

Michael Schlander
Ramon Schäfer
Lorenz Selberg

Nutzen der Labormedizin in der Schweiz

OPEN ACCESS

 Springer

Nutzen der Labormedizin in der Schweiz

Michael Schlander • Ramon Schäfer
Lorenz Selberg

Nutzen der Labormedizin in der Schweiz

 Springer

Michael Schlander
Institute for Innovation & Valuation in
Health Care mit Sitz in Aschaffenburg
und Wiesbaden
Wiesbaden, Deutschland

Ramon Schäfer
Institute for Innovation & Valuation in
Health Care mit Sitz in Aschaffenburg
und Wiesbaden
Wiesbaden, Deutschland

Lorenz Selberg
Institute for Innovation & Valuation in
Health Care mit Sitz in Aschaffenburg
und Wiesbaden
Wiesbaden, Deutschland



Institute for Innovation & Valuation in Health Care (InnoVal^{HC})

ISBN 978-3-662-66824-5 ISBN 978-3-662-66825-2 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-66825-2>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Institute for Innovation & Valuation in Health Care (InnoVal^{HC}) 2023. Dieses Buch ist eine Open-Access-Publikation. **Open Access** Dieses Buch wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Buch enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Geleitwort

In der Schweiz gliedert sich die Laboratoriumsmedizin in die fünf Bereiche Klinische Chemie, Hämatologie, Klinische Immunologie, Klinische Mikrobiologie und Genetik. Daneben wird labormedizinische Diagnostik auch in der Pathologie betrieben, fällt von der Tarifsituation in der Schweiz her aber nicht in den Bereich der Analysen, sondern in den Bereich des Tarmed. Die Labormedizin ist somit fast im gesamten klinischen Kontext präsent.

Angesichts der immer grösseren Anzahl von Laboranalysen – nicht zuletzt in jüngster Zeit durch die Pandemie von COVID-19 – lässt sich schliessen, dass die Labormedizin einen gewissen Nutzen für die Klinik hat. Immer wieder wird angeführt, dass die Labormedizin in Diagnostik und Therapie für die Mehrheit der klinischen Entscheidungen massgeblich ist. Ob es die oft genannten 70 Prozent sind, bleibe dahingestellt. Dass es sich aber um einen grossen Anteil handeln dürfte, liegt auf der Hand.

Zu den neusten Errungenschaften in Diagnostik und Therapie gehört die personalisierte Medizin oder Präzisionsmedizin. Personalisierte Medizin ist die Anpassung der medizinischen Behandlung an die individuellen Merkmale jedes Patienten. Sie beruht auf unserem Verständnis darüber, wie das einzigartige molekulare und genetische Profil einer Person sie für bestimmte Krankheiten anfällig macht. Um dies herauszufinden, braucht es unbedingt eine leistungsfähige Labormedizin mit der Möglichkeit, sich rasch weiterzuentwickeln. Im aktuellen Tarifsystem der Schweiz wird leider eine schnelle Weiterentwicklung durch die Trägheit des Systems massiv behindert.

Eine leistungsfähige Labormedizin muss auch eine qualitativ hochstehende sein. Um zu garantieren, dass Laborresultate korrekt, zuverlässig und schnell verfügbar sind, muss ein grosser Aufwand in Qualitätssicherung und Logistik betrieben werden. Ein solcher kann nur mit ausreichenden finanziellen Mitteln erreicht werden. Der fortwährende Druck auf die Preise von Laboranalysen bedroht unmittelbar die Qualität der Analytik. Dabei wird nicht berücksichtigt, dass zuverlässige Laborresultate ein enormes Einsparungspotenzial bei Diagnostik und Therapie nach sich ziehen. Falsche Diagnosen und Therapien verlängern die Hospitalisationsdauer und sind um ein Vielfaches teurer für das Gesundheitssystem als qualitativ hochstehende Laboranalytik. Zudem belasten sie die Patienten mit teuren und unnötigen Therapieversuchen. Laboranalytik kann also wesentliche

Einsparungen generieren, welche in der Diskussion um die Kosten im Gesundheitswesen nur allzu gerne unter den Tisch gewischt werden. Dabei verursacht die Labormedizin nur etwa drei Prozent der Gesamtkosten des Gesundheitswesens.

Die vorliegende Studie versucht von der wissenschaftlichen Seite her Antwort auf die Frage des Nutzens der Labormedizin zu finden. Nur sehr wenige Arbeiten haben sich bisher mit dem Thema befasst und eine letztendliche Antwort kann auch mit der vorliegenden Studie nicht umfassend gegeben werden. Es zeigt sich aber klar, dass die Labormedizin ein unverzichtbarer Bestandteil der Medizin ist, wenn sie auch nicht so im Vordergrund stattfindet wie andere Disziplinen. Diese Arbeit hilft hoffentlich mit, dass die Labormedizin von ihrem Schattendasein befreit wird und in der Öffentlichkeit die Anerkennung findet, die sie verdient.

Ehemalige Präsidenten der FAMH
Bern
im Dezember 2022

Willi G. Conrad und Hans H. Siegrist

Vorwort

Die Frage nach dem Nutzen der Laboratoriumsmedizin in der Schweiz erscheint vordergründig entweder ganz einfach oder überhaupt nicht beantwortbar.

Einerseits deshalb einfach, weil einem niedrigen Anteil an den Gesundheitsausgaben nach verbreiteter Expertenmeinung ein massgeblicher Anteil der Laboratoriumsmedizin an 70 Prozent aller klinischen Entscheide (Diagnosen, Spitalaufnahmen, Therapien usw.) gegenübersteht. Ohne die selbstverständliche Verfügbarkeit qualitätsgesicherter labormedizinischer Diagnostik wäre die Versorgung der Bevölkerung gleichsam auf das Niveau einer «Barfussmedizin» zurückgeworfen; anders ausgedrückt: erst verlässliche Labordaten ermöglichen ein zielgerichtetes ärztliches Vorgehen in Diagnostik und Therapie. Dabei ist die Rolle der Labormedizin je nach Therapiegebiet durchaus unterschiedlich und aufgrund des starken medizinischen Fortschritts – nicht nur innerhalb der Disziplin – einem zeitlichen Wandel unterworfen.

Andererseits aber ist ein Nutznachweis deshalb kompliziert, weil sich der Nutzen der Labordiagnostik nur an den daraus folgenden Konsequenzen für Patientinnen und Patienten¹ sowie aus *Public Health*- und gesamtgesellschaftlicher Perspektive bestimmen lässt – und dieser Nutzen wiederum entscheidend von den sich ebenfalls rasch entwickelnden therapeutischen Möglichkeiten der Medizin abhängt. Ein bekanntes Beispiel für diese Problematik sind Tests, die das individuelle Risiko einer zukünftigen Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer-Typ vorhersagen sollen; deren Nutzen liegt derzeit noch ganz überwiegend auf dem Gebiet wissenschaftlicher Forschung und Entwicklung.

Wenn aber schon eine stringente Beweisführung des sogenannten «70 %-Claims»² nahezu aussichtslos erscheint, dann gilt das erst recht für die Frage nach dem Kosten/Nutzen-Verhältnis, also der Wirtschaftlichkeit oder ökonomischen Effizienz der Labormedizin als

¹Ausschliesslich aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung und der Lesbarkeit wird nachfolgend überwiegend das generische Maskulinum verwendet werden.

²Der «70 %-Claim» geht zurück auf Rodney W. Forsman von der Mayo-Klinik in Rochester, MN, der in einem als Review klassifizierten Beitrag «*Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations?*» für die Zeitschrift *Clinical Chemistry* (1996; Bd. 42 (5): 813–816) postulierte «*Laboratory services may make up 5 % of a hospital's budget but leverage 60–70 % of all critical decision-making such as admittance, discharge, and medication.*»

Ganzes. Theoretisch würde die Antwort detaillierte und aktuelle Kenntnis des Kosten/Nutzen-Verhältnisses nahezu aller medizinischen Massnahmen erfordern – eine praktische Unmöglichkeit und überdies von zweifelhaftem Informationswert («*Value of Information*»).

Genau wie die gelegentlich gestellte analoge Frage «*Ist Prävention kosteneffektiv?*» lässt sich der Wert labormedizinischer Massnahmen nicht global, sondern nur fallweise bestimmen. Wie für alle Fragen nach der Kosteneffektivität gilt, dass eine Massnahme niemals *per se* kosteneffektiv sein kann, sondern immer nur in einem spezifischen Kontext. Aussagen zur Kosteneffektivität sind immer Vergleiche mit einem zu definierenden alternativen Vorgehen (häufig der «*Standard of Care*») in einer konkreten Entscheidungssituation für eine bestimmte Patientengruppe, die zudem stets nur aus einer Perspektive (zum Beispiel derjenigen der Gesellschaft oder eines Kostenträgers) Gültigkeit besitzt.

Im Zusammenhang mit *Health Technology Assessments* wird in Analogie dazu standardmässig das sog. «*PICO*»- oder noch besser «*PICOS*»-Prinzip angewendet, wobei das *P* für die fragliche **P**atientenpopulation, das *I* für die evaluierte **I**ntervention, das *C* für den Komparator («*Comparator*»), das *O* für die Zielerreichung resp. die (meist klinischen) Konsequenzen («*Outcomes*») und das *S* für die Qualität der vorliegenden Studien und den damit verbundenen Grad des Vertrauens in die verfügbare Evidenz stehen.

Vor diesem Hintergrund haben wir für die vorliegende Arbeit einen Weg gewählt, der unseres Wissens in dieser Form noch nicht beschritten wurde – wahrscheinlich nicht zuletzt wegen der Dimension der damit verbundenen Aufgabe, für zahlreiche Interventionen in unterschiedlichen Therapiegebieten strukturierte Reviews durchzuführen, aus denen sich belastbare Aussagen über deren *Wert* ableiten lassen.

Aus Gründen der Machbarkeit war daher eine Begrenzung auf eine überschaubare Anzahl diagnostischer Verfahren notwendig; über die damit unvermeidlich verknüpften Limitationen der von uns vorgelegten Studie lässt sich naturgemäss trefflich diskutieren.

Nach ausführlichen Vorüberlegungen und orientierenden Recherchen zur Datenlage in den Jahren 2018 und 2019 entschieden wir uns für eine thematische Konzentration auf diejenigen Krankheitsgruppen, die für den grössten Teil der Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung verantwortlich sind. Aber auch innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen war eine Auswahl zu treffen. So wird als Beispiel für die Bedeutung der Labordiagnostik auf dem Gebiet der wichtigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Rolle der hochsensitiven Troponin-Tests nachgezeichnet werden; doch hätte mit gewissem Recht ebenso der gut belegte Nutzen der D-Dimer-Tests im Rahmen der schnellen Ausschlussdiagnostik bei Verdacht auf eine gefährliche thromboembolische Erkrankung (tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie)³ exemplarisch herangezogen werden können.

Angesichts der wissenschaftlichen Fokussierung auf die Rolle und den Nutzen Biomarker-gestützter Diagnostik entschlossen wir uns darüber hinaus, die von pathologischen Laboratorien durchgeführte Diagnostik insbesondere in der Onkologie nicht von der Betrachtung auszuschliessen – wohl wissend, dass in der Schweizer Vergütungssystematik

³Für eine aktuelle systematische Übersicht der Kosteneffektivität vgl. Yuan Zhang et al. 2021.

diese in den Zuständigkeitsbereich der FMH und nicht in jenen der FAMH fallen. Umgekehrt führte die Bevorzugung häufiger Krebsarten zu einem Verzicht auf eine ausführliche Diskussion der herausragenden Bedeutung der Labordiagnostik bei den glücklicherweise insgesamt seltenen malignen hämatologischen Erkrankungen,⁴ nicht zuletzt im Kindesalter.⁵ Wir fühlen uns in dem wissenschaftlich, nicht politisch motivierten Entscheid, der Bedeutung der Biomarker-gestützten Diagnostik in der Onkologie breiten Raum zu gewähren, bestärkt durch die dynamische Entwicklung innovativer Verfahren, namentlich des absehbar grossen Potenzials von Flüssigbiopsien («*Liquid Biopsies*»), denen wir folgerichtig einen eigenen Abschnitt im Kapitel «Zukunftspotenziale der Labormedizin» widmen.

Nach dem Entscheid über das Grundkonzept und die thematischen Schwerpunkte erfolgten strukturierte Recherchen in einem Zeitraum bis Ende Jahr 2021. Unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Grundlagen zu den betrachteten Krankheitsbildern ergab sich ein Gesamtumfang des so entstandenen Manuskripts von mehr als 1000 Textseiten. Mit Blick auf die Lesbarkeit und angesichts der Zielsetzung, die eine – wenn auch aktualisierte – partielle Reproduktion von klinischem Lehrbuchwissen nicht inkludierte, beschlossen wir eine radikale Kürzung des Umfangs auf diejenigen Aspekte, die für die Dokumentation des patientenrelevanten und gesellschaftlichen Nutzens der betrachteten Testfahren entscheidend erschienen.

