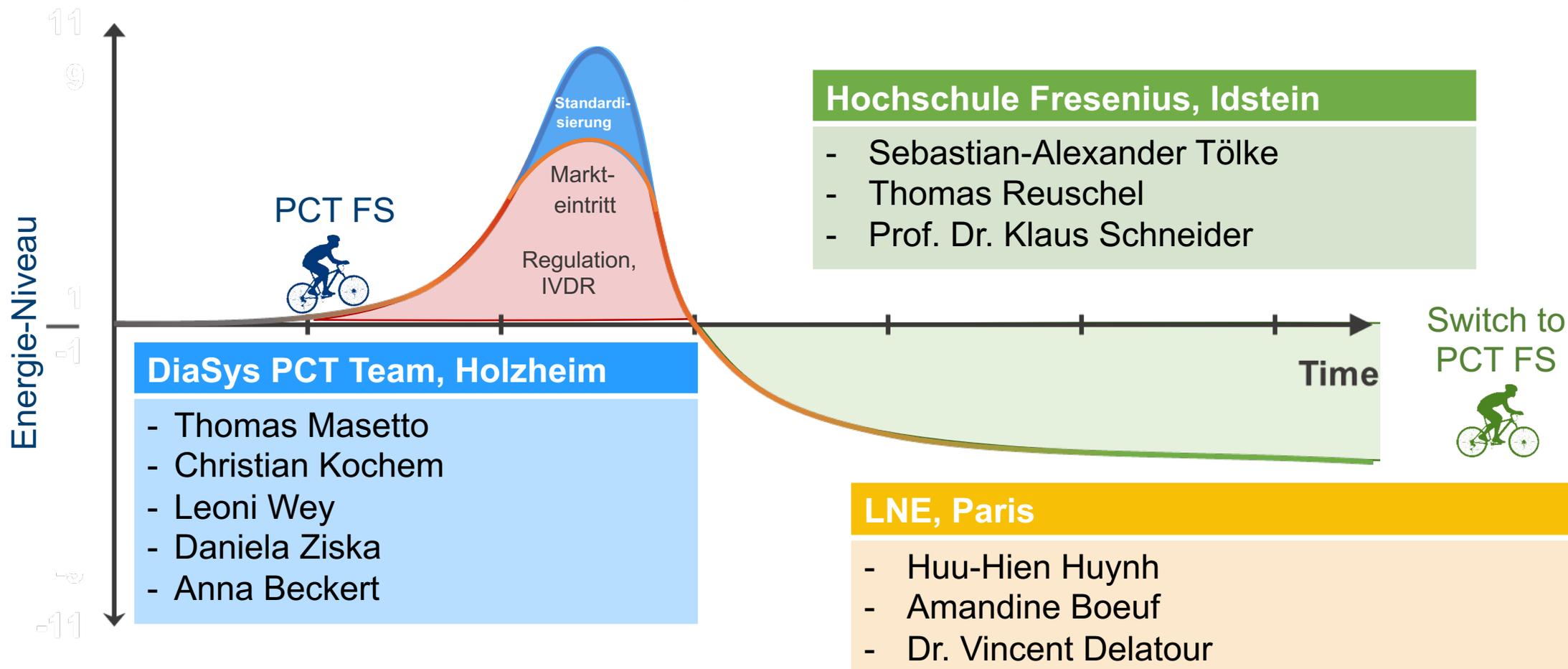


Teams der *DiaSys R&D* und *Fresenius - University of Applied Sciences*





# Procalcitonin FS – Erfolg durch Kooperation



**Wenn jede Stunde zählt: Moderne Diagnostik für ein  
weltweit effektives und verlässliches  
Sepsis-Management**

**VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!**