

Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau
Andreas R. Huber

Outcome – Studien im Zusammenhang mit Laboranalysen

Biochemische Erkenntnisse und das Wissen über Stoffwechselvorgänge bis zum einzelnen Molekül und die rasche Entwicklung von neuen, sehr leistungsfähigen Methoden haben es erlaubt, dass die Labormedizin als wichtiger Bestandteil von Diagnose, Ausschluss, Therapie, Monitoring und als prädiktiver Test Einzug in die Medizin erhalten hat. Wichtig ist nicht nur die Qualität des Assays, sondern auch das Fachwissen um den Test, d. h. dass ein Test für die richtige Fragestellung eingesetzt wird und die Wertigkeit dem Kliniker bekannt ist. Hinzu kommen das Einhalten der präanalytischen Bedingungen, Kenntnisse über statistische Fakten wie Bayes Theorem und der gekonnte Miteinbezug anderer Resultate, klinischer Gegebenheiten. So lässt sich Berechnung oder wenigstens Abschätzung einer postanalytischen Wahrscheinlichkeit erheben. Der gleiche Test wird eine sehr unterschiedliche Performance haben je nach dem gewählten Einsatzort, resp. dem gewählten Patientenkollektiv. So macht z. B. ein erstmaliger PSA-Test bei einem 70-jährigen Patienten wenig Sinn. Weiter spielen auch die Qualitäten des Tests eine entscheidende Rolle. Es kann davon ausgegangen werden, dass gerade in der Labormedizin weitere Outcome-Studien folgen werden. Der Wert dieser nimmt zu, da die Tests in der Regel nicht bis wenig invasiv, relativ günstig und rasch erhältlich sind.

tät, analytische Spezifität, Messgenauigkeit und viele weitere Merkmale erreicht haben, können die Marker an entsprechenden Patientenkollektiven resp. gegenüber einer gesunden Normalpopulation getestet werden. Damit kann eine Spezifität und eine Sensitivität eines Markers oder einer Reihe von Markern für eine gezielte Fragestellung im Sinne von Einschluss oder Ausschluss einer Diagnose erhärtet werden. Damit wird die Leistung des Tests beschrieben. Im klinischen Alltag reicht das jedoch noch nicht, da die Patienten vor Testausführung nicht bereits in krank oder gesund gruppiert sind. Patienten werden im diagnostischen Prozess aufgrund von Prävalenzen der gesuchten Erkrankung in einem bestimmten Kollektiv nach Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung stratifiziert. Zusammen mit der Leistung des Tests lassen sich dann postanalytische Aussagen machen, will heißen, einen positiv-prädiktiven oder einen negativ-prädiktiven Wert resp. entsprechende Wahrscheinlichkeiten berechnen. Diese Aussage hilft dem Kliniker, integrativ mit anderen Befunden, medizinische Maßnahmen zu erwägen und Ent-

Einleitung

Medizinische Maßnahmen wollen letztlich für ein Individuum, ein Patientenkollektiv oder sogar die Gesellschaft etwas Gutes bewirken. Man tut etwas, um ein gutes, am liebsten optimales Resultat zu haben. Auch der Weg zum Endzustand hin ist wesentlich. Er soll möglichst rasch, möglichst nebenwirkungsfrei und vor allem günstig sein. Es geht um Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Effizienz, Effektivität, Sicherheit, Zeitgerechtigkeit, Aufenthaltsdauer und vieles anderes mehr. Dass die Labormedizin in den eben erwähnten Belangen eine wichtige Stellung einnimmt, ist seit geraumer Zeit bestens bekannt. Der Weg von der Grundlagenforschung bis zur segensreichen Anwendung einer medizinischen Maßnahme an einem Patientenkollektiv ist lange und steinig. Wie in Abbildung 1 gezeigt, beginnt dieser Weg mit Grundlagenforschung, in welcher im Bereich der Labormedizin

neue Biomarker, neue pathophysiologische Zusammenhänge erforscht und entdeckt werden. Schließlich wird ein neuer Biomarker oder eine ganze Gruppe von neuen Markern auf robusten Methoden und Geräten etabliert. Erst wenn diese Methoden die verlangte Leistung wie analytische Sensitivi-