Schon deshalb kann mit der vorliegenden Arbeit kein Anspruch auf Vollständigkeit oder auch nur auf einen Versuch derselben erhoben werden. In Anspruch genommen wird dagegen das Bestreben nach grösstmöglicher wissenschaftlicher Sorgfalt. Einzelne Kapitel wurden unter der Koordination von Willi Conrad (Luzern) und Hans Siegrist (Neuenburg), unterstützt durch Andreas Faller (Basel) dankenswerterweise von ausgewiesenen Schweizer Expertinnen und Experten für Labormedizin aus dem Kreis der FAMH auf sachliche Richtigkeit gegengelesen und kommentiert.

Dank schulden wir darüber hinaus Peter Kolominsky-Rabas (Erlangen) für seine hilfreichen Hinweise zur Weiterentwicklung der Regulierung von Medizinprodukten in Europa, Angelina Kiefel (Wiesbaden) für die professionelle Gestaltung der Grafiken sowie Elmar Stridde (Bechtheim) für seine Beiträge zu einer Einordnung von mehreren der bearbeiteten Testverfahren in ihren klinischen Kontext – wenngleich die letzteren zum grössten Teil den schon erwähnten Umfangskürzungen wieder zum Opfer fielen und im Archiv

⁴Siehe zum Beispiel bzgl. Hodgkin-Lymphomen: Richard T. Hoppe et al. 2020; Dennis A. Eichenauer et al. 2018; Non-Hodgkin-Lymphomen: Hervé Tilly et al. 2015; chronisch-lymphatische Leukämien: Clemens-Martin Wendtner et al. 2020; Barbara Eichhorst et al. 2021; umfangreiche Recherchen im projektbezogenen Archiv von InnoVal^{HC}.

⁵Siehe zum Beispiel bzgl. akute myeloische Leukämien (AML): Ursula Creutzig et al. 2012, 2019; NCCN 2022; bzgl. akute lymphoblastische Leukämien (ALL): Gabriele Escherich und Matthias Schrappe 2021; Patrick Brown et al. 2020; bzgl. chronische myeloische Leukämien (CML): Andreas Hochhaus et al. 2018; chronisch-lymphatische Leukämien (CLL): Michael Hallek et al. 2018; Stefania Trino et al. 2018; Simon Frey et al. 2016; u. v. a. m.; umfangreiche Recherchen im projektbezogenen Archiv von InnoVal^{HC}.

landeten. – Die Verantwortung für die getroffenen Aussagen und Bewertungen sowie sämtliche trotz aller Anstrengungen verbliebenen Ungenauigkeiten und eventuelle Fehler verbleibt all dessen ungeachtet allein beim Autorenteam.

Der überaus verlockenden Versuchung, die Rolle der Labormedizin in Bewältigung der SARS-CoV-2-Pandemie ausführlich zu diskutieren, haben wir mit Blick auf die Dynamik der pandemischen Situation und die fortdauernde Unberechenbarkeit hinsichtlich des möglichen Auftretens neuer besorgniserregender Mutanten des Virus (und hoffentlich wirksamerer therapeutischer Ansätze) widerstanden. Zu gross erschien uns das Risiko, schon beim Erscheinen der Arbeit veraltete Daten zu verwenden. Aus diesem Grund haben wir eine Betrachtung der evident unverzichtbaren Rolle der Labordiagnostik in der Pandemie aus den übrigen Betrachtungen ausgegliedert und in einem Exkurs in Form eines zum Jahreswechsel 2021/22 nachträglich eingefügten separaten Abschn. 4.7 gegen Ende des Kap. 4 «Evaluation des Nutzens» behandelt. Wir verbinden diesen Abschnitt mit einer Illustration zur kontextabhängigen Interpretation positiver und negativer Testergebnisse.

Abschliessend hinweisen dürfen wir auf den *Disclaimer*, dass wir trotz aller Sorgfalt keine Haftung für die Richtigkeit der Informationen übernehmen können. Insoweit wir Leitlinien oder Therapiestandards referieren, so geschieht dies ausschliesslich zum Zweck der Einordnung labordiagnostischer Massnahmen. Erwähnte Wirkstoffe und Therapien betreffend muss stets mit Änderungen bezüglich Anwendung, Dosierung, Nebenwirkungen, Gegenanzeigen und Wechselwirkungen gerechnet werden.

Mithin legen wir mit Blick auf Umfang und Lesbarkeit vorliegend eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen einer umfangreicheren, teilweise deutlich tiefer gehenden Analyse vor. Wir konzentrieren uns auf die wesentlichen Einsichten zum gesellschaftlichen und ökonomischen Umfeld der betrachteten Tests und deren Nutzen. Dabei wird die Evidenz für den Nutzen jeweils sowohl aus der Perspektive der Patienten als auch aus einer gesellschaftlichen *Public Health*- und gesundheitsökonomischen Sicht beleuchtet.

Literatur

- Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, ..., Ogba N. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; 18 (1): 81–112.
- Creutzig U, Dworzak M, Reinhardt D. *AWMF / S1-Leitlinie: Akute myeloische Leukämie – AML – im Kindes- und Jugendalter*. AWMF Register-Nr. 025/031; Version 03_2019.
- Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Frederico M, Hutchings M, Illidge T, ..., ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29 (Suppl 4): iv19–iv29.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, ..., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32 (1): 23–33.

- Escherich G, Schrappe M. *AWMF / S1-Leitlinie: Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter*. AWMF Register-Nr. 025/014; Versionsnummer 7.0 / Version 05_2021.
- Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clinical Chemistry* 1996; 42 (5): 813–816.
- Frey S, Blankart CR, Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics* 2016; 34 (5): 479–498.
- Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2018; 391 (10129): 1524–1537.
- Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, ..., Wolf D. *Chronische Myeloische Leukämie (CML)*. Hrsg.: DGHO; Juni 2018 [abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>]
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, ..., Ogba N. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; 18 (6): 755–781.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines: Acute Myeloid Leukemia, Acute Promyelocytic Leukemia, Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)*. Version 1.2022. [abrufbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>].
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo, ..., ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26, Suppl 5: v116–v125.
- Trino S, Lamorte D, Caivano A, Laurenzana I, Tagliaferri D, Falco G, ..., De Luca L. MicroRNAs as New Biomarkers for Diagnosis and Prognosis, and as Potential Therapeutic Targets in Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19 (2): 460.
- Wendtner C-M, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M, Greil R, Hallek M, ..., Stilgenbauer S. *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)*. September 2020. (abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>).
- Zhang Y, Begum HA, Grewal H, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Morgano GP, Khatib R, ..., Schünemann HJ. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for venous thromboembolism: a systematic review. *Blood Advances* 2022; 6 (2): 544–567.

Widmung und Danksagung

Der Erstautor widmet dieses Buch seiner 2019 an einer Krebserkrankung viel zu früh verstorbenen Frau Cornelia und seinen Eltern, die beide im Verlauf des Jahres 2022 nach einem langen und erfüllten Leben verschieden. Ohne ihre Unterstützung hätte sein Leben einen anderen Verlauf genommen. Dieses Glück, bedingungslose partnerschaftliche und elterliche Liebe erfahren zu haben, lässt sich in Worten nicht fassen. Es impliziert eine grosse Verpflichtung gegenüber den nachkommenden Generationen.

Die Autoren danken darüber hinaus dem Verband der medizinischen Laboratorien der Schweiz, der *Foederatio Analyticorum Medicinalium Helveticorum* (FAMH), namentlich vertreten durch ihre ehemaligen Präsidenten Hans H. Siegrist und Willi G. Conrad, für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit unter den grosszügigen Bedingungen eines «*unrestricted educational grant*». Sie legen zugleich Wert auf die Feststellung, dass die FAMH keinen Einfluss auf die Inhalte und die getroffenen Wertungen genommen hat. Schweizer Expertinnen und Experten für Laboratoriumsmedizin aus dem Kreis der FAMH sahen im Sinne der Qualitätssicherung einzelne Kapitel auf sachliche Richtigkeit durch; sie hatten aber ausdrücklich keinen Einfluss auf die von den Autoren vorgenommenen Gewichtungen und Wertungen.

Insofern können die von den Autoren hier getroffenen Aussagen umgekehrt auch nicht der FAMH zugeschrieben werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ausgangssituation	3
1.2	Systematische Nutzenbewertung	4
1.3	Vorgehensweise	5
1.4	Krebs und Krebsmedizin	5
1.5	«Rheumatische» Erkrankungen	7
1.6	Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Akuter Myokardinfarkt	8
1.7	Psychiatrische Erkrankungen	8
1.8	Infektiologie und Infektionskrankheiten	10
1.9	Laboratoriumsmedizin als «Werttreiber»	11
1.10	Zukunftspotenziale der Labormedizin	11
2	Hintergrund: Gesundheitswesen in der Schweiz	17
2.1	Lebenserwartung	18
2.2	Gesundheitsausgaben	18
2.3	Rolle der Laboratoriumsmedizin	20
2.4	Regulatorisches Umfeld der Laboratoriumsmedizin	22
2.5	Nachweis des Nutzens der Laboratoriumsmedizin	23
3	Vorgehensweise	25
3.1	Untersuchungsgegenstand «Laboratoriumsmedizin»	26
3.2	Krankheitslast (« <i>Burden of Disease</i> »)	27
3.3	Thematische Eingrenzung	30
3.4	Nutzenbewertung	30
4	Evaluation des Nutzens	37
4.1	Health Technology Assessments von Diagnostika	38
4.2	Krebs und Krebsmedizin	43
4.3	Muskuloskelettale Erkrankungen	89
4.4	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	99

4.5	Psychiatrische Erkrankungen	113
4.6	Infektionskrankheiten	130
4.7	Labordiagnostik in der COVID-19-Pandemie	155
4.8	Nutzen der Labormedizin: Zwischenfazit	177
5	Zukunftspotenziale der Labormedizin	181
5.1	Präzisionsmedizin	182
5.2	Forschung & Entwicklung (F&E): Neues Entwicklungsparadigma	187
5.3	Entwicklungspotenziale in der Onkologie	193
5.4	Technologische und methodische Innovationen der Laboratoriumsmedizin	198
5.5	Entwicklungspotenziale ausserhalb der Onkologie	200
5.6	Nutzen und Kosten/Nutzen-Verhältnis der «Präzisionsmedizin»	205
5.7	Herausforderungen und Erwartungen an die Laboratoriumsmedizin in der Schweiz	222
5.8	Wirtschaftliche Bedeutung	230
5.9	Fazit: Zukünftige Rolle der Laboratoriumsmedizin	230
	Glossar	233
	Literatur	257

Über die Autoren

Michael Schlander Seit 2017 Professor für Gesundheitsökonomie an der Universität Heidelberg (Medizinische Fakultät Mannheim und Alfred-Weber-Institut, Heidelberg), aktuell beurlaubt für den Aufbau und die Leitung einer im Jahr 2017 auf Initiative des früheren DKFZ-Vorstandsvorsitzenden und heutigen Präsidenten der Helmholtz-Gemeinschaft, Otmar D. Wiestler, neu eingerichteten Abteilung «Gesundheitsökonomie» am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg; ausserdem (seit 2005) Gründungsvorstand und Wissenschaftlicher Leiter des gemeinnützigen *Institute for Innovation & Valuation in Health Care* (InnoVal^{HC}). Professur für Gesundheits- und Innovationsmanagement (Hochschule Ludwigshafen, 2002 bis 2016); zuvor 15-jährige Erfahrung in Leitungsfunktionen der internationalen biopharmazeutischen Industrie. Approbation als Arzt; Dr. med. (*summa cum laude*, Universität Frankfurt) 1985/87, M.B.A. (*Valedictorian of the Class of 1994*, City University of Seattle, WA) 1994, Diplom in *Health Economics* (Stockholm School of Economics) 2002; Websites: <http://www.innoval-hc.com>; <http://www.michaelschlander.com>.

Ramon Schäfer M.A. in Innovation Management (Hochschule Ludwigshafen); B.Sc. in Betriebswirtschaftslehre (Hochschule Pforzheim). Seit 2015 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Projektleiter am *Institute for Innovation & Valuation in Health Care* (InnoVal^{HC}) und seit 2017 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Seit August 2018 ausserdem Doktorand in Gesundheitsökonomie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg.

Lorenz Selberg Approbierter Arzt, aktuell Tätigkeit in der Inneren Medizin im Spital Bülach (Kanton Zürich). 2022 abgeschlossene Studien der Humanmedizin an der Universität Heidelberg und parallel zum *Master of Health Business Administration* (M.H.B.A.) in Nürnberg-Erlangen. B.A. in Wirtschaftswissenschaften (Hochschule Wismar) 2016; examinierter Gesundheits- und Krankenpfleger. Seit 2018 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am *Institute for Innovation & Valuation in Health Care* (InnoVal^{HC}). Seit 2019 ausserdem Doktorand in Hämatologie an der Krehl-Klinik in Heidelberg.

