

Jubiläumsschlaglicht: Labormedizin

Grosse Fortschritte, aber auch steigende Erwartungen und Ansprüche

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein^a, Dr. med. Hans Siegrist^b, Prof. Dr. med. Nicolas Vuilleumier^c

^a Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich und Universität Zürich, Zürich; ^b ehem. ADMED Mikrobiologie, La Chaux-de-Fonds;

^c Service de médecine de laboratoire, Département Diagnostique, Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève, Genève

Durch die Messung von Biomarkern – also Molekülen, Zellen oder Mikroorganismen – trägt die Labormedizin wesentlich zur Früherkennung, Diagnostik und Prognostik vieler Krankheiten sowie zu Therapieentscheidungen und der Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit therapeutischer Interventionen bei.



Arnold von Eckardstein

Von den Anfängen der Labormedizin

Die Wurzeln der modernen Labormedizin liegen in der Mitte des 19. Jahrhunderts, konzeptionell in Rudolf Virchows Zellulärpathologie, technologisch in der Etablierung von Mikroskopie und Färbungen sowie der Bakterienkultur. Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurden die Prototypen der meisten labormedizinischen Schlüsseltechnologien entwickelt, wie Photometrie, Enzymologie, Immunoassays, Durchflusszytometrie, Polymerasekettenreaktion und Massenspektrometrie (MS). Seit den 1970er-Jahren wurden immer mehr labormedizinische Methoden automatisiert und die Arbeitsprozesse und Probenflüsse durch Errungenschaften der Informatik unterstützt. Dadurch wurde nicht nur die schnelle und kostengünstige Analytik der stark wachsenden Zahlen an Proben und Aufträgen ermöglicht, sondern auch die Qualität und Zuverlässigkeit der Befunde verbessert. Durch fortgesetzte Innovationen in der Analytik, Informatik und Biomarker-Forschung ist das Leistungsspektrum in Bezug auf die Zahl der Biomarker und die Analysenzahlen in den letzten 20 Jahren erheblich gewachsen (s. Abb. S1 im Online-Appendix des Artikels). Parallel hierzu stiegen aber auch die Anforderungen an die Qualität, die Effizienz und die Effektivität der labormedizinischen Leistungen.



Hans Siegrist

Neue Technologien, neue Biomarker

Fortschritte bei immunologischen Messmethoden erlauben die Bestimmung von immer mehr klinisch bedeutsamen Biomarkern sowohl im Plasma als auch auf zirkulierenden Blutzellen. Beispiele für klinisch relevante Biomarker-Entwicklungen sind die Bestimmbarkeit der B-Typ natriuretischen Peptide (BNP, NT-proBNP) zur Diagnostik der Herzinsuffizienz, des Procalcitonins



Nicolas Vuilleumier

(PCT) zur Früherkennung bakterieller Infektionen und von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis, ausserdem die Immunphänotypisierung von Blutzellen zur Charakterisierung von Leukämien, Lymphomen, Immundefizienz, Autoimmunerkrankungen oder Thrombozytenfunktionsstörungen sowie zum Monitoring hämatopoetischer Progenitorzellen im Rahmen der Stammzelltransplantation. Durch die Verknüpfung neuer Tracer- und Detektionstechnologien wurden die Messgrenzen der Immunoassays immer weiter abgesenkt. Die höhere analytische Sensitivität verbesserte den negativen Vorhersagewert etlicher Tests und bedingte dadurch tiefgreifende Anpassungen klinischer Pfade. Beste Beispiele hierfür sind die hochsensitiven Troponin-Assays zum Ausschluss eines Herzinfarktes. Der optimale klinische Nutzen hochsensitiver Assays erfordert die konsequente Einhaltung der Vorgaben zu Indikationen und Interpretation.

Im Vergleich zu immunologischen oder biochemischen Messmethoden erlaubt die MS eine spezifischere Analytik von Metaboliten, Medikamenten und Toxinen sowie Proteinen. Aus diesen Gründen hat sich die MS trotz ihrer hohen Komplexität als Referenzmethode für therapeutisches Drug Monitoring, Toxikologie und Drug-of-Abuse-Testung sowie für die Diagnostik seltener Stoffwechselstörungen inklusive des Neugeborenen-Screenings etabliert. Während der letzten zehn Jahre setzte sich die Matrix-assisted-laser-desorption-time-of-flight-(MALDI-TOF)-MS in der Medizinischen Mikrobiologie immer mehr durch. Wegen höherer Identifizierungsraten, Schnelligkeit und Kosteneffizienz löst die MALDI-TOF-MS zunehmend die konventionelle morphologische und biochemische Identifizierung von Pathogenen und Antibiotikaresistenzen ab.