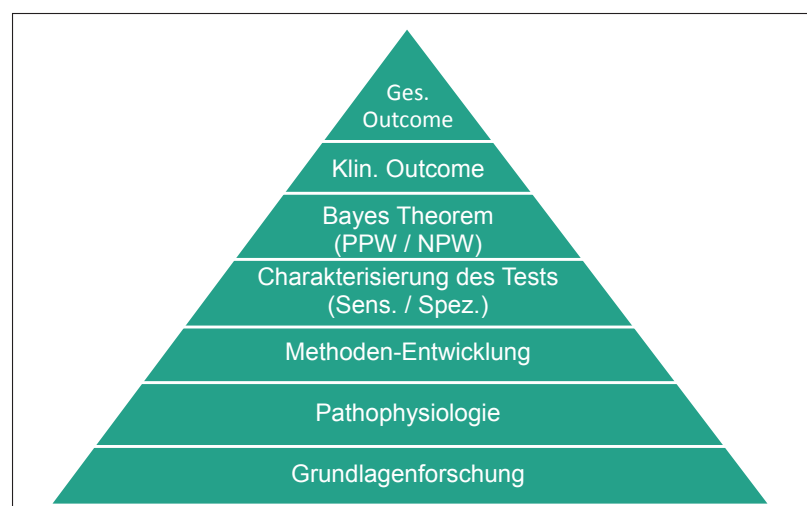


Abbildung 1 Die Entwicklungspyramide von Labortests

scheidungen zu treffen. Die höchste Stufe einer Leistungsbewertung eines Labortests geschieht in der Labormedizin durch Outcome-Studien. Bei solchen Studien werden Erhebungen an ausgewählten Kollektiven durchgeführt, welche letztlich auch die ökonomische Wirkung bezogen auf die Individuen erfassen. Schließlich kann erst so der Wert eines Labortests beurteilt werden.

Mittlerweile gibt es in verschiedenen Ländern renommierte Institutionen, die sich mit Health Technology Assessment (HTA) auseinandersetzen. So zum Beispiel das National Institute of Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien. Auch andere Länder haben ähnliche Institute etabliert. In der Schweiz haben sich verschiedene Plattformen gebildet so die cHTA (<http://chta.info/>) oder die SwissHTA (www.swisshta.ch), die den Fokus Labormedizin bis dato noch nicht respektive wenig aufgenommen haben.

Im Labor geht es letztlich darum aufzuzeigen, wie ein Labortest die ganze Diagnose- und Therapiekette günstig beeinflussen kann. In der Labormedizin sind in den letzten zehn Jahren mehrere bedeutende Outcome-Studien durchgeführt und publiziert worden. Alle diese Studien zeigen, dass ein bestimmter Laborparameter oder eine Gruppe von mehreren Parametern zusammen mit standardisierten klinischen Befunden und Untersuchungsscores unter Einbezug von reifen, statistischen Überlegungen ein günstiger Outcome für den Patienten oder auch das Kollektiv erreicht werden kann. Das Outcome wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Bezüglich Labortests ist ein positiver Zusammenhang zwischen der Qualität des Assays im Sinne von Spezifität und Sensitivität, aber auch bezüglich Robustheit, Impräzision und Stabilität mit Outcomes aufgezeigt worden. Bezüglich Biomarker sind weiter gewisse

Eigenschaften hilfreich wie z. B. Stabilität des Analyten, genaue biochemische Definition usw. Schließlich spielt auch das Umfeld bezüglich Probennahme eine Rolle. Auch hier ist es wichtig, dass die Präanalytik stimmt, d. h. die optimalen Voraussetzungen für die Vorbereitung von Patienten bis zur Analyse eingehalten werden. Je einfacher diese sind und je robuster ein Parameter in einer Probe ist, desto größer ist die Chance, dass ein Labortest einen wesentlichen Beitrag leisten kann.