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti-citrullinierte Protein-Antikörper	BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
ACR	American College of Rheumatology	BRCA	Breast Cancer Gene
ACS	Akutes Koronarsyndrom (« <i>acute coronary syndrome</i> »)	BSC	Best Supportive Care
ALCHE	Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification	BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
MIST	and Sequencing Trial	BV	Bundesverfassung
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
AMI	Akuter Myokardinfarkt	CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
ANRESIS	Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen	CCP	Cyklische citrullinierte Peptide
ASCO	American Society for Clinical Oncology	CD	Communicable Disease (oder übertragbare Krankheit)
AUC	Area Under the Curve	CDC	Centers for Disease Control and Prevention
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	CDx	Companion Diagnostic[s]
BAG	Bundesamt für Gesundheit	CFR	Case Fatality Rate
BFS	Bundesamt für Statistik	CHF	Schweizer Franken
BIA	Budget Impact-Analyse (oder Kostenfolgenanalyse)	CI	Konfidenzintervall
BIP	Bruttoinlandsprodukt	CML	Chronisch-myeloische Leukämie
BoD	Burden of Disease (oder Krankheitslast)	CoC	Continuum of Care
		CRC	Kolorektales Karzinom (« <i>colorectal cancer</i> »)
		CRP	C-reaktives Protein
		cTn	Kardiales Troponin

DAA	Direct-Acting Antivirals	FISH	Fluoreszenz-in-situ-
DALY	Disability-Adjusted Life Year	FMH	Hybridisierung Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte
DNA	Desoxyribonukleinsäure	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
EASL	European Association for the Study of the Liver	GBD	Global Burden of Disease
EBC	European Brain Council	GBP	(Britisches) Pfund Sterling
EBM	Evidenzbasierte Medizin	GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	HAI	Health Care-assozierte Infektion
EDI	Eidgenössisches Departement des Innern	HAV	Hepatitis-A-Virus
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations	HBV	Hepatitis-B-Virus
EIA	Enzym-Immunoassay	HCV	Hepatitis-C-Virus
EKG	Elektrokardiogramm	HDV	Hepatitis-D-Virus
EGFR	Epidermal-Growth- Faktor-Rezeptor	HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	HEV	Hepatitis-E-Virus
EMA	European Medicines Agency	HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
ESC	European Society of Cardiology	HNPCC	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
ESR	Erythrozytense- dimentationsrate	HR	Hazard Ratio
EU	Europäische Union	hs-cTn	High-sensitivity cardiac Troponin
EUDAMED	Europäische Datenbank für Medizinprodukte	HTA	Health Technology Assessment
EULAR	European League Against Rheumatism	ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
EUR	Euro	ICER	Incremental Cost- Effectiveness Ratio
FAMH	Foederatio Analyticorum Medicinalium Helveticorum	ICU	Intensive Care Unit
FDA	Food and Drug Administration	IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
F&E	Forschung und Entwicklung	iFOBT	Immunologischer fäkaler Okkultbluttest
		IHC	Immunhistochemie

IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation	NYHA	New York Heart Association
IoM	Institute of Medicine	OBSAN	Schweizerisches Gesundheitsobservatorium
IVD	In-vitro-Diagnostikum		
IVDR	In Vitro Diagnostics Regulation	OKP	Obligatorische Krankenpflegeversicherung
KKP	Kaufkraftparitäten	OR	Odds Ratio
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma	OS	Overall Survival
KVG	Krankenversicherungsgesetz	PARP	Poly(ADP)-Ribose-Polymerase
LDT	Laboratory Developed Test	PCR	Polymerase Chain Reaction
LoD	Limit of Detection	PCT	Procalcitonin
LR	Likelihood Ratio	PFÜ	Progressionsfreies Überleben
MAD	Mittlerer Arterieller Druck		
MDR	Medical Device Regulation	PICO	Patient/Problem – Intervention – Control/
MMS	Mini Mental Status		
MRE	Multiresistente Erreger		Vergleichs-intervention – Outcome
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus	PoC	Point-of-Care
MSI	Mikrosatelliteninstabilität	PPV	Positive Predictive Value
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	PREPARE	Preemptive Pharmacogenomic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions
NCD	Non-Communicable Disease (oder nichtübertragbare Krankheit)	QALY	Quality-Adjusted Life Year
		QUALAB	Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor
NCI	National Cancer Institute		
NGS	Next Generation Sequencing		
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	RA	Rheumatoide Arthritis
		RF	Rheumafaktor
NOSO	Nationale Strategie zur Überwachung, Verhütung und Bekämpfung von healthcare-assoziierten Infektionen	ROS1	ROS proto-oncogene 1
		SAMW	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
		SCLC	Small cell lung cancer
NPV	Negative Predictive Value	SGMO	Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
NSCLC	Non-small-cell lung cancer		
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt	SOFA	Sepsis-related organ failure assessment

STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt	UDI	Unique Device Identification (System)
SULM	Schweizerische Union für Labormedizin	URL	Upper Reference Limit
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring	USD	United States Dollar
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren	WHO	World Health Organization
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor	WZW	Wirksamkeit / Zweckmässigkeit / Wirtschaftlichkeit
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon	ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1	Bruttoausgaben der OKP nach Leistungsgruppen (2019)	19
Abb. 3.1	Anteilige Krankheitslast (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) nach Krankheitsgruppen in der Schweiz (2017)	28
Abb. 4.1	Evaluationen von Diagnostika und Labortests durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011–2020	39
Abb. 4.2	Basistechnologien («Analytische Plattformen») der von der FDA von 1998 bis Ende 2020 neu zugelassenen <i>Companion Diagnostics</i> (CDx)	42
Abb. 4.3	Objektive Ansprechraten (« <i>Objective Response Rates</i> ») von der FDA zwischen 2000 und 2015 neu zugelassener Krebsmedikamente mit (dunkelblaue Balken) und ohne ein <i>Companion Diagnostic</i>	43
Abb. 4.4	Am häufigsten diagnostizierte Krebsarten in der Schweiz (Inzidenz)	45
Abb. 4.5	Krebsbedingte Krankheitslast im Zeitverlauf seit 1990 altersstandardisiert im europäischen Vergleich	46
Abb. 4.6	Krankheitslast nach Krebsarten im Zeitverlauf seit 1990 (altersstandardisierte Daten)	47
Abb. 4.7	Krankheitslast nach Krebsarten in der Schweiz (2017)	47
Abb. 4.8	Krebsbedingte Krankheitskosten aus gesellschaftlicher Perspektive	48
Abb. 4.9	Entwicklung der krebsbedingten direkten und indirekten Kosten aus europäischer Perspektive, 1995 bis 2018	49
Abb. 4.10	Bronchialkarzinom: Inzidenz und Mortalität im europäischen Vergleich	50
Abb. 4.11	Gesellschaftliche Kosten von Lungenkrebs in Europa [Mio. EUR (2009)]	61
Abb. 4.12	Kolorektale Karzinome: Inzidenz und Mortalität im europäischen Vergleich	67
Abb. 4.13	CRC-bedingte Krankheitskosten aus gesellschaftlicher Perspektive	68
Abb. 4.14	Vereinfachter Therapiefad des Kolonkarzinoms	70
Abb. 4.15	Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität im europäischen Vergleich (nur Frauen)	77

Abb. 4.16	Gesellschaftliche Kosten von Brustkrebs in Europa [in Mio. EUR (2009)]	78
Abb. 4.17	Therapie des Mammakarzinoms: Vereinfachter Algorithmus	81
Abb. 4.18	Behandlungsfälle in Schweizer Spitälern	90
Abb. 4.19	Kosten der wichtigsten nichtübertragbaren Krankheiten (2011)	90
Abb. 4.20	Klinischer Nutzen der Labordiagnostik im Verlauf der RA	96
Abb. 4.21	Kosten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Schweiz (2011) aus gesellschaftlicher Perspektive	101
Abb. 4.22	Wegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen hospitalisierte Frauen (2017)	102
Abb. 4.23	Wegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen hospitalisierte Männer (2017)	103
Abb. 4.24	Abklärung des Leitsymptoms «Thoraxschmerz» in der Notaufnahme	104
Abb. 4.25	Entwicklung der Labordiagnostik bei akutem Thoraxschmerz	106
Abb. 4.26	Vereinfachte Darstellung <i>Rule-In/Rule-Out</i> Kriterien bei Anwendung des 0/3h-Algorithmus (2012/2015) und des 0/1h-Algorithmus (2020)	107
Abb. 4.27	Typischer Diagnoseprozess bei akutem Thoraxschmerz	108
Abb. 4.28	Pflegetageraten in der Schweiz (2014), nach psychiatrischen Diagnosen und Geschlecht	116
Abb. 4.29	Vereinfachte Steuermechanismen der Schilddrüsenhormonsynthese	122
Abb. 4.30	Therapeutisches <i>Drug-Monitoring</i> in der Psychopharmakologie: Der lange Weg von der Verordnung bis zur Wirkung	126
Abb. 4.31	Screening-Strategien auf Hepatitis C: Kosteneffektivität in Abhängigkeit von der Zielgruppe	135
Abb. 4.32	Virologisch-serologische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion	138
Abb. 4.33	Weltweite Inzidenz und Mortalität der Sepsis (2017)	143
Abb. 4.34	Inzidenz und Mortalität der Sepsis nach Weltregionen (Spitalfälle)	144
Abb. 4.35	Direkte medizinische Kosten der Sepsis in der Schweiz (2001)	145
Abb. 4.36	Entwicklung wichtiger Antibiotika-Resistenzraten in der Schweiz	147
Abb. 4.37	Sensitivität der Tests auf SARS-CoV-2 im Zeitverlauf bezogen auf den Zeitpunkt des Symptombeginns	165
Abb. 4.38	Verteilung von Testergebnissen	166
Abb. 4.39	Receiver Operating Characteristic- (ROC-) Kurve	167
Abb. 4.40	Vierfeldertafel	169
Abb. 4.41	Labordiagnostik im <i>Continuum of Care</i>	177
Abb. 5.1	Arzneimittelzulassungen mit pharmakogenomischen Hinweisen	184
Abb. 5.2	Zulassungen von <i>Companion Diagnostics</i> («CDx») durch die FDA	185
Abb. 5.3	Designs klinischer Studien unter Einsatz prädiktiver Biomarker	189
Abb. 5.4	Einsatz innovativer Studiendesigns in der klinischen Forschung	189
Abb. 5.5	Entwicklung von <i>Targeted Therapies</i> und <i>Companion Diagnostics</i> : Kritische Rolle der Laboratoriumsmedizin	193

Abb. 5.6	Molekulare Diagnostik bei Sepsis.	204
Abb. 5.7	Angewandte Gesundheitsökonomie: Logik der Kosteneffektivität. (1) Kosten-Effektivitäts-Diagramm.	207
Abb. 5.8	Angewandte Gesundheitsökonomie: Logik der Kosteneffektivität. (2) Inkrementale Kosten-Effektivitäts-Relation (« <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i> », ICER)	208
Abb. 5.9	Implementierung der neuen IVDR-Richtlinie in Europa	211
Abb. 5.10	Orientierung am bestmöglichen Evidenzniveau	216

Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1	Krankheitslast (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) nach Krankheitsgruppen in der Schweiz (2017)	27
Tab. 4.1	Häufigkeit und Mortalität von Krebs in der Schweiz (2013–2017)	44
Tab. 4.2	Wichtigste Verursacher der krebsbedingten Krankheitslast in der Schweiz (gemessen in DALYs) und ihre Mortalität (Todesfälle) pro Jahr (2016)	45
Tab. 4.3	Gesellschaftliche Kostenbelastung aufgrund Krebserkrankungen nach Kostenarten im europäischen Vergleich (2018)	49
Tab. 4.4	Häufig genutzte Tumormarker	55
Tab. 4.5	Von der amerikanischen FDA zugelassene <i>Targeted Therapies</i>	57
Tab. 4.6	Ausgewählte Checkpoint-Inhibitoren	57
Tab. 4.7	Häufigste Krebsarten bei Kindern in der Schweiz (1988 bis 2017)	59
Tab. 4.8	Epidemiologie des Bronchialkarzinoms (Schweiz)	60
Tab. 4.9	Bronchialkarzinom: Molekulargenetische Standarduntersuchungen im Stadium IV	62
Tab. 4.10	Bronchialkarzinom: Neue zielgerichtete Wirkstoffe und progressionsfreie Überlebenszeit (PFÜ) im fortgeschrittenen Stadium	63
Tab. 4.11	Kostenvergleich EGFR-Mutations-Tests und TKI-Therapie	64
Tab. 4.12	Epidemiologie kolorektaler Krebserkrankungen (Schweiz)	66
Tab. 4.13	Gezielte Therapeutika (« <i>Targeted Therapies</i> ») des metastasierten CRC mit <i>Zulassung der Food and Drug Administration (FDA)</i>	71
Tab. 4.14	Klinischer Nutzen des Tests auf RAS-Mutationen: Wirksamkeit der Erstlinientherapie mit Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI- bzw. FOLFOX-Standardtherapie bei Patienten mit metastasiertem CRC in Abhängigkeit vom RAS-Mutationsstatus	72
Tab. 4.15	Klinischer Nutzen des Tests auf RAS-Mutationen: Wirksamkeit der Monotherapie mit Cetuximab versus <i>Best Supportive Care</i> bei austherapierten Patienten mit metastasiertem CRC in Abhängigkeit vom RAS-Mutationsstatus	73
Tab. 4.16	Kostenvergleich RAS-Mutations-Tests und Anti-EGFR-Therapie	74