Die Nukleinsäure-Analytik hat während der letzten 20 Jahre enorme Innovationen und eine weite Expansion erfahren. Viele molekulargenetische Methoden, einschliesslich des «Next Generation Sequencing» (NGS), sind essenzielle Komponenten nicht nur in der Diagnostik genetischer Erkrankungen inklusive der nicht invasiven Pränataldiagnostik, sondern auch in der Differenzialdiagnostik und Therapiestratifizierung von Tumoren und Leukämien geworden. Zusehends wird NGS auch in der infektiologischen Diagnostik eingesetzt, meistens um Virusvarianten zu diagnostizieren oder Mikrobiota zu charakterisieren. Die automatisierte Quantifizierung von RNA oder DNA ist essenziell für die schnelle und umfangreiche Diagnostik von Infektionserkrankungen sowie die Wahl der Therapie und das Monitoring der Viruslast, beispielsweise bei Menschen mit AIDS («acquired immune deficiency syndrome») oder Hepatitis C. Die hierfür entwickelten automatisierten Hochdurchsatz-Analysesysteme, aber auch die für die schnelle Diagnostik respiratorischer oder gastrointestinaler Infektionserreger entwickelten Point-of-care-Systeme wurden nach dem Erscheinen von COVID-19 innerhalb weniger Monate für den Nachweis von SARS-CoV-2 adaptiert und spielen seitdem eine zentrale Rolle im Management der Pandemie.

Der labormedizinische Fortschritt wird nicht nur durch neue Technologien und die Entdeckung neuer Biomarker bewirkt, sondern auch durch epidemiologische oder klinische Forschung zu etablierten Biomarkern. Als Ergebnis davon entstanden neue Indikationen oder Interpretationen für altbewährte Biomarker. Beispiele sind die Schätzung der glomerulären Filtrationsrate durch Integration von Kreatinin und/oder Cystatin C, Alter und Geschlecht sowie Algorithmen für die Diagnostik der Leberfibrose oder der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung, aber auch bezüglich der Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen. Zukünftig erhofft man sich durch Integration sehr viel grösserer Datenmengen («big data»), das Management vieler Erkrankungen zu verbessern.

Wie in anderen medizinischen Fachgebieten sind auch in der Labormedizin die normativen Anforderungen stetig gestiegen. Die Vorgaben zur Häufigkeit von Qualitätskontrollen sowie die Toleranzgrenzen für Impräzision und Unrichtigkeit wurden verschärft. Die Akkreditierung ist zum Massstab für die gute labormedizinische Praxis geworden. Zudem sind die Leistungsanforderungen an Biomarker gestiegen. Neben hoher analyti-

scher und diagnostischer Qualität muss immer häufiger auch der klinische oder gesundheitsökonomische Nutzen nachgewiesen werden, damit die Kosten eines neuen Biomarkers von der Grundversicherung getragen werden. Dafür wird in randomisierten, kontrollierten Studien die Wirksamkeit eines neuen Biomarkers bezüglich bestimmter klinischer Endpunkte mit derjenigen von etablierten diagnostischen Strategien verglichen. BNP, NT-proBNP oder PCT sind Beispiele von Biomarkern, die diese Kriterien der evidenzbasierten Medizin im «Health Technology Assessment» (HTA) erfüllen. Im Rahmen des HTA wird immer wieder auch der klinische Nutzen traditioneller Biomarker hinterfragt. Die HTA-Prüfung scheitert dann häufig an einem Mangel an Daten zur Wirksamkeit aus randomisierten Studien. Die Vereinbarung dieser Paradigmen der evidenzbasierten Medizin mit den Konzepten der personalisierten Medizin ist eine weitere Herausforderung für die Labormedizin.

Herausforderungen der modernen Labormedizin

Die letzten 20 Jahre zeitigten grosse Fortschritte in der Labormedizin. Neue Biomarker und Kombinationen etablierter Biomarker auch mit klinischen und demografischen Daten beeinflussen die medizinische Praxis in zahlreichen klinischen Situationen und tragen massgeblich zur Konzeption der Präzisionsmedizin bei. Angesichts knapper werdender Ressourcen und erforderlicher Nachhaltigkeit – nicht nur finanziell, sondern auch im Hinblick auf die Umwelt – muss die Labormedizin zukünftig immer stärker Innovationen, klinischen Bedarf, Wünsche der Menschen nach individualisierter Gesundheitsversorgung und normative Vorgaben in ein gutes Gleichgewicht bringen.

Disclosure statement

AvE meldet Zuschüsse vom Schweizerischen Nationalfonds, der Schweizerischen Herzstiftung sowie der Novartis Foundation, zudem Honorare von Amgen und Sanofi, für die er in beratenden Ausschüssen tätig ist. Er hat Führungsrollen inne in der «European Atherosclerosis Society» und der Arbeitsgemeinschaft Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie und ist der Chefredaktor von «Atherosclerosis». HS und NV haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter: <https://doi.org/10.4414/smf.2022.08952>.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Arnold von Eckardstein
Institut für Klinische
Chemie
Universitätsspital Zürich
und Universität Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
arnold.voneckardstein[at]
usz.ch