Zusammenstellung einiger jüngerer Outcome-Studien mit Laboranalysen

In der Tabelle 1 finden sich eine Anzahl von Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt und veröffentlicht werden konnten. Es handelt sich um verschiedene Biomarker, die bei diversen Fragestellungen resp. Erkrankungen eingesetzt werden konnten. Es ist im Rahmen dieses Übersichtsartikels nicht möglich, eine weitgehende und ausgesprochen vertiefte Präsentation von sämtlichen Outcome-Studien mit dem Fokus Labormedizin aufzuzeigen.

Beispiel einer kürzlich erhobenen Outcome-Studie

Harnwegsinfekte (HWI) gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten und sind für einen hohen Anteil des weltweit steigenden Antibiotikaverbrauchs verantwortlich [1]. Die Verminderung der Verschreibung von Antibiotika ist erstrebenswert, da die übermäßige und zu lange Einnahme die Resistenzentwicklung der Bakterien gegen Antibiotika und das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigt sowie die Kosten im Gesundheitswesen erhöht. Die aktuellen Therapieempfehlungen beruhen größtenteils auf Ex-

pertenmeinung, da nur wenige Studien zur Ermittlung der optimalen Antibiotika-Therapiedauer durchgeführt wurden.

Bereits 1993 wurden erhöhte Procalcitonin-Werte bei bakteriellen Infektionen beschrieben. Seitdem wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass Procalcitonin sicher und zuverlässig zur Diagnose der Sepsis und zur Antibiotikatherapie-Steuerung bei Atemwegsinfekten genutzt werden kann [2]. Bei Pyelonephritis im Kindesalter ist Procalcitonin hilfreich als Marker für den Schweregrad der Erkrankung. Bei Erwachsenen mit HWI wurde Procalcitonin bisher noch nicht im Rahmen von Interventionsstudien untersucht. Die Gruppe von van Nieuwkoop zeigte, dass durch die Messung von Procalcitonin eine Bakteriämie bei Urosepsis vorausgesagt werden kann [3]. Ottiger und Kollegen konnten zeigen, dass Verlaufsmessungen der Leukozytenzahlen im Urin mit sinkenden Werten bis zur Normalisierung der Pyurie mit dem Therapieerfolg bei HWI korrelieren [4]. Von April 2012 bis März 2014 wurden konsekutive immunkompetente Erwachsene mit nicht Katheter-assoziierten HWI als Hauptdiagnose in der Notfallstation des Kantonsspitals Aarau randomisiert. In der Interventionsgruppe wurden Entscheidungen zu Beginn und Ende der Antibiotika-Therapie gemäß den initialen und Verlaufswerten von Procalcitonin und Pyurie getroffen. In der Kontrollgruppe erfolgte die Therapie gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen (Abb. 2). Ein HWI lag vor, wenn mindestens ein klinisches Kriterium wie Dysurie, Pollakisurie, suprapubische Schmerzen, Flankenschmerzen oder Temperatur $\geq 38,0^\circ\text{C}$, sowie ein Kriterium im Urinstatus wie quantitative Pyurie > 20 Leukozyten/ μl und/oder positiver Nitrit erfüllt waren. Ein HWI wurde als febril definiert, wenn Flankenschmerzen, Temperatur $\geq 38,0^\circ\text{C}$