Tab. 4.17	Kosten KRAS/RAS-Mutations-Tests und Cetuximab-Therapie	74
Tab. 4.18	Epidemiologie des Mammakarzinoms (Schweiz)	76
Tab. 4.19	Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Surrogatparameter	80
Tab. 4.20	Gezielt wirksame Medikamente beim Mammakarzinom: Progressionsfreie Überlebenszeit im fortgeschrittenen Stadium.	82
Tab. 4.21	Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms (Stadien I – IIIa) mit Trastuzumab plus Chemotherapie versus Chemotherapie allein.	84
Tab. 4.22	Kosteneffektivität der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab.	85
Tab. 4.23	Kostenvergleich HER2-Tests und Anti-HER2-Antikörper-Therapie	86
Tab. 4.24	Sensitivität und Spezifität von HER2-Teststrategien.	87
Tab. 4.25	Kosten HER2-Tests im Kontext adjuvanter Trastuzumab-Therapie	87
Tab. 4.26	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises: Krankheitslast und Mortalität in der Schweiz	91
Tab. 4.27	ACR/EULAR-Klassifikationskriterien zur Diagnose der RA.	92
Tab. 4.28	Testgenauigkeit der ACPA- und RF-Analytik bei rheumatoider Arthritis	94
Tab. 4.29	Prognostische Aussagekraft der ACPA- und RF-Bestimmung bei rheumatoider Arthritis	95
Tab. 4.30	Rheumatoide Arthritis: Medizinische Kosten in der Schweiz.	97
Tab. 4.31	Ursachen von Brustschmerzen in verschiedenen <i>Settings</i>	104
Tab. 4.32	Diagnostische Validität der Troponine.	109
Tab. 4.33	Akuter Myokardinfarkt: Direkte Kosten im Vergleich	110
Tab. 4.34	Prävalenz psychischer und psychiatrischer Gesundheitsstörungen in der Schweiz (2010/2012).	114
Tab. 4.35	Psychische Erkrankungen in der Schweiz, Diagnosen und Krankheitslast (DALYs)	115
Tab. 4.36	Verteilung der stationären Aufnahmen in der Schweiz (2014), nach psychiatrischen Diagnosen und Geschlecht	115
Tab. 4.37	Gesellschaftliche Kosten ausgewählter psychiatrischer Störungen in der Schweiz	117
Tab. 4.38	Testeigenschaften der verschiedenen TSH-Assay-Generationen.	123
Tab. 4.39	Kosten relevanter Labortests in der Schweiz.	123
Tab. 4.40	Empfehlungsgrade für das TDM von Psychopharmaka	127
Tab. 4.41	Neuropsychopharmaka mit dringend empfohlenem TDM	127
Tab. 4.42	Kosten in der Neuropsychiatrie in der Schweiz	129
Tab. 4.43	Weltweite Prävalenz der HBV- und HCV-Infektionen	132
Tab. 4.44	Virale Hepatitiden in der Schweiz (2019): Neuinfektionen, Fallmeldungen und Inzidenzrate; Krankheitslast (DALYs) und Mortalität (p.a.)	133
Tab. 4.45	Direkte medizinische Kosten in der Schweiz	136
Tab. 4.46	Laboruntersuchungen im Verlauf einer HCV-Infektion	139
Tab. 4.47	Screening auf MRSA: PCR-Tests und mikrobiologische Kulturen	148
Tab. 4.48	Sepsis-Diagnostik: SOFA-Score	151

Tab. 4.49	Vorhersagewert von Testergebnissen: Szenario «Symptomfreie Allgemeinbevölkerung»; Angenommene Prävalenz 0,5 %	173
Tab. 4.50	Vorhersagewert von Testergebnissen: Szenario «Symptomfreie Risikogruppe mit Exposition»; Angenommene Prävalenz 5,0 %	174
Tab. 4.51	Vorhersagewert von Testergebnissen: Szenario «Symptomfreie Risikogruppe mit Exposition»; Alternativ angenommene Prävalenz von 10,0 %	175
Tab. 4.52	Vorhersagewert von Testergebnissen: Szenario «Symptomatische Hochrisikogruppe»; Angenommene Prävalenz 50 %	175
Tab. 5.1	Erweiterte molekulargenetische Diagnostik bei NSCLC Stadium IV.	195
Tab. 5.2	Gezielte Therapieansätze bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen	196
Tab. 5.3	«Next Generation Sequencing» (NGS)-basierte Untersuchungsverfahren	199



- ▶ **Zusammenfassung** Die Laboratorien in der Schweiz erzielen eine Wertschöpfung von zwei Milliarden Schweizer Franken pro Jahr, beschäftigen rund 7700 Mitarbeitende und verursachen weniger als drei Prozent der Leistungsausgaben der Obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP). Die Labormedizin gilt nach verbreiteter Expertenmeinung als ausschlaggebend für rund 70 % aller klinischen Entscheide («70 %-Claim»). Gleichzeitig steht sie vor grossen Herausforderungen im Zusammenhang mit dem Siegeszug der evidenzbasierten Medizin (EBM), erhöhten regulatorischen Hürden für den Leistungsnachweis vor und nach erfolgter Zulassung, und rigorosen Überprüfungen des klinischen Nutzens und des Kosten/Nutzen-Verhältnisses labordiagnostischer Verfahren im Rahmen von *Health Technology Assessments* (HTAs).

Diese Entwicklung wird zwangsläufig mit erhöhten Aufwendungen für Forschung und Dokumentation einhergehen. Zur gleichen Zeit wird von der Labormedizin gefordert, dass sie auch weiterhin einen Beitrag zu einer qualitativ hochwertigen, wirksamen, zweckmässigen und wirtschaftlichen medizinischen Versorgung der Schweizer Bevölkerung leistet. Vor diesem Hintergrund trat der Verband der medizinischen Laboratorien der Schweiz (Foederatio Analyticorum Medicinalium Helveticorum, FAMH) an das Institut für Innovation & Evaluation im Gesundheitswesen (InnoVal^{HC}) heran, den von der Schweizer Labormedizin gegenwärtig generierten und künftig zu erwartenden Nutzen aus den Perspektiven von Patienten und Gesellschaft zu untersuchen.

Mit diesem Ziel wurden zunächst die Krankheitsgruppen identifiziert, die am meisten zu vorzeitiger Mortalität und Morbidität («Krankheitslast» oder «*Burden of Disease*») der Schweizerinnen und Schweizer beitragen. Für jeweils mindestens ein medizinisches Problem aus diesen Gruppen wurde der Nutzen labormedizinischer Leistungen im Lichte jüngerer Entwicklungen exemplarisch analysiert: Lungen-, Darm- und Brustkrebs als häufigste onkologische Erkrankungen, rheumatoide Arthritis, akuter Myokardinfarkt, depres-

sive Gesundheitsstörungen, sowie Hepatitis C und Sepsis als wichtige Infektionskrankheiten. In allen untersuchten Fällen zeigte sich die moderne Labormedizin (beispielhaft der Einsatz prädiktiver Biomarker als Voraussetzung einer gezielten Krebstherapie, Tests auf Anti-CCP-Antikörper bzw. hochsensitives kardiales Troponin zur frühen Diagnose der rheumatoiden Arthritis bzw. des akuten Herzinfarkts, TSH-Tests und therapeutisches Drug Monitoring für eine ursachengerechte, effektive Therapie von Depressionen, und die präzise Erregerdiagnostik einschliesslich Resistenzbestimmungen im Rahmen der Infektiologie) als medizinisch wertvoll oder sogar unverzichtbar. Dabei erwiesen sich die untersuchten Tests durchweg als kosteneffektiv, mithin als «Werttreiber» mit einem attraktiven Kosten/Nutzen-Verhältnis.

Mit dem zunehmenden Einsatz innovativer molekularbiologischer und molekulargenetischer Methoden verknüpft ist die Hoffnung auf eine entscheidende Weiterentwicklung der Diagnostik auf dem Weg zu einer «Präzisionsmedizin»,¹ die nicht nur eine neue Dimension zielgerichteter Therapien verspricht, sondern auch Perspektiven für eine rationalere und damit effektivere und effizientere Steuerung der aufwendigen medizinischen Forschung und Entwicklung (F&E) eröffnet. Vor allem in den Bereichen der Krebsmedizin und der Infektiologie haben sich bereits erste, zum Teil eindrucksvolle Erfolge eingestellt, so dass mit «präzisionsmedizinischen» Ansätzen die Hoffnung verbunden wird, gegenwärtig noch vorherrschende «*One Size Fits All*»-Therapiestrategien künftig durch «die richtige Therapie für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt» ersetzen zu können. Davon verspricht man sich eine frühere Krankheitserkennung, genauere Differentialdiagnostik, zielgenauere Therapien mit verbesserter Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie in der Konsequenz nicht nur grösseren Nutzen für die betroffenen Personen, sondern auf der gesellschaftlichen Ebene positive *Public Health*-Effekte und verbesserte Kosten/Nutzen-Relationen bis hin zu Einsparungen durch Vermeidung von unnützen oder sogar schädlichen medizinischer Massnahmen. Der unübersehbare Aufschwung von Pharmakogenomik, von *Companion Diagnostics* und von *Next Generation Sequencing*-Techniken der Genomanalyse, auch in Kombination mit der Entwicklung von Flüssigbiopsien als Alternative zu wiederholten belastenden Gewebeentnahmen, befindet sich noch in einer frühen Phase des Technologielebenszyklus.

Für die fortgesetzte aktive Teilhabe der Schweizer Laboratoriumsmedizin an dieser Innovationsdynamik und für die Translation der wissenschaftlichen Fortschritte in den Versorgungsalltag («*from bench to bedside*») wird es ein regulatorisches Umfeld brauchen, das eine belastbare Balance findet im Spannungsfeld zwischen notwendigerweise bürokratischen Standards für den Nachweis und die Dokumentation von Nutzen und Wirtschaftlichkeit («Effizienz 1. Ordnung») und dem Ziel einer hohen Innovations- und Anpassungsfähigkeit («Effizienz 2. Ordnung»). Die Erfahrungen mit der SARS-CoV-2-Pandemie unterstreichen die Bedeutung hoher fachlicher und technischer Kompetenz,

¹ Für eine Erläuterung zahlreicher Schlüsselbegriffe, darunter auch der häufig missverständlich verwendeten Bezeichnungen «Präzisionsmedizin» und «personalisierte Medizin», siehe bitte die betreffenden Abschnitte (hier: 5.1ff.) und das «Glossar» und die dortigen Querverweise.

Ressourcenausstattung, Reaktionsfähigkeit und Flexibilität der Labormedizin im Sinne einer effektiven Pandemiebekämpfung und Krisenprävention.

Unter diesen Voraussetzungen dürfen von der Schweizer Laboratoriumsmedizin als einem durch Hochtechnologie geprägten Dienstleistungsbereich auch zukünftig massgebliche Beiträge erwartet werden zu einer hochwertigen medizinischen Versorgung der Schweizer Bürger – und ihrer Krisenfestigkeit – ebenso wie die Übernahme einer führenden Rolle bei der Implementierung effizienter Prozesse im Rahmen der digitalen Transformation des Gesundheitswesens und eine enge interdisziplinäre Kooperation im Kontext der unabdingbaren qualitätsgesicherten Prä- und Postanalytik.

In den nächsten Abschnitten werden einleitend zunächst – angesichts der gebotenen Kürze etwas plakativ – die wesentlichen Ergebnisse und damit die Kernaussagen der vorliegenden Arbeit zusammenfassend dargestellt. Eine ausführlichere, vollständig dokumentierte und damit auch differenziertere Diskussion findet sich dann in den jeweiligen Folgekapiteln 4 und 5.

1.1 Ausgangssituation

Das **Schweizer Gesundheitswesen** erweist sich in internationalen Vergleichen regelmässig als besonders leistungsfähig, aber auch teuer. Damit stellt sich die Frage nach dem Verhältnis von Kosten und Nutzen oder ökonomisch genauer, von Grenzkosten zu Grenznutzen. Davon bleibt die labormedizinische Diagnostik nicht ausgenommen, obwohl ihr Kostenanteil an den Schweizer Gesundheitsausgaben mit 2,4 %, auf die Obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) bezogen mit 2,8 % berichtet wird. Dem steht nach verbreiteter Expertenmeinung gegenüber, dass mindestens 70 % aller klinischen Entscheide (Diagnosen, Spitalaufnahmen, Therapien usw.) massgeblich von Labordaten mitbestimmt werden.

Mit dem **Siegeszug der evidenzbasierten Medizin (EBM)**, mit erhöhten regulatorischen Hürden für den Leistungsnachweis vor und nach erfolgter Zulassung, wie auch mit der zunehmenden systematischen Prüfung des klinischen Nutzens und des Kosten/Nutzen-Verhältnisses von labordiagnostischen Verfahren im Rahmen von *Health Technology Assessments* (HTAs), wird ein Konsensus von Experten nicht mehr als hinreichender Nutzensnachweis anerkannt. Gleichzeitig mit dieser Entwicklung, die zwangsläufig mit erhöhten Entwicklungs- und Dokumentationskosten einhergehen wird, steht die Laboratoriumsmedizin zunehmend unter Rechtfertigungsdruck für die von ihr verursachten Kosten.

