

BIOTECHNET

Diagnosewerkzeuge im Aufwind

«Kristallklare Einblicke» lautete das Motto des Olten Meetings 2014, zu dem das biotechnet Switzerland im Rahmen des Nationalen Thematischen Netzwerks NTN Biotech erstklassige Fachleute zum Gedankenaustausch versammelte. Die Mischung aus Forschung und Industrie schafft neue Impulse und die Entwicklung von Schlüsseltechnologien der Zukunft.

ELSBETH HEINZELMANN

Leidet mein Patient an einem neuroendokrinen Tumor oder an einem invasiv wachsenden Adenokarzinom? Gewisse Adenokarzinome nehmen einen weit weniger aggressiven Verlauf. Mit der treffenden Frühdiagnose kann der Arzt die richtige Therapie wählen und Menschenleben retten.

Das Damoklesschwert des Kostendrucks

Doch während der Arzt alle diagnostischen Möglichkeiten zum Wohl des Patienten ausschöpft, dreht sich die gesundheitsökonomische Debatte um das Kosten/Nutzen-Verhältnis, gesteigerte Leistung und Wettbewerb. «Unter dem zunehmenden Kostendruck geht der akademische Aspekt der Diagnostik verloren», warnt PD Dr. med. Alexander Leichtle vom Universitätsinstitut für Klinische Chemie (UKC) am Inselspital Bern. Er zitiert das Beispiel des Klinikums Aachen, das vor zwei Jahren beschloss, sein Zentrallabor an einen privaten Betreiber auszugliedern. Von diesem Schritt versprach sich die Aachener Klinikführung Einsparungen von rund 5 Millionen Euro trotz Einsatz von über 1000 Untersuchungsmethoden. Es steht viel auf dem Spiel, wird doch der deutsche Labormarkt auf rund 6,4 Milliarden Euro geschätzt und dürfte angesichts der alternen Bevölkerung rapide zunehmen.

«Laborberichte beeinflussen 70–80 % aller medizinischen Entscheide, womit Labormedizin eine Kernkompetenz darstellt», so Alexander Leichtle. In seinem Fokus stehen neue Lösungsansätze für die Labormedizin in Zeiten von «big data» im Sinn von Computational Medicine. Da die Labormedizin einen rasanten Automatisierungs- und Konsolidierungsprozess durchläuft, die Analyten immer kostengünstiger, schneller und präziser werden, setzt das Berner Inselspital auf «Omics»-Technologien, beispielsweise Metabolomics, und deren Auswertung mit Methoden aus dem Umfeld von «big data». Zudem ist eine Biobank für die integrierte



Design-Modell des künftigen POC-Instrumentes für TDM. Ein Blutstropfen wird in einer wegwerfbaren Probenpräparationskartusche verarbeitet. Analytenmoleküle – dargestellt als Dreiecke – lassen sich in einem analytischen Modul quantifizieren, dann die Resultate an eine Datenbank senden.

(Illustration: C. Guiducci, EPFL, adapted by M. Pfeifer)

Gesundheitsforschung geplant. «Unsere Biobank Bern wird eine umfangreiche Automatisierung und Informationstechnologie bereitstellen, damit Plasma, Serum und Derivate von Blutzellen zukunftssicher und in bestmöglicher Qualität für die Forschenden des Inselspitals zur Verfügung stehen», so Leichtle. «Ziel ist es, Analysen aus Biobankproben mit weiteren Spitaldaten in einem «big data»-Verfahren zusammenzuführen, um in Zukunft eine präzise und damit effektive Diagnose von unterschiedlichsten Krankheitsbildern zu ermöglichen.»