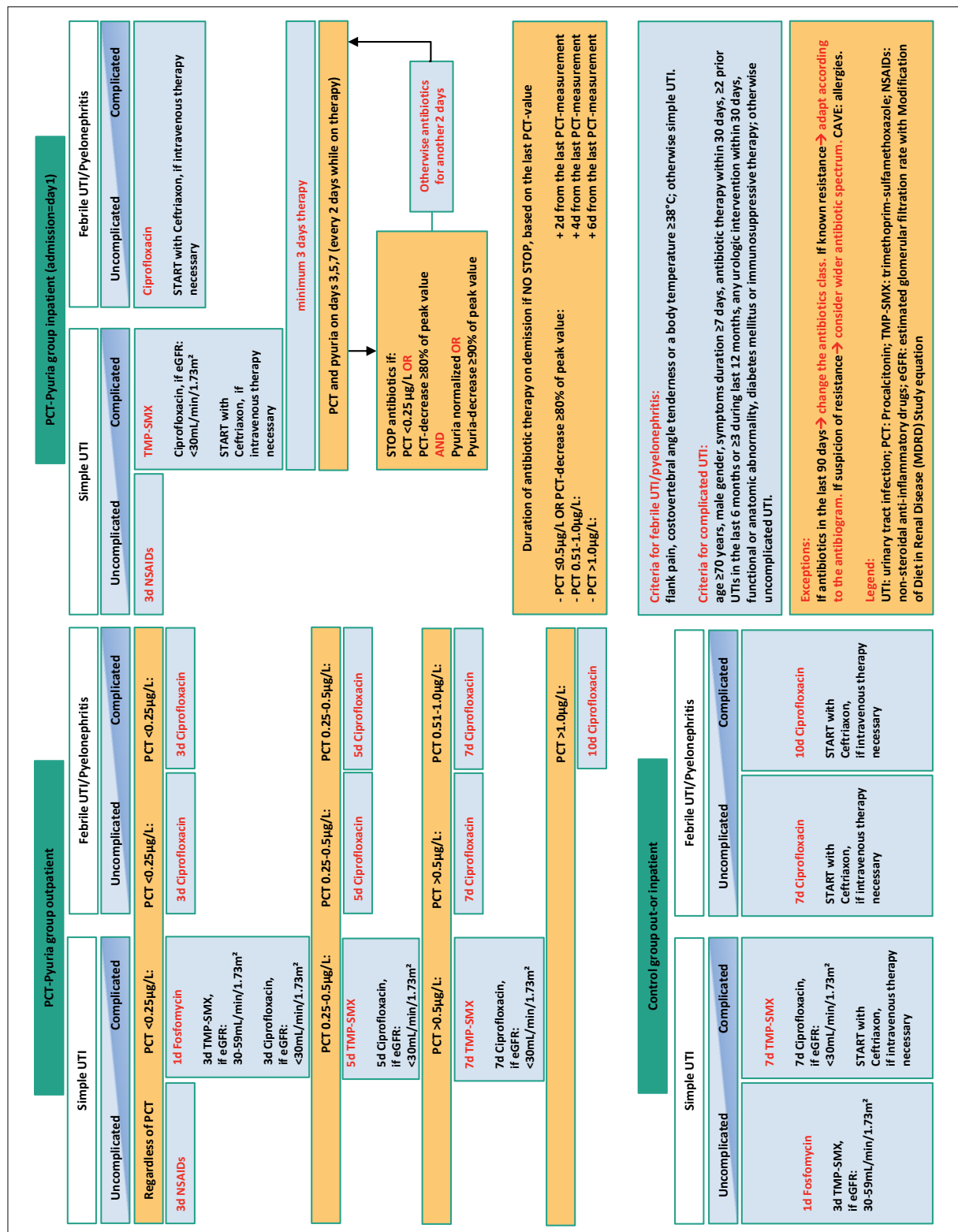


Abbildung 2 Abklärungsalgorithmus bei Verdacht auf Harnwegsinfekt

Tabelle 1 Zusammenstellung einiger kürzlich publizierten Labor – Outcome – Studien

Nr	Parameter	Topic	Bewertung	Quelle
1	PCT	Harnwegs-infekt	Gezielte Antibiose, optimierte Behandlungsdauer sowie gesteuerte empirische Therapie	[5]
2	PSA	Prostata CA	Konzentrationsabhängiges Screening mit Stufenschema	[6]
3	BCR-ABL	CML	Steuerung der Therapie mit Tyrosinkinase – Blocker	[7]
4	Copeptin	Hypo-natriämie	Beurteilung des Verlaufs	[8]
5	Proadrenomedullin	Community-Acquired Pneumonia	Algorithmus zusammen mit klinischem Score	[9]
6	PSA	Prostata CA	Überlebensvorteil und mehr QUALY dank PSA gesteuerter Behandlung	[10]
7	Mehrere Biomarker	Pneumonie	Verbessertes Management des Patienten in der Notfallstation	[11]
8	Mehrere Biomarker	Herz-insuffizienz	Verbesserung der Hospitalisationsdauer	[12]
9	PCT	Pneumonie	Bessere Behandlungsstrategie im Notfall und Spital	[13]
10	Mehrere Biomarker	Mehrere Krankheiten	Übersichtsartikel	[14]