Der **Nachweis des Nutzens** der labormedizinischen Diagnostik ist nicht trivial. Vorausgesetzt und in jedem Einzelfall belegt werden müssen die analytische und die klinische Validität, um auf dieser Basis den klinischen Nutzen aus der Perspektive von Patienten und Gesellschaft zu bestimmen und in einem weiteren Schritt einer Bewertung zu unterziehen, was dann gesundheitsökonomische, soziale und ethische Aspekte berührt. Der Nutzen entsteht erst im Zusammenspiel von präanalytischen, labortechnischen und postanalytischen Prozessschritten und ist abhängig von dem Wert, der erst über die adäquate Integration der

Labordiagnostik in die medizinische Versorgung und in Behandlungspfade generiert wird. Es ist nicht immer einfach, den spezifischen Wertbeitrag einzelner Komponenten einer Strategie zu isolieren und daraus belastbare Aussagen zu deren Kosten/Nutzen-Verhältnis abzuleiten.

1.2 Systematische Nutzenbewertung

Health Technology Assessments (HTAs) sind eine international breit angewandte Methode für die systematische Nutzenbestimmung medizinischer Verfahren. Für Produkte setzen sie die für die Inverkehrbringung notwendige Zulassung voraus, welche sie nicht ersetzen, sondern ergänzen. Zu den wichtigsten Funktionen von HTAs zählt die zielkonforme Unterstützung von Entscheidungen – das heisst im schweizerischen Kontext die Unterstützung einer den (vom Krankenversicherungsgesetz, KVG, vorgegebenen) Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit («WZW») gerecht werdenden Gesundheitsversorgung im Rahmen der Obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP). Idealerweise informieren die Ergebnisse unabhängig von Partikularinteressen durchgeführter HTAs politische Erstattungs- und Preisentscheide, helfen bei der Identifikation von Evidenzlücken und Forschungsbedarf, und unterstützen so die Gewährleistung einer effektiven und effizienten medizinischen Versorgung der Bevölkerung auf hohem Qualitätsniveau.

Abgeschlossene HTAs von Diagnostika bieten damit eine wichtige Informationsquelle für die Bewertung ihres Nutzens aus klinischer (patientenbezogener) und gesellschaftlicher (*Public Health*-bezogener und ökonomischer) Perspektive. Während sich Implementierung und Kodifizierung von HTAs in der Schweiz noch in einem im internationalen Vergleich eher frühen Entwicklungsstadium befinden, liegen langjährige Erfahrungen aus anderen Gesundheitssystemen vor. Eine Auswertung der HTA-Ergebnisse der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* und des *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* in Grossbritannien, die bereits seit 1995 bzw. seit 2005 HTAs von Diagnostika durchführen, zeigt für die Mehrzahl der bewerteten Labordiagnostika ein positives Evaluationsergebnis; bei Nichtberücksichtigung (aus unterschiedlichen Gründen noch) nicht abgeschlossener Evaluationen verbleibt nur eine kleine Zahl negativer Nutzen- und Kosten/Nutzen-Bewertungen von Diagnostika – womit Tests in HTAs bislang tendenziell besser abschneiden als Medikamente, an die traditionell strenge Anforderungen hinsichtlich der Evidenz für ihren Nutzen und ihren Wert («*Value for Money*») gestellt werden.

«**Companion Diagnostics**» stellen in diesem Zusammenhang einen Sonderfall dar, da ihr Einsatz nach den international verschärften Richtlinien (in der EU neue «*In Vitro Diagnostic Regulation*», IVDR) eine obligate Bedingung für die Anwendung eines bestimmten Medikaments ist und sie regelmässig als Produkte mit hohem Risiko (Klasse C in der Europäischen Union; Klasse III in den Vereinigten Staaten) strengen Zulassungs- und Überwachungskriterien unterliegen. Mit Ende des Jahres 2020 wurden von der US-amerikanischen *Food and Drug Administration (FDA)* 44 *Companion Diagnostics* zuge-

lassen, von denen sich 43 auf die zielgerichtete Therapie («*Targeted Therapy*») von Krebserkrankungen beziehen. Deskriptive Vergleichsanalysen der objektiven Ansprechraten von Krebserkrankungen im Spätstadium auf Basis der Zulassungsstudien bestätigen die Erwartung, dass eine gezielte Therapie unter Nutzung von *Companion Diagnostics* zu besseren klinischen Ergebnissen führt als herkömmliche Therapien.

1.3 Vorgehensweise

Die weitere **methodische Vorgehensweise für die vorliegende Ausarbeitung** beruht auf strukturierten Reviews der Evidenz für den Nutzen ausgewählter labordiagnostischer Verfahren aus jenen Krankheitsbereichen bzw. Therapiegebieten, die für die grössten Anteile an der Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung ursächlich sind. Daher wird im Folgenden der Nutzen labormedizinischer Diagnostik bei Krebserkrankungen (mit einem Schwerpunkt auf «gezielten Therapien» gegen Lungen-, Darm- und Brustkrebserkrankungen), bei muskuloskelettalen Erkrankungen (beispielhaft Diagnostik der rheumatoiden Arthritis), bei kardiovaskulären Erkrankungen (exemplarisch Troponin-Tests bei akutem Myokardinfarkt), bei psychiatrischen Erkrankungen (exemplarisch *Therapeutic Drug Monitoring* und TSH-Test bei depressiven Störungen) sowie bei Infektionskrankheiten (Hepatitis und Sepsis) beleuchtet werden. Auf die Rolle der labormedizinischen Diagnostik bei neurologischen Erkrankungen wird im Kap. 5, «Zukunftspotenziale», eingegangen werden.

Die **Bewertung des Nutzens** orientiert sich jeweils an dem Vorschlag von Dennis G. Fryback und John R. Thornbury in *Medical Decision Making* (1991), die ein hierarchisches Modell skizzierten, demzufolge ein konzeptionelles Kontinuum in der Nutzengenerierung besteht – beginnend mit der technischen Qualität eines Testverfahrens («*Level 1*»), darauf aufbauend seiner diagnostischen Genauigkeit und Validität («*Level 2*»), gefolgt von diagnostischem und therapeutischem Impact («*Level 3*» und «*Level 4*»), den klinischen *Outcomes* oder dem patientenbezogenen Nutzen («*Level 5*») und schliesslich dem Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht, einschliesslich der Kosten/Nutzen-Relation («*Level 6*»). Entscheidend ist dann die Stärke der Evidenz für den patientenbezogenen und gesellschaftlichen Nutzen (*Levels 5* und *6*).

1.4 Krebs und Krebsmedizin

Für den Bereich der **Krebsmedizin (Onkologie)** gilt, dass in der Schweiz – vergleichbar der Situation in anderen westlichen Ländern – die direkten Kosten für etwa sechs Prozent der gesamten Gesundheitsausgaben verantwortlich und daher gemessen an der krebssbedingten Krankheitslast sehr niedrig sind. Mit einem Anteil der Krebserkrankungen an der gesamten Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung von 17,5 % bewegt sich die Schweiz diesbezüglich im weltweiten und europäischen Umfeld in einem relativ günstigen Bereich. Mindestens seit 1990 waren sowohl die altersstandardisierte Krankheitslast als auch

die realen (inflationsbereinigten) indirekten Kosten – dafür verantwortlich waren vor allem die aufgrund vorzeitiger Mortalität entstehenden Produktivitätsverluste – wegen Krebserkrankungen in der Schweiz rückläufig, was mit der deutlichen Zunahme der Überlebenschancen in diesem Zeitraum zusammenhängt.

Labormedizinische Diagnostik hat zu diesen Fortschritten in mehrfacher Weise über das gesamte Kontinuum der medizinischen Versorgung hinweg beigetragen. Tumormarker spielen in der Krebsmedizin wichtige Rollen in Früherkennung, Prävention und Therapie, sowohl hinsichtlich der Auswahl der für den individuellen Patienten bestgeeigneten Behandlungsoptionen als auch für das Monitoring des Therapieerfolgs und generell für Verlaufskontrollen.

Die grösste tumorbedingte Krankheitslast verursachen in der Schweiz (in dieser Reihenfolge) Lungen-, Darm- und Brustkrebserkrankungen. **Früherkennungs- und Präventionsstrategien mittels Biomarkern** sind für Lungenkrebs aktuell noch ein Forschungsthema; für Brustkrebs ist das deutlich erhöhte Erkrankungsrisiko von Trägerinnen von BRCA1- und BRCA2-Mutationen bekannt und könnte in der Zukunft zur Entwicklung von risikoadaptierten Screening-Strategien beitragen. Für die Früherkennung und Prävention von Darmkrebs haben sich Strategien unter Einbezug von modernen immunologischen Antikörper-basierten Tests auf okkultes Blut im Stuhl («*immunochemical fecal occult blood test*», iFOBT) als sehr wirksam und kosteneffektiv erwiesen.

Der **Einsatz von Biomarkern für zielgerichtete Therapien** («*Targeted Therapies*») ist derzeit die eigentliche Domäne labormedizinischer Untersuchungen, die je nach Technik überwiegend an pathologisch, humangenetisch oder laboratoriumsmedizinisch spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Beispiele hierfür sind:

Lungenkrebs: Im Fall nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome, die mehr als 80 % aller bösartigen Lungentumore ausmachen, führt die Detektion von Treibermutationen (vor allem EGFR-Mutationen in etwa 17 % der Fälle und ALK-Translokationen in etwa 7 % der Fälle) zu einer zielgerichteten Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, mit denen erhebliche Verbesserungen des progressionsfreien und Gesamtüberlebens gegenüber herkömmlicher Chemotherapie erreicht werden.

Darmkrebs: In den frühen Stadien eines kolorektalen Karzinoms (CRC) stehen operative Therapien im Vordergrund. Allerdings wird rund ein Viertel aller CRCs erst im metastasierten Spätstadium erkannt; weitere 20 % der in früheren Stadien diagnostizierten Fälle entwickeln später doch noch Metastasen. Signifikante Verbesserungen des – insgesamt immer noch unbefriedigenden – progressionsfreien und Gesamtüberlebens über die mit Standardchemotherapie erzielten Ergebnisse hinaus gelingen erst mit zielgerichteten Therapien (Anti-EGFR-Antikörper, Anti-Angiogenese-Wirkstoffe, Immun-Checkpoint-Inhibitoren), deren richtige individuelle Auswahl entscheidend vom Ergebnis molekulargenetischer Tests (vorrangig Bestimmungen des RAS- und BRAF-Mutationsstatus) abhängt.

Brustkrebs: Auch bei Brustkrebs stehen im frühen Stadium zunächst operative Verfahren im Vordergrund. Bei invasiver Pathologie dagegen haben sich bereits seit den 1970er-Jahren zielgerichtet wirksame Medikamente bewährt; Antiöstrogene wie Tamoxifen und Aromataseinhibitoren (die die Östrogenbiosynthese hemmen) für postmenopau-

sale Frauen führen zu deutlich besseren Überlebenschancen, wenn die Malignome Hormonrezeptor-positiv («endokrin sensitiv») sind. Etwa zwei Drittel aller Mammakarzinome sind sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptor-positiv. Dann senkt eine adjuvante endokrine Therapie die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ rund 40 % und die Mortalität um zirka 30 %.

Die Einführung von **Trastuzumab** als erstem monoklonalen Anti-HER2-Antikörper für die Therapie des fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinoms (in der Schweiz 1999) markiert einen epochalen Durchbruch, denn erstmals wurde eine zielgerichtete Therapie gemeinsam mit einem diagnostischen Test («*Companion Diagnostic*») entwickelt und zugelassen. Von paradigmatischer Bedeutung für Forschung & Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien ist der Umstand, dass die Phase III-Studien von Trastuzumab ohne eine testgeleitete «*Enrichment Strategy*» mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gescheitert wäre. Heute profitieren Patientinnen mit aggressiven HER2-positiven Brustkrebskrankungen von der Verfügbarkeit wirksamer therapeutischer Optionen sowohl im adjuvanten *Setting* als auch im fortgeschrittenen metastasierten Stadium, deren effizienter Einsatz ohne eine – in der Regel in pathologischen Labors stattfindende – vorherige qualitätsgesicherte Bestimmung des HER2-Status nicht denkbar wäre.

Zahlreiche gesundheitsökonomische Evaluationen der Biomarker-informierten zielgerichteten Krebstherapien liegen vor und zeigen eine grosse Übereinstimmung in dem Befund, dass die Kosteneffektivität der neuen Behandlungsstrategien stark von den Therapiekosten als entscheidendem Kostentreiber beeinflusst wird, während die diagnostischen Tests als Werttreiber wirken: sie schaffen zu einem Bruchteil der Kosten der Therapie grossen Nutzen durch das Auffinden der Patienten, die von einer zielgerichteten Therapie profitieren, und umgekehrt durch den Ausschluss nicht geeigneter Patienten, mithin der Vermeidung von sinnlosen Kosten und Nebenwirkungen («Überversorgung»).