Schnelle Diagnose – sofortiger Behandlungsbeginn

Sich rasch Klarheit zu verschaffen über ein Krankheitsbild, ist besonders dort lebenswichtig, wo eine bakterielle Infektion vorliegt, wie im Fall einer Endokarditis. Diese Entzündung der bindegewebigen Herzinnenhaut kann jeden Menschen betreffen, vor allem jene mit Herzfehlern. Besonders hoch ist das Risiko nach Operationen, wo sie gravierende Schäden der Herzklappen bewirken kann. Die Behandlung muss so-

fort erfolgen, bevor ein Herzklappendefekt entsteht oder die Infektion im ganzen Körper gestreut wird. Es steht einiges auf dem Spiel, denn die akute Form der bakteriellen Endokarditis rafft 30–40 % der betroffenen Menschen dahin.

Dies ist das Spezialgebiet der Hutman Diagnostics AG in Basel. Sie entwickelt Diagnostik für die Detektion von lebensgefährlichen Krankheitserregern und Infektionskrankheiten. Ihr neu realisiertes Endocardigene Tissue identifiziert infektiöse Erreger in weniger als vier Stunden mit einer Inklusivität von 96 % und einer Sensitivität von 80 %. Auf diese Weise kann der Kliniker im Handumdrehen das geeignete Antibiotikum wählen und die bakterielle Infektion rasch und effizient behandeln. Das Test-Kit besteht aus einer universellen PCR-Reaktion (Polymerase-Kettenreaktion), artspezifischer Microarray-Erkennung und softwarebasiertem Auslesen. Die Methoden der Probenpräparation für eine optimale DNA-Extraktion und die Sensitivität sind unterschiedlich. «Der frühe Erregernachweis rettet Leben, verbessert das klinische Ergebnis und redu-

ziert durch Medikamente verursachte Nebeneffekte», erklärt Laborchefin Dr. Sabine Kressmann. «Andererseits senkt das Verfahren die Krankheitskosten und verkleinert das Risiko einer Ausbreitung von Antibiotikaresistenz.» Der Test fusst auf derselben einzigartigen Technologieplattform, auf der alle Hutman-Produkte basieren. «Neben bakterieller Endokarditis entwickeln wir Diagnosekits für Knochen- und Gelenkentzündungen, Meningitis und Fieber», so Sabine Kressmann. Für technische und wissenschaftliche Aspekte von Design und Entwicklung kooperiert das Team mit Ärzten und Mikrobiologen an Spitälern in ganz Europa. «Das Spektrum möglicher Anwendungen ist enorm, reicht von humanen Erkrankungen über Veterinärmedizin bis zu Umweltschäden und Lebensmittelsicherheit.»

Kampf gegen häufigste Krebsart

Relativ wenig bekannt ist die Tatsache, dass Prostatakrebs der häufigste bösartige Tumor ist und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern. Heute erweisen sich drei von vier Frühdiagnosen jedoch als falsch und führen zu unnötigen Biopsien und damit zu vermeidbarem Stress für die Patienten. Infolge unpräziser Prognosemethoden für Prostatakrebs wird oft übertherapiert, denn zwei Drittel der Tumore bedürfen eigentlich keiner sofortigen Behandlung. Weiter sind die Therapiemethoden unspezifisch, was erklärt, dass 75 % der Patienten auf die verabreichten onkologischen Medikamente nicht ansprechen. Dies verursacht massive Kosten, kommt doch eine einzige Biopsie auf rund 1500.00 CHF zu stehen, während sich die Kosten für Über-

behandlung auf ungefähr 7500.00 CHF belaufen dürften.