oder Klopfdolenz der Nierenloggen in der körperlichen Untersuchung festgestellt wurden. Die Kriterien für einen komplizierten HWI waren Alter ≥ 70 Jahre, männliches Geschlecht, Symptombdauer länger als 7 Tage, vorausgegangene Antibiotika-Therapie in den letzten 30 Tagen, ≥ 2 vorausgegangene HWI in den letzten 6 Monaten oder ≥ 3 vorausgegangene HWI in den letzten 12 Monaten, jegliche urologische Intervention in den letzten 30 Tagen, funktionale oder anatomische Abnormität, sowie Diabetes mellitus.

Für einfache HWI war Fosfomycin (3 g Einmaldosis per os) empfohlen, bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 30–59 ml/min/1,73 m² Sulfamethoxazol-Trimethoprim (800/160 mg zwei Mal täglich per os), bei einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² Ciprofloxacin (250 mg zwei Mal täglich per os). Bei febrilen HWI/Pyelonephritis wurde Ciprofloxacin (500 mg zwei Mal täglich per os, respektive

250 mg zwei Mal täglich per os bei GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder Ceftriaxon (2 g täglich intravenös) verabreicht. Bei Nachweis eines resistenten Erregers wurde die Therapie resistenzgerecht adaptiert.

Anlässlich des Eintritts wurden Urinstatus und eine Urinkultur mit Antibiotogramm abgenommen sowie Procalcitonin im Serum gemessen. Bei febrilen HWI wurden Blutkulturen vor Antibiotikabeginn abgenommen. Bei stationären Patienten erfolgten Kontrollen des Urins sowie Blutentnahmen jeden zweiten Tag während der Therapie.

Procalcitonin wurde mit Hilfe des Kryptor® PCT-Assay (Thermo Fisher Scientific, Clinical Diagnostics BRAHMS, Hennigsdorf, Deutschland, funktionelle Assay-Sensitivität von 0,06 µg/l) gemessen, der bei uns in klinischer Routine rund um die Uhr durchführbar ist. Bei allen Patienten wurde ein Urinstatus und eine Urinkultur sieben Tage nach Therapieende und am Tag 30 nach Stu-

dieneinschluss abgenommen. Die Patienten wurden instruiert, den Urin in die BD Vacutainer® Plus Preservative Tube mit Ethylparaben, Natriumpropionat und Chlorhexidin für Urinstatus und BD Vacutainer® Plus C&S Preservative Tube mit Borsäure, Natriumformiat und Natriumborat für Urinkultur zu Hause abzufüllen und per Post einzusenden.

Mit allen Patienten führten wir verblindet hinsichtlich der Randomisierungsgruppe 30 und 90 Tage nach Einschluss in die Studie ein 15-minütiges Telefoninterview durch.

Der primäre Endpunkt war die gesamte Antibiotika-Exposition innerhalb von 90 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren die initiale Therapiedauer; die Rezidivrate innerhalb von 90 Tagen, definiert als jede Wiederbehandlung eines Harnwegsinfektes; persistierende Infektion sieben Tage nach Therapieende und relapse 30 Tage nach Einschluss unabhängig von Symptomen, definiert

als Nachweis des initialen Uropathogens und Pyurie > 20 Leukozyten/ μ l.