1.5 «Rheumatische» Erkrankungen

Muskuloskelettale Erkrankungen oder «rheumatische Erkrankungen» gehen – nur übertroffen von bösartigen Tumoren – mit der zweithöchsten Krankheitslast aller Krankheitsarten oder mehr als 15 % der gesamten krankheitsbedingten Verluste an Lebenszeit und Lebensqualität in der Schweiz einher. Sie verursachen sehr hohe Kosten für das Gesundheitswesen und zusammen mit den Kosten aufgrund verlorener Arbeitsproduktivität sind sie die aus volkswirtschaftlicher Perspektive teuerste Erkrankungsgruppe in der Schweiz.

Alleine für die **rheumatoide Arthritis** muss in der Schweiz von 70.000 Betroffenen ausgegangen werden; Frauen sind drei Mal häufiger betroffen als Männer. Durchschnittlich fallen pro Patient jährliche direkte Kosten von über 15.063 CHF für Medikamente sowie stationäre und ambulante medizinische Versorgung an. Die direkten medizinischen Kosten wurden für das Jahr 2011 mit 791 Mio. CHF beziffert; die indirekten Kosten werden auf weitere 1534 Mio. CHF geschätzt.

Die Kosten der **Labordiagnostik** machen davon nur einen sehr kleinen Teil aus. Dem steht gegenüber, dass neuere serologische Tests – im konkreten Fall die Ergänzung der üblichen Untersuchungen um ACCP-Antikörper-Tests – eine sehr viel genauere und vor allem frühere Diagnose und damit eine wirksamere Therapie ermöglichen. Ihr Einsatz ist nach allen gängigen Massstäben kosteneffektiv, wenn nicht sogar insgesamt kostensparend und erfüllt daher im Rahmen der Diagnostik und Differentialdiagnostik der rheumatoiden Arthritis sämtliche Nutzenkriterien nach Fryback/Thornbury. Bei der rheumatoiden Arthritis erweist sich moderne Labordiagnostik abermals eindeutig als Wert-, nicht Kostentreiber.

1.6 Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Akuter Myokardinfarkt

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ischämische Herzerkrankungen einschliesslich der akut lebensbedrohlichen **Myokardinfarkte** zählen zu den wichtigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität in der Schweiz. Eine erfolgreiche Behandlung erfordert insbesondere eine schnelle und zuverlässige diagnostische Abklärung des Leitsymptoms «Brustschmerz». Sind keine typischen Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) nachweisbar, gelingt die frühe Diagnose nur labormedizinisch.

Die **Labordiagnostik** hat hierzu erhebliche Fortschritte beigetragen. Heute übliche hochselektive Troponin-Tests beruhen auf dem Nachweis herzmuskelspezifischer Proteine im Blut und stellen den wichtigsten Laborparameter für die Diagnose einer Schädigung des Herzmuskelgewebes dar. Sie erlauben eine ausserordentlich schnelle Diagnostik (die als «1-Stunden-Algorithmus» Eingang in aktuelle klinische Leitlinien gefunden hat), was für die rasche Behandlung von Patienten mit Herzinfarkten ohne typische EKG-Veränderungen («NSTEMIs») von entscheidender Bedeutung ist. Auch der schnelle Ausschluss eines Herzinfarkts nach Auftreten typischer Symptome («*Rule-Out*») ist von klinischem Nutzen, weil er Überversorgung und Kosten vermeiden hilft. Das Kosten/Nutzen-Verhältnis respektive die Kosteneffektivität moderner hochsensitiver Troponin-Tests gilt als gut belegt; ihr Einsatz verkürzt die durchschnittliche Verweildauer in Notaufnahmen und stationär im Spital.

1.7 Psychiatrische Erkrankungen

Psychische und psychiatrische Störungen betreffen einen erheblichen Teil der Schweizer Bevölkerung mindestens einmal im Leben. Sie sind eine führende Ursache der Krankheitslast in der Schweiz, primär aufgrund der mit ihnen verbundenen Morbidität (nicht Mortalität). Angesichts der lückenhaften Datenlage lassen sich die von ihnen verursachten Kosten – je nach verwendeter Quelle – nur näherungsweise mit einer Grössenordnung von

drei bis vier Prozent des Schweizer Bruttoinlandsprodukts – oder mindestens 15 bis 21 Mrd. CHF pro Jahr – angeben. Davon entfallen einer Studie des *European Brain Council* (EBC) zufolge 37 % auf direkte medizinische Kosten, 13 % auf direkte nicht-medizinische Kosten (zum Beispiel für Sozialdienste und «informelle» Betreuungsleistungen) sowie 50 % auf Produktivitätsverluste durch Krankheit und vorzeitige Pensionierungen.

Depressionen unterschiedlicher Schweregrade zählen zu den am häufigsten diagnostizierten psychiatrischen Störungen. Sie gehen für die Betroffenen mit erheblichen Lebensqualitätsverlusten, mit substanziellen medizinischen Kosten und aus volkswirtschaftlicher Sicht darüber hinaus mit massiven Produktivitätsverlusten einher. Aus der EBC-Studie lassen sich Schätzungen extrahieren, nach denen sich die durchschnittlichen Kosten pro Fall einer schweren Depression auf 3775 € (in Kaufkraftparitäten für 2010) im Jahr belaufen, überwiegend verursacht durch Arbeitsausfall, was sich angesichts der hohen Prävalenz depressiver Störungen neben den humanitären Konsequenzen auf einen volkswirtschaftlichen Schaden von mehr als 1,7 Mrd. CHF im Jahr 2010 summiert haben soll.

Grundsätzlich müssen bei psychiatrischen Störungen mögliche somatische und hier vor allem endokrine Ursachen ausgeschlossen werden. So wurde früh beschrieben, dass eine mittels **Labordiagnostik** einfach zu erkennende **Hypothyreose** bei rund einem Viertel der Fälle «therapieresistenter» Depressionen vorliegt, gegenüber zwei Prozent der Patienten, die auf eine adäquate Therapie ansprechen. Umgekehrt gelten Depressionen als die häufigste neuropsychiatrische Folge von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Unbeschadet der Tatsache, dass bei der Diagnostik depressiver Erkrankungen das klinische Bild im Vordergrund steht, und auch wenn insgesamt nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit affektiven Störungen an einer manifesten Schilddrüsenunterfunktion leidet, bietet ein TSH-Test doch eine effektive und kostengünstige Möglichkeit, die betroffenen Patienten frühzeitig zu identifizieren und einer ursachengerechten Therapie zuzuführen. Die Überprüfung der Datenlage zum Nutzen des TSH-Tests steht hier stellvertretend für die zahlreichen Tests, die zum Ausschluss somatischer Ursachen einer psychiatrischen Störung durchgeführt werden müssen.

Das «**Therapeutische Drug-Monitoring (TDM)**» ist ein klinisch wichtiges Einsatzgebiet der Labordiagnostik über die Psychiatrie hinaus. Für die Therapie mit Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Index (*Narrow Therapeutic Index*, NTI) ist TDM obligat. Auch bei anderen Arzneimitteln, bei Antidepressiva und in weiteren Indikationen und Therapiegebieten, profitiert der Erfolg vielfach von einer personalisierten Dosisitration, um bestmögliche Wirksamkeit mit der Vermeidung von Nebenwirkungen oder sogar Toxizitäten zu verbinden. Die hohen Kosten, die von unsachgemässer Einnahme (bis hin zu Nichteinnahme im Fall von fehlender «Adhärenz») von Medikamenten verursacht werden, begründen die Vermutung, dass das klinische und gesundheitsökonomische Nutzenpotenzial des TDM noch nicht näherungsweise ausgeschöpft ist.

1.8 Infektiologie und Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten sind weltweit eine der wichtigsten Ursachen von Morbidität, Mortalität und Krankheitslast. Ihre wirkungsvolle, zielgerichtete Bekämpfung ist nicht vorstellbar ohne eine leistungsfähige labormedizinische Diagnostik. Der Nutzen der Laboratoriumsmedizin wird deutlich anhand ihrer Beiträge zur Bewältigung der Herausforderungen, welche mit den Zielen der Elimination der Hepatitis C und der Reduktion der Sepsis-bedingten Mortalität verknüpft sind, einschliesslich des Umgangs mit den Problemen vermeidbarer nosokomialer Infektionen und Antibiotikaresistenzen.

Die **zentrale Stellung der Labordiagnostik** und hier vor allem der Mikrobiologie ist nicht auf die Identifikation der eine Infektion verursachenden Keime beschränkt, sondern umfasst die Prüfung der Erreger auf ihre Empfindlichkeit bzw. Resistenz gegen Medikamente, in bestimmten Situationen einschliesslich einer Bestimmung des der Resistenz zugrunde liegenden Mechanismus. Laboranalysen erlauben patientenbezogen eine schnelle und präzise Erreger-Diagnostik, die zielsichere Auswahl geeigneter Medikamente und die Vermeidung unnötiger und schädlicher Verordnungen. Auf *Public Health*-Ebene liefern sie unverzichtbare epidemiologische Informationen über die Ausbreitung von Erregern und Resistenzmechanismen, ohne die eine Konzeption effizienter Präventions- und Kontrollprogramme nicht möglich wäre.

Auf **Hepatitis C** bezogen ist die Diagnostik einschliesslich der Geno-Typisierung der Viren der unverzichtbare Bestandteil einer Erfolgsgeschichte, die heute nicht nur eine effektive Therapie fast aller Infizierter möglich macht, sondern auch das von der WHO ausgerufene Ziel einer weltweiten Elimination der Infektion realistisch erscheinen lässt. In nahezu allen Fällen reagiert die – überwiegend attraktive – Kosteneffektivität von Strategien zum Screening, zur Elimination der Virus und zur Diagnose und Behandlung infizierter Patienten nicht sensitiv auf die vergleichsweise niedrigen Kosten der Labordiagnostik.

Sepsis wurde aus methodischen Gründen der Krankheitsstatistiken lange verkannt als (Mit-) Ursache von rund 20 % aller weltweiten Todesfälle. In der Schweiz muss bei stationär behandelten Patienten mit einer Sepsis von einer 30-Tage-Mortalität von rund 25 % ausgegangen werden, was in etwa dem europäischen Durchschnitt entspricht. Die Fallkosten für jeden intensivmedizinisch versorgten Patienten betragen bereits vor 20 Jahren mehr als 40.000 CHF, wovon weniger als 15 % auf Laborleistungen einschliesslich mikrobiologischer Untersuchungen entfielen.

Dabei kommt der modernen Labormedizin eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung der Sepsis-bedingten Mortalität zu, sowohl in der Prävention vermeidbarer **Health Care-assoziierter Infektionen (HAIs)** als auch für den **rationalen Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe**, um der Entstehung und Verbreitung resistenter Erreger vorzubeugen, schliesslich dem **Screening** von stationär aufgenommenen Patienten auf Infektionen oder Kolonisation mit prävalenten multiresistenten Erregern (wie zum Beispiel Methizillin-resistentem *Staphylococcus aureus*, MRSA) mit Hilfe molekularbiologischer Verfahren. Für die Diagnostik der Sepsis und ihre adäquate antimikrobielle Therapie stehen neben

traditionellen Verfahren wie der immer noch entscheidenden Nutzung von Blutkulturen zur Erreger- und Resistenzbestimmung, durchaus auch Procalcitonin-Tests und zunehmend komplexe Techniken zum schnellen Erregernachweis aus Vollblut zur Verfügung.

Zahlreiche **gesundheitsökonomische Evaluationen** unterstreichen die unverzichtbare Rolle der Labormedizin für den Erfolg der Therapie der Sepsis und des septischen Schocks. Sie belegen für labormedizinische Verfahren über weite Anwendungsbereiche hinweg nicht nur ein gutes Kosten/Nutzen-Verhältnis, sondern sogar eine kostensenkende Wirkung bei gleichzeitig verbesserten *Outcomes* für die betroffenen Patienten.

1.9 Laboratoriumsmedizin als «Werttreiber»

Insgesamt lässt die **Analyse des Nutzens labordiagnostischer Verfahren** ein klares Muster erkennen. Der patientenbezogene («klinische») Nutzen bei leitliniengerechter Anwendung steht ausser Zweifel. Zugleich ist die Labordiagnostik in grosser Regelmässigkeit nur für einen kleinen Teil der direkten Kosten der medizinischen Versorgung verantwortlich. Auch aus gesellschaftlicher *Public Health*- und (gesundheits-) ökonomischer Perspektive ist der Nutzen der evaluierten labormedizinischen Verfahren gut belegt; ihr Einsatz erweist sich fast immer als kosteneffektiv, nicht selten sogar als kostensenkend. Die moderne Laboratoriumsmedizin stellt damit einen wichtigen **Werttreiber** im Schweizer Gesundheitswesen dar.

1.10 Zukunftspotenziale der Labormedizin

Die **Zukunftspotenziale** der Laboratoriumsmedizin sind enorm und ihre Ausschöpfung verspricht wesentliche Beiträge zum medizinischen Fortschritt und einer verbesserten Gesundheitsversorgung der Schweizer Bevölkerung. Die Entwicklung der **Präzisionsmedizin** steht noch am Anfang und ist geprägt von der zunehmenden Verfügbarkeit verlässlicher diagnostischer Informationen mit prognostischem und prädiktivem Wert.