Dr. Ralph Schiess, heute CEO des 2010 gegründeten ETHZ-Spin-offs ProteoMediX AG, entwickelte während seiner Doktorarbeit einen blutbasierten Test. Dieser erzielt eine wesentlich höhere Genauigkeit als der gängige klinische Standard. Die ProteoMediX-Strategie basiert auf drei thematischen Achsen: «Einerseits entwickeln wir diagnostische Biomarker, um den Tumor in einem frühen Stadium zu entdecken und falsche Positivanzeigen zu entlarven. Andererseits stellen wir Prognosewerkzeuge her, um aggressive von indolenten Tumoren zu unterscheiden», erklärt Ralph Schiess. «Schliesslich zeigen unsere Stratifizierungsbiomarker in klinischen Tests ein beachtliches Potenzial, um Patienten Therapien mit mehr Sicherheit und Effizienz zu ermöglichen und damit eine personalisierte Medizin zu erlauben.» Um den Standard-Technologieplattformen der Diagnoselabors zu entsprechen, passte das ProteoMediX-Team sein nicht-invasives Testformat an und übertrug seine Biomarker-Assays von der ursprünglich eingesetzten Massenspektrometrie-Plattform in ein Immunoassay-Format. Die Methode ermöglicht eine rasche, sensitive, reproduzierbare, kosteneffiziente und leicht zu handhabende Analyse.

Der Erfolg lässt nicht auf sich warten: «Die hohe Spezifität unseres neuen PMX-Dx-Tests, gezeigt in ersten klinischen Studien, könnte die Anzahl unnötiger Biopsien in der klinischen Praxis um über 60 % reduzieren», bilanziert Ralph Schiess. «Und es stecken noch vielversprechende Prognosewerkzeuge in der Pipeline.»

Dezentralisierte Medikamentenspiegel-Bestimmung

«Auf den ersten Blick erscheint das Prinzip einfach, aber die Realität ist komplex», betont Professor Marc Pfeifer. Die Konzentration eines Medikamentes im Blut eines Patienten kann oberhalb einer gewissen Grenze unerwünschte und gefährliche Nebenwirkungen auslösen. Ein zu geringer Medikamentenspiegel hingegen führt nicht zum erwünschten therapeutischen Ergebnis. Die Medikamentenspiegelbestimmung (Therapeutic Drug Monitoring TDM) soll sicherstellen, dass der Patient eine optimale Dosis erhält. So lässt sich beispielsweise eine gefährliche Organabstossungsreaktion eines Patienten mit transplantierte Niere wegen einer zu niedrigen Immunsuppressivum-Konzentration verhindern. Umgekehrt verhindert das Bewahren zu hoher Konzentrationen nephrotoxische Effekte und andere eventuell tödlich verlaufende unerwünschte Nebenwirkungen.

Die pharmakokinetische Variabilität aufgrund von Alter, Geschlecht oder genetischen Faktoren kann die Konzentration des Medikamentes im Blut und damit den therapeutischen Verlauf wesentlich beeinflussen. Deshalb berücksichtigt der betreuende Arzt diese Aspekte in der Therapie. Was die Sache weiter verkompliziert, ist die Tatsache, dass solche Analysen mehrere Milliliter Blut benötigen und in klinischen Laboratorien grosser Spitäler durchzuführen sind. Ein kleines Tischgerät für den Hausarzt, das nur einen Tropfen Blut für die Messung benötigt, entwickelt gegenwärtig die HES-SO Valais-Wallis gemeinsam mit einer Schwesterschule



Das Hutman-Team von rechts nach links: Gustavo Gershuber, Dr. Sabine Kressmann, Dr. Bruno Golding, Michael Cernochova, Dr. Nicolas Ponroy.

(Copyright Kenneth Nars, bz Basellandschaftliche Zeitung)



Acquity UPLC Trennungssystem gekoppelt mit einem Xevo TQ-S (Waters) Massenspektrometer am Inselspital Bern: Das UPLC trennt die Metaboliten, das Massenspektrometer ionisiert dann die Moleküle für die Analysen.

(Bild: Inselspital Bern)

Seminaragenda 2015



Die beiden Mitbegründer der ProteoMediX CEO Dr Ralph Schiess (rechts) und CFO Christian Brühlmann. Diagnosewerkzeuge der ProteoMediX ermöglichen eine personalisierte Medizin und vermeiden so Überbehandlung.