Wir screenen 394 und randomisierten 129 Patienten. Vorläufige Resultate zeigen eine signifikante Verkürzung der Antibiotikatherapiedauer um 30 % insgesamt und gleiche Trends in allen vier Subgruppen für die Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Erfreulicherweise fanden sich dabei keine signifikanten Unterschiede im klinischen Outcome. Eine detaillierte Auswertung wird derzeit durchgeführt und eine ausführliche Publikation der Ergebnisse ist geplant.

Harnwegsinfektionen sind häufige Infektionskrankheiten und für den hohen Antibiotikaverbrauch weltweit mitverantwortlich. Es ist die erste Interventionsstudie, die untersucht, ob mit Hilfe von Procalcitonin und Pyurie die Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen verkürzt werden kann. Vom April 2012 bis März 2014 wurden immunkompetente Erwachsene mit nicht Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen im Kantonsspital Aarau eingeschlossen. In der Interventionsgruppe wurden Entscheidungen zur Antibiotika-Therapie gemäß den Werten von Procalcitonin und Pyurie getroffen, in der Kontrollgruppe gemäß den aktuellen Guidelines (Antibiose nach Schema).

Mit Erlaubnis und bestem Dank an die Autoren der Studie

Daniel Drozdov, Stefanie Schwarz, Alexander Kutz, Eva Grolimund, Anna Christina Rast, Deborah Steiner, Katharina Regez, Ursula Schild, Merih Guglielmetti, Antoinette Conca, Barbara Reutlinger, Cornelia Ottiger, Florian Buchkremer, Sebastian Haubitz, Claudine Blum, Andreas Huber, Ulrich Buerger, Philipp Schuetz, Andreas Bock, Christoph A. Fux, Beat Mueller, Werner C. Albrich

Limitationen

Da wie gesagt, die Qualität des Assays eine wichtige Rolle spielt, genügen einfache und wenig präzise Schnelltests selten für eine Eignung zur Outcome-Beeinflussung. Die notwendigen Technologien sind größtenteils aufwändig und sind eher in Großlaboratorien anzutreffen als im Labor des niedergelassenen Arztes oder gar beim Consumer, sprich Patienten selbst. Als Beispiel möge ein Schnelltest für Norovirus-Infektion gelten. Solche Schnelltests sind gekennzeichnet durch eine hohe Rate an falsch-positiven Resultaten, aber vor allem auch an falsch-negativen Resultaten, womit zum einen viele echte Patienten verpasst und im Gegenzug viele Gesunde unnötig isoliert werden. In Zukunft wird durch das wenig professionelle Arbeiten von Laien oder Halblaien eher eine Weiterverbreitung von ungerichteten Maßnahmen bewirken. Will heißen, das Outcome für das Patientenkollektiv in diesem Beispiel „Durchfall“ fällt schlecht aus. Glücklicherweise gibt es neuere sogenannte Schnelltests, die mit äußerst präziser Methodik, z.B. Infektionserreger nachweisen lässt. Diese neuen Messmethoden sind auch bezüglich Platzbedarf und Einfachheit der Bedienung sowie Robustheit deutlich besser geworden, so dass in den kommenden Jahren zu erwarten ist, dass auch sogenannte Schnelltests (Point-of-Care-Testing) in neuen Outcome-Studien ausgetestet und später einmal eingesetzt werden können.

Eine weitere Limitation ist sicher die Verrechnbarkeit zu Lasten der Versicherer oder Krankenkassen. In einer Zeit, wo die Ressourcen knapper werden, werden mehr und mehr nur solche medizinischen Maßnahmen vergütet werden, die in einem einigermaßen vernünftigen HTA-Prozess den Nachweis erbracht haben, tatsächlich für

den entsprechenden Einsatz geeignet zu sein, resp. einen guten Outcome für Individuen, Patientenkollektiv und allenfalls auch Gesellschaft aufzeigen.