1.10.1 Biopharmazeutische Forschung & Entwicklung (F&E)

Neues F&E-Paradigma. Die mithilfe von Biomarkern selektiv auf definierte molekulare onkogene Mechanismen gerichteten neuen Therapieansätze haben mit der zunehmenden Individualisierung einerseits zu teils spektakulären Therapieerfolgen geführt, andererseits aber zugleich immer kleinere Patientengruppen zur Folge. Im Extremfall werden Patienten – wie schon heute bei den ersten zugelassenen «tumoragnostischen» Indikationen der Fall (Beispiele sind der Immun-*Checkpoint*-Inhibitor Pembrolizumab und die TRK-

Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib) – nur noch aufgrund (in diesen Fällen derzeit in histopathologischen Labors diagnostizierter) molekularer Defekte mit einem bestimmten Wirkstoff (oder einer Wirkstoffkombination) behandelt, ohne Rücksicht auf die genaue Tumorart und -lokalisierung, wie bislang noch ganz überwiegend üblich.

Effektivere und effizientere F&E. Es verstärken sich die Hinweise darauf, dass molekular gezielt wirksame Therapien («*Targeted Therapies*») in der klinischen Forschung und Entwicklung (F&E) deutlich höhere Erfolgsraten aufweisen als nicht gezielt wirksame antineoplastische Substanzen, deren klinische Entwicklung in bis zu 97 % der Fälle scheitert. Dafür ausschlaggebend sind eine besser informierte Selektion von präklinischen Wirkstoffkandidaten für die weitere F&E, rationalere Entwicklungsstrategien durch besseres Verständnis der Wirkmechanismen, schnellere Entwicklung wegen kleinerer Fallzahlen für den Wirksamkeitsnachweis und mögliche Stratifizierung *ex ante* oder gegebenenfalls auch *post hoc*.

Mit dem **verringerten Risiko des Scheiterns** (technisch: niedrigeren «*Attrition Rates*») verbindet sich nicht nur die Hoffnung auf geringere Risiken für Studienpatienten, sondern auch die Erwartung einer höheren Produktivität der biopharmazeutischen Forschung, nachdem der durchschnittliche F&E-Aufwand für ein neues Medikament über ein halbes Jahrhundert hinweg stetig anstieg und mittlerweile sehr deutlich in den Milliarden-CHF-Bereich vorrückte. Der zunehmende Einsatz prädiktiver Biomarker hat einen noch nicht abgeschlossenen Prozess angestoßen, der zu innovativen Designs für klinische Studien und zu effizienteren F&E-Strategien führen wird. Dafür stehen neue Konzepte wie «*Patient Enrichment*», «*Basket Trials*», «*Umbrella Trials*» und adaptive «*Platform Trials*», deren Anwendung sich seit Mitte der 2010er-Jahre vervielfacht hat – mit sehr ermutigenden Ergebnissen.

1.10.2 Entwicklungen mit hohem Nutzenpotenzial

Das Potenzial der **Pharmakogenomik** ist bei Weitem nicht ausgeschöpft angesichts der sehr hohen Folgekosten fehlerhafter Arzneimitteltherapien (die alleine für das Gesundheitssystem in den USA auf mehr als 500 Mrd. USD pro Jahr geschätzt werden). Immer mehr neue Arzneimittel werden mit pharmakogenetischen Hinweisen zugelassen. Aktuell wird in der europäischen «*Preemptive Pharmacogenomic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions*» («PREPARE-») Studie ein Panel von mehr als 40 Genvariationen auf den Nutzen und die Kosten/Nutzen-Relation einer Implementierung in der klinischen Routineversorgung überprüft.

Krebsmedizin. Liegt bei einem **Bronchialkarzinom** keine Treibermutation vor, dann empfehlen die NSCLC-Leitlinien schon heute eine erweiterte molekulargenetische Analyse. Zielgerichtete Therapieansätze gegen die verschiedenen onkogenen Signalwege bei NSCLC sind Gegenstand intensiver F&E-Aktivitäten; die vermehrt auch den klinischen Nutzen in frühen Stadien der Erkrankung bei kurativer Intention untersuchen. Eine ver-

gleichbare F&E-Dynamik zeigt sich bei **kolorektalen Karzinomen** und beim **Mammakarzinom**, wobei die Entwicklung stark von der Suche nach neuen prognostischen und vor allem für das Therapieansprechen prädiktiven Biomarkern geprägt wird.

Die Einführung von **Next Generation Sequencing (NGS)**-Techniken markiert den Übergang vom Paradigma der Paarung «ein Biomarker/ein Wirkstoff» hin zu massiv-paralleler Hochdurchsatz-Sequenzierung mit weitgehender Automatisierung, Beschleunigung und Kostensenkung des molekulargenetischen Analyseprozesses, so dass ein komplettes menschliches Genom innert weniger Stunden sequenziert werden kann. An der Schwelle zur breiten Anwendung in der klinischen Routineversorgung stehen die auf unterschiedlichen technologischen Plattformen kommerziell erhältlichen **Multi-Gen-Panel-Sequenzierungen**, die eine gezielte Untersuchung derjenigen Gene erlauben, deren prognostische oder prädiktive Relevanz aufgrund der (Verdachts-) Diagnose angenommen wird. Umfassendere Sequenzierungen («*Whole Exome Sequencing*» aller kodierenden Genombereiche und erst recht Vollsequenzierungen, «*Whole Genome Sequencing*») sind im Wesentlichen noch Forschungsthemen.

Flüssigbiopsien («*Liquid Biopsies*») sind eine vielversprechende Alternative zu belastenden und deshalb oft gar nicht möglichen wiederholten Gewebeentnahmen. Sie werden in Kombination mit NGS-Techniken vermehrt für die Erstcharakterisierung und für die Verlaufskontrolle von Tumorerkrankungen eingesetzt. Das Monitoring des Therapieansprechens ermöglicht die frühe Erkennung von Mutationen und erlaubt somit zielgerichtete Therapieanpassungen. Sowohl die Analyse zellfreier zirkulierender Tumor-DNA («*circulating tumor DNA*», ctDNA) als auch von zirkulierenden Tumorzellen («*circulating tumor cells*», CTCs) hat sich bereits als sehr nützlich erwiesen, um den Erfolg operativer Massnahmen und das Risiko von Rückfällen zu bewerten, die bestgeeignete gezielte Therapie auszuwählen und den Erfolg einer systemischen Therapie zu überwachen.

Auch **ausserhalb der Onkologie** zeigt sich das eindrucksvolle Innovations- und Nutzenpotenzial der Laboratoriumsmedizin. Zum Beispiel ist die Entwicklung der Frühdiagnostik der **Alzheimer-Demenz** der Entwicklung therapeutischer Optionen weit vorausgeeilt. Der Einsatz prognostischer Biomarker unterstützt mangels nachhaltiger klinischer Konsequenzen vor allem die klinische F&E durch die Ermöglichung effizienter *Enrichment*-Studiendesigns. Forschungsschwerpunkte bei **rheumatoider Arthritis** bestehen in der Suche nach neuen Biomarkern für die Frühdiagnose und möglichen Zielstrukturen für neue therapeutische Ansätze; daneben wird an der kontinuierlichen Verbesserung der Antikörper-basierten Marker gegen citrullinierte Proteine gearbeitet. Die Frühdiagnose des **akuten Myokardinfarkts** wiederum dürfte schon in naher Zukunft von verlässlichen patientennahen hochsensitiven kardialen Troponin «*Point-of-Care*»-Tests profitieren.

Schliesslich gehört die **Infektiologie** neben der Onkologie zu den Bereichen, die am meisten Vorteile aus den neuen molekulardiagnostischen Techniken ziehen, insbesondere im Rahmen der Erregeridentifizierung und der -resistenztestung bei übertragbaren Krankheiten. Für die schnelle diagnostische Abklärung von Blutstrominfektionen und **Sepsis** besteht weiterhin Forschungsbedarf, um innert der kritischen ersten Stunde eine

zielgerichtete Antibiose einleiten zu können. Ein aktuelles Beispiel für die Bedeutung der modernen Labordiagnostik bietet die **COVID-19-Pandemie**, deren effektive Bekämpfung ohne diese schlechterdings nicht vorstellbar wäre; diese Krise hat seit Beginn des Jahres 2020 den Stellenwert der Labordiagnostik einer breiten Öffentlichkeit vor Augen geführt.

1.10.3 Kosten/Nutzen-Verhältnis der «Präzisionsmedizin»

Konventionelle gesundheitsökonomische Kosten/Nutzen-Analysen beruhen in ihrem Kern auf der Bestimmung von inkrementalen Kosteneffektivitäts-Relationen («*Incremental Cost Effectiveness Ratios*», ICERs). Als zentrales Effektivitäts-Kriterium gelten qualitäts-adjustierte Lebensjahre («*Quality-Adjusted Life Years*», QALYs), welche – risikogewichtet und anhand individueller Präferenzen bewertet – Lebensqualität und Lebenserwartung in einem Mass integrieren und damit – so definierte – Gesundheitsgewinne indikations-übergreifend vergleichbar machen.

Diese «**Logik der Kosteneffektivität**» hat seit den frühen 1990er-Jahren – beginnend in Australien und Kanada – vorwiegend in einigen angelsächsisch geprägten und nordeuropäischen Ländern Eingang gefunden in die Evaluation medizinischer Massnahmen im Rahmen von *Health Technology Assessments* (HTAs), die mindestens anfangs ganz überwiegend neuen Medikamenten galten, denen aber zunehmend auch Labordiagnostika unterzogen werden. Dabei sind einige Besonderheiten zu berücksichtigen.

Medizinische Evaluation und Zulassungsbedingungen. Weltweit findet derzeit ein Prozess hin zu strengerer Regulierung und höheren Evidenzanforderungen an die Zulassung von Medizinprodukten und Diagnostika statt, der für labordiagnostische Produkte und Verfahren in Abhängigkeit von ihrer Risikoeinstufung einen deutlich erhöhten Aufwand mit sich bringt hinsichtlich der Einbeziehung sogenannter «Benannter Stellen» vor Markteinführung, der notwendigen technischen Dokumentation und ihrer kontinuierlichen Fortschreibung, unter Einschluss von Informationen über die wissenschaftliche Validität, die Analyseleistung und vor allem die klinische Leistung.

Die Einführung der neuen **Bewertungsstandards** ist noch nicht abgeschlossen und wird einer belastbaren Balance bedürfen zwischen den berechtigten Ansprüchen auf Evidenzbasierung einerseits, sowie dem damit verknüpften bürokratischen Aufwand, und andererseits teilweise gegenläufigen Entwicklungen, im Kontext neuer effizienter Studiendesigns unter bestimmten Bedingungen schnelleren Zugang zu gezielten Therapien zu ermöglichen.

Gesundheitsökonomische Evaluation. Labordiagnostische Massnahmen schnitten bisher in den ihnen geltenden, insgesamt seltenen formalen gesundheitsökonomischen Analysen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gut oder sehr gut ab. Auf die Zukunfts-

potenziale der Schweizer Laboratoriumsmedizin bezogen lässt sich naturgemäss noch keine abschliessende Aussage treffen, doch lassen sich einige wesentliche Aspekte benennen.

«**Effizienz**» ist *per definitionem* immer ein sekundäres oder instrumentelles Ziel. Die Prämisse der «Logik der Kosteneffektivität», es sei die (formal einzige) primäre Aufgabe der OKP, die «produzierte» Gesundheit unabhängig von der Verteilung der Gesundheitsgewinne zu maximieren, ist normativ problematisch und deskriptiv unzutreffend.

Für die notwendigen **Schwellenwerte** der Kosteneffektivität gibt es trotz jahrzehntelanger Forschung keine belastbare wissenschaftliche Basis. Das zentrale Effizienzmass der «Logik der Kosteneffektivität», die inkrementale Kosteneffektivität-Relation («*Incremental Cost Effectiveness Ratio*», ICER), kann aufgrund seiner Konstruktion einen möglichen Einfluss der Seltenheit oder der Kostenfolgen einer Intervention nicht abbilden, weil sich die jeweilige Grösse der Patientenpopulation sowohl im Zähler als auch im Nenner des «ICER»-Quotienten befindet und deshalb herauskürzt.

Herkömmliche Kosten/Nutzen-Analysen (und ebenso Kosteneffektivitäts-Analysen als die in der angewandten Gesundheitsökonomie dominante Variante) bestimmen «statische Effizienz», also die optimale Allokation eines in Grösse und Zusammensetzung als konstant angenommenen Ressourcenpools, während sich in der Realität nicht nur relative Preise, sondern auch verfügbare Technologien in ständigen Anpassungs- und Veränderungsprozessen befinden. Daraus folgt, dass sich die Effizienz von Technologien regelmässig im Zeitverlauf ändert.

Die «**dynamische Effizienz**» beschreibt die Flexibilität, Anpassungen vorzunehmen; sie ist umso besser, je geringer die Umstellungskosten ausfallen. Statische und dynamische Effizienz können nicht gleichzeitig optimiert werden; als Folge von Eingriffen mit dem Ziel der Steigerung «statischer Effizienz» können im Gegenteil Innovationsbehinderungen entstehen. Deshalb gilt es grundsätzlich, unnötige Überregulierung und Bürokratisierung zu vermeiden. Die Organisationstheorie kennt in Analogie hierzu die Unterscheidung zwischen Effizienz 1. Ordnung und (Anpassungs-) Effizienz 2. Ordnung.

Für die **Evaluationsmethoden** relevant ist zudem der Umstand, dass qualitätsgesicherte Diagnostik ihren Nutzen erst im Zusammenspiel mit den resultierenden Konsequenzen, zum Beispiel Folgeinterventionen wie gezielten Präventionsmassnahmen oder Therapien, entfaltet. Die Bestimmung des Wertbeitrags der einzelnen Komponenten von komplexen medizinischen Strategien («*Therapeutic Pathways*») ist nicht immer ohne Weiteres möglich.

Allen Limitationen der Datenlage zum Trotz unterstützen die vorliegenden Schätzungen die Erwartung, dass die von labormedizinischen Innovationen geprägte Entwicklung hin zu einer «Präzisionsmedizin» nicht nur aus einer klinischen, patientenbezogenen Perspektive, sondern auch aus gesellschaftlicher und ökonomischer Sicht ausserordentlich vielversprechend ist und deshalb ein **förderndes regulatorisches Umfeld** verdient.

1.10.4 Zukunft der Laboratoriumsmedizin

Unter dieser Voraussetzung lassen sich Erwartungen an die Schweizer Labormedizin formulieren hinsichtlich ihrer aktiven Rolle in Forschung & Entwicklung (F&E) und der Generierung von Innovationen, ihrer massgeblichen Beteiligung an der Translation wissenschaftlicher Fortschritte in eine auch zukünftig qualitativ hervorragende medizinische Versorgung der Schweizer Bürger, einschliesslich ihrer Krisenfestigkeit («*Crisis and Pandemic Preparedness*»), ihrer Übernahme einer führenden Funktion bei der Implementierung effizienter Strukturen und Prozesse im Rahmen der digitalen Transformation des Schweizer Gesundheitswesens, einer engen konstruktiven Kooperation mit Ärzten und medizinischem Personal im Kontext der Prä- und Postanalytik, und im Ergebnis all dessen einem nachhaltigen Beitrag zur Wertschöpfung der Schweizer Gesellschaft und Gesundheitswirtschaft als ein durch Hochtechnologie geprägter Dienstleistungsbereich.

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäss nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





Hintergrund: Gesundheitswesen in der Schweiz

2

- ▶ **Zusammenfassung** In der Gesamtbetrachtung zeichnet sich das Gesundheitssystem der Schweiz im internationalen Vergleich gleichermaßen durch seine grosse Leistungsfähigkeit (*pars pro toto*: die Lebenserwartung der Schweizer wird nur von derjenigen der Japaner übertroffen) wie durch seine hohen Kosten (2019: 82,1 Mrd. CHF entsprechend einem Anteil von 11,3 % am Bruttoinlandsprodukt) aus. Die Ausgaben der Obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP), des grössten Schweizer Kostenträgers im Gesundheitswesen, betragen im Jahr 2019 29,6 Mrd. CHF oder 36,9 % der gesamten Gesundheitsausgaben. Von den Gesundheitsausgaben entfielen nach Angaben des Bundesamts für Statistik (BFS) 2,4 % bis 2,8 % auf Laborleistungen; je nach Abgrenzung und Datenquelle ergeben sich anteilig zwischen 1,6 % (aufgeschlüsselt nach Leistungserbringern: Anteil der Medizinischen Labors, dem BFS folgend) und 4,7 % (aufgeschlüsselt nach Kostengruppen: Anteil der Laborleistungen an den Bruttokosten der OKP unter Einbezug der von Praxislaborleistungen, der OBSAN-Statistik folgend). Dem steht gegenüber, dass nach verbreiteter Expertenmeinung etwa 70 % aller klinischen Entscheide von labormedizinischen Ergebnissen massgeblich beeinflusst werden. Nach den Standards der evidenzbasierten Medizin kommt einem Expertenkonsens jedoch nur eine geringe Beweiskraft zu. Vor dem Hintergrund steigender Ansprüche an den Nachweis der Wirksamkeit und der Wirtschaftlichkeit medizinischer Massnahmen ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Nutzen der Laboratoriumsmedizin aus patientenbezogener und gesellschaftlicher Perspektive anhand exemplarischer Testverfahren zu dokumentieren.

2.1 Lebenserwartung

Die Lebenserwartung der schweizerischen Bevölkerung liegt im europäischen Vergleich mit durchschnittlich 83,75 Jahren (für Neugeborene in 2019; Männer 81,9, Frauen 85,6 Jahre) an vorderer Stelle. Im weltweiten Vergleich wird die Lebenserwartung Schweizer Neugeborener lediglich von derjenigen in Japan geborener Menschen übertroffen; die Lebenserwartung im weltweiten Durchschnitt liegt aktuellen Berechnungen der *World Health Organization* (WHO) zufolge bei 73,4 Jahren (alle Angaben für das Jahr 2019; Datenquelle: Bundesamt für Statistik, BFS 2020).

Zu den wesentlichen Determinanten der Lebenserwartung zählen neben genetischen Faktoren und sozioökonomischen Standards, insbesondere hinsichtlich Ernährungsniveau, Bildungs- und Hygienestandards, vor allem Lebensstilfaktoren (begrenzend wirken zum Beispiel Rauchen, ein übermässiger Alkoholkonsum und Bewegungsmangel) und die Qualität der medizinischen Versorgung. Die im internationalen Vergleich sehr hohe und altersstandardisiert weiter zunehmende Lebenserwartung bietet daher einen wichtigen globalen Hinweis *auch* auf die hohe Leistungsfähigkeit des schweizerischen Gesundheitssystems.

2.2 Gesundheitsausgaben

Das Schweizer Krankenversicherungsgesetz (KVG) sieht vor, dass die Obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) für alle in der Schweiz lebenden Personen verpflichtend ist. Die OKP übernimmt demnach die Kosten aller medizinischen Grundleistungen gemäss KVG. Um die Leistungen der Grundversicherung zu ergänzen, können Zusatzversicherungen abgeschlossen werden, die beispielsweise Zahnbehandlungen oder bestimmte alternativmedizinische Therapien abdecken (vgl. Bundesamt für Gesundheit, BAG 2021).

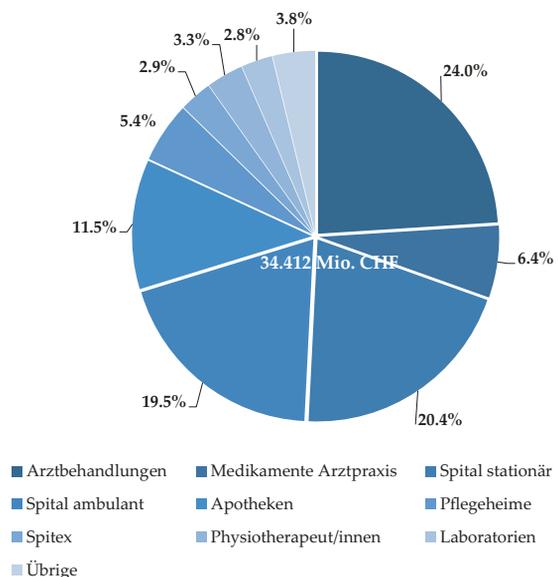
Auf vergleichsweise hohem Niveau bewegen auch sich die Schweizer Gesundheitsausgaben in Höhe von insgesamt 82,1 Mrd. CHF entsprechend einem Anteil am Bruttoinlandsprodukt (BIP) von 11,3 % im Jahr 2019. Die Gesundheitsausgaben stiegen seit 1996 (37,8 Mrd. CHF) zwar nominal sehr deutlich an, im Verhältnis zum BIP (9,0 % in 1996) jedoch in den letzten 25 Jahren eher moderat (Datenquelle: BFS 2021a). Die Ausgaben im Jahr 2019 entsprechen durchschnittlich pro Kopf und Monat einem Betrag von 798 CHF, womit die Schweiz – mit einigem Abstand zu den an erster Stelle stehenden Vereinigten Staaten – international sowohl mit dem Anteil am BIP als auch pro Kopf den zweithöchsten Wert aufweist.

Von den 798 CHF pro Person wurden der BFS-Statistik folgend 302 CHF von der OKP gedeckt, 149 CHF kamen direkt aus staatlichen Leistungen. Nach Berücksichtigung weiterer Kostenträger (vor allem Sozial- und Unfallversicherungen, andere Träger der sozialen Sicherheit, Zusatzversicherungen) verblieb ein Restbetrag von 199 CHF, der von den privaten Haushalten (zusätzlich zu Versicherungsprämien und Steuern) direkt bezahlt werden musste. Die OKP trägt dementsprechend mit 29,6 Mrd. CHF (36,9 %) den grössten Anteil der Schweizer Gesamtausgaben für Gesundheit (Datenquelle: BFS 2021a).

Nach Leistungserbringern aufgeschlüsselt, entfallen die anteilig höchsten Kosten des Schweizer Gesundheitswesens auf Krankenhäuser (30,2 Mrd. CHF oder 36,8 % in 2019), sozialmedizinische Institutionen (13,6 Mrd. CHF oder 16,6 %) sowie Arztpraxen und ambulante Zentren (einschliesslich dort erbrachter Laborleistungen; 12,6 Mrd. CHF oder 15,4 %). Ausweislich der BFS-Statistik sind die führenden ausgabenwirksamen Leistungskategorien ambulante (mit 21,4 Mrd. CHF in 2019) und stationäre (15,7 Mrd. CHF) Kurativbehandlungen, gefolgt von den Kosten für Langzeitpflege (16,6 Mrd. CHF) und Gesundheitsgüter (12,4 Mrd. CHF). Die labormedizinischen Leistungen tauchen in der BFS-Statistik nur als Unterkategorie der «unterstützenden Dienstleistungen» auf; diese betragen (zusammen mit Kosten für Transport und Rettung) insgesamt 6,7 Mrd. CHF im Jahr 2019. Weiter aufgeschlüsselt entfielen davon auf Laboranalysen 1,99 Mrd. CHF (oder etwa 2,4 % der Gesamtkosten); nach Leistungserbringern auf Medizinische Labors 1,32 Mrd. CHF (oder 1,6 % der Gesamtkosten im Jahr 2019; Datenquelle: BFS 2021b).

Das Schweizerische Gesundheitsobservatorium (OBSAN) berichtet anders als das BFS die jährlichen Bruttokosten der OKP, welche alle Rechnungen umfassen, die im Rahmen der OKP vergütet werden, also einschliesslich der Kostenbeteiligung der versicherten Personen (zum Beispiel Franchise, Selbstbehalte, Beiträge zu den Kosten von Spitalaufenthalten). Die Aufschlüsselung der OKP-Bruttokosten von 34,4 Mrd. CHF (im Jahr 2019) nach Leistungsgruppen zeigt, dass die Kosten für ärztliche Behandlung mit 8,3 Mrd. CHF (entsprechend einem Anteil von 24,0 %) am höchsten sind, gefolgt von den getrennt ausgewiesenen Kosten der Spitäler für stationäre (7,0 Mrd. CHF oder 20,4 %) und ambulante (6,7 Mrd. CHF oder 19,5 %) Leistungen (Abb. 2.1; Datenquelle: OBSAN 2020).

Abb. 2.1 Bruttoausgaben der OKP nach Leistungsgruppen (2019).
Grafische Darstellung in Anlehnung an OBSAN (2020)



2.3 Rolle der Laboratoriumsmedizin

2.3.1 Kosten der Laboratoriumsmedizin

Die Kosten für Laboranalysen im Jahr 2019 werden vom BFS (mit Stand der Datenbank vom 31.03.2021) über alle Leistungserbringer und alle Finanzierungsregime hinweg mit 1,99 Mrd. CHF angegeben. Der Kostenanteil der Laboratorien an den Gesamtausgaben der OKP von mehr als 34,4 Mrd. CHF belief sich zuletzt bei absoluten Ausgaben in Höhe von 970 Mio. CHF (2019) auf 2,8 %, was einer leichten Zunahme gegenüber dem Anteil von 2,5 % im Jahr 2000 (damals nominal 393 Mio. CHF von insgesamt 15,7 Mrd. CHF Bruttoausgaben der OKP) entspricht (Datenquelle: OBSAN 2020). Bei Einbeziehung von Praxislaborleistungen beläuft sich die Kostengruppe der Labore innerhalb der Leistungen der OKP auf knapp 1,61 Mrd. CHF (2019), was dann einem Anteil von insgesamt etwa 4,7 % entspricht (das heisst ca. 16 CHF pro Person je Monat; Datenquelle: BAG 2021).

Dem Schlussbericht des BAG zum «Monitoring Analysenliste 2013–2015» vom 23. April 2019 folgend, dessen erklärtes Ziel «die fortlaufende Beobachtung der Laborlandschaft Schweiz und der Kostenentwicklung im Bereich der Laboranalysen» ist, betrug der von allen Leistungserbringern zusammen generierte Umsatz mit Laborleistungen im Jahr 2015 1,5 Mrd. CHF. Von der Gesamtzahl der abgerechneten Analysen in Höhe von 91,1 Mio. entfielen mengenmässig 44 % auf ärztliche Praxislaboratorien, 34 % auf Privatlaboratorien und 22 % auf Spitallaboratorien. Der Umsatz