(Bild: ProteoMediX)

in Yverdon, drei Forschungsgruppen der EPFL mit Professor Carlotta Guiducci sowie dem CHUV Lausanne in einem von nano-tera/SNF finanzierten Projekt. Die Forschungsgruppen der Professoren Jean-Manuel Segura und Marc Pfeifer von der HES-SO, verantwortlich für die Test-Entwicklung und das Design der Prototypen, arbeiten eng zusammen, denn Geräte- und Assay-Spezifikationen sind gegenseitig abhängig. «Unser Ziel ist es, den status quo zu hinterfragen und die Tür zu öffnen zu einer einfacheren und weniger teuren Medikamentenspiegelbestimmung» resümiert Marc Pfeifer. «Vielleicht kommt eines Tages ein solches Point-Of-Care (POC) Gerät auch effizient in klinischen Studien zum Einsatz?»

Blick in die Zukunft

«Neben klassischer Biotechnologie, die zunehmend an Bedeutung gewinnt in der fermentativen Produktion von natürlichen Substanzen sowie von biochemischen und rekombinanten Proteinen, beobachten wir – als Teil von Automation, Miniaturisierung und Interoperabilität von Instrumenten und Devices – einen globalen Trend zu neuen Anwendungen von Biotechnologie», stellt Professor Daniel Gygax fest. Er ist Präsident von biotechnet Switzerland, welches das Olten Meeting 2014 im Rahmen des NTN Biotech organisierte. «Der britisch-US-amerikanische Physiker und Mathematiker Freeman Dyson benannte diesen Prozess die «Domestizierung» der Biotechnologie. Der personalisierte Gebrauch von Smart Phones, Hightech-Uhren oder -Brillengläser für die Überwachung von Zuständen und Funktionen wie die Kontrolle von Glukose, Herzrate oder prostataspezifische Antigen-Tests (PSA) zeigt in etwa, was Dyson meinte.» Man denke nur an den vielseitigen Nutzen eines Handys, der Inbegriff von Hightech zu geringen Kosten. «Mit seiner Kamera bis zu 40 Megapixel, den integrierten Sensoren, einer Speicherkapazität bis zu 32 GB und seiner erstaunlichen Konnektivität erreicht es 7 Milliarden Handy-Abonnenten weltweit. Biotechnologie ist heute an der Schwelle zu einer neuen Ära – und biotechnet Switzerland ist an vorderster Front aktiv! ■

Erwähnte Partner/ Projekte

- Universitätsinstitut für Klinische Chemie (UKC) am Inselspital Bern:
www.ukc.insel.ch
- Hutman Diagnostics AG:
www.hutman.ch
- ProteoMediX AG:
www.proteomedix.ch
- HES-SO, EPFL, CHUV
www.nano-tera.ch/projects/368.php
www.hevs.ch/dxs-itv
- Swiss biotechnet:
www.biotechnet.ch

- 04. März 15 **Train the trainer, Erfolgreich und effizient schulen**
Rheinfelden
- 11. März 15 **Reinraumhygiene**
Rheinfelden
- 19. März 15 **Anforderungen an die Raumluftechnik in Reinräumen**
Niederlenz
- 25. März 15 **Anforderungen an die Spitalpharmazie**
Rheinfelden
- 26. März 15 **Anforderungen an pharmazeutische Gase**
Wattwil
- 15. April 15 **Reinstwasser im GMP Umfeld**
Aesch BL
- 22. April 15 **Quality by Design für reine Räume**
Rheinfelden
- 23. April 15 **Wasser im Spitalbereich**
Aesch BL
- 29. April 15 **Lean Manufacturing und Six Sigma**
Rheinfelden
- 06. Mai 15 **Sicherer Umgang mit Zytostatika**
Rheinfelden
- 07. Mai 15 **Single Use im Reinraum-Bereich**
Rheinfelden



Swiss
Cleanroom
Concept

Informationen und Anmeldung:
www.swisscleanroomconcept.ch