Es ist auch anzunehmen, dass gewisse Biomarker nur für gewisse Situationen geeignet sind. Dies weil durch die Definition auf ein Einsatzgebiet die Prävalenz entsprechend miteingerechnet ist, und so für den Test ein günstiges Umfeld geschaffen wird. Als Beispiel sei eine Intensivstation genannt, in welcher es sinnvoll ist, einen Procalcitonin-Test vorzuhalten, damit eben dieser Marker für den Schweregrad einer Sepsis miteinbezogen werden kann. Weiter wäre ein geeigneter Test für die Diagnose eines HWI in einer Praxis eines niedergelassenen Arztes oder eines Gynäkologen wertvoll, weil dort diese Fragestellung recht häufig und auch die klinische Erfahrung vorhanden ist, was wiederum den Einsatz des Testes begünstigt. Aus heutiger Sicht macht es sicher keinen Sinn, in niedergelassenen Arztpraxen, in der Dorfapotheke oder gar beim Patienten (consumer-direct-testing) eine riesige Palette von verschiedensten Tests vorzuhalten.

Outcome studies with regard to medical laboratory testing

Outcome studies and health technology assessment and appraisals have become more and more prominent in regard to the utility of laboratory testing in clinical medicine. In the past years many valuable and useful studies have been published that demonstrate an increasing value of laboratory testing in a variety of clinical situations or for a good number of disease diagnosis and monitoring. An excellent outcome using laboratory testing can only be achieved when the tests (methods) have an outstanding

performance in terms of sensitivity, specificity, imprecision and robustness. Further, not only has the test per se to be outstanding, it is also of utmost importance that the clinical setting, in which the test is performed, fits and that the preanalytic requirements are fulfilled as well as that the statistical rules are followed. The laboratory test has to be incorporated into an integrated approach respecting in a weighted attempt as many as possible aspects of health care.

Literatur

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infectious disease clinics of North America 2014; 28: 1 – 13.
2. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med 2011; 9: 107.
3. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. Procalcitonin reflects bacteraemia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. Critical care 2010; 14: R206.
4. Ottiger C, Schaer G, Huber AR. Time-course of quantitative urinary leukocytes and bacteria counts during antibiotic therapy in women with symptoms of urinary tract infection. Clin Chim Acta 2007; 379: 36 – 41.
5. Drozdov D, Thomer A, Meili M, et al. Triple P study group. Procalcitonin, pyuria and proadrenomedullin in the management of urinary tract infections – ‘triple p in uti’: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2013; 14: 84.
6. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA Pyramid” for Men with Initial Prostate-specific Antigen ≤ 3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening. Eur Urol. 2014 Apr 18. pii: S0302-283800318-2. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.005.
7. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011; 118: 1208 – 1215.
8. Nigro N, Müller B, Morgenthaler N, et al. The use of copeptin, the stable peptide of the vasopressin precursor, in the differential diagnosis of sodium imbalance in patients with acute diseases. Swiss Med Wkly. 2011; 141: w13270.
9. Widmer D, Drozdov D, Rüegger K, et al. Effectiveness of Proadrenomedullin Enhanced CURB65 Score Algorithm in Patients with Community-Acquired Pneumonia in “Real Life”, an Observational Quality Control Survey. J Clin Med 2014; 3: 267 – 279.
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014 Aug 6. pii: S0140-673660525-0. doi: 10.1016/S0140-673660525-0.
11. Sousa Da Silva RX, Dusemund F, Nickel C, Bingisser R, Huber A, Müller B, Albrich WC. Validation of a risk-based biomarker-enhanced scoring system for lower respiratory tract infections (OPTIMA I Basel) – An observational survey. International Journal of Clinical Medicine 2013; 4: 69 – 77.
12. Dusemund F, Steiner M, Vuillio-menet A et al. Multidisciplinary Assessment to Personalize Length of Stay in Acute Decompensated Heart Failure (OPTIMA II ADHF). J Clin Med Res 2012; 4: 402 – 409.
13. Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B. Guidance of anti-biotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: Insights into the ProHOSP study. Virulence 2010; 1: 88 – 92.
14. Winzeler BF, Christ-Crain M. Hormone als Biomarker für Diagnose und Prognose. Praxis (Bern 1994). 2012; 101: 251 – 257.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
Kantonsspital Aarau AG
Tellstrasse 25
5001 Aarau
andreas.huber@ksa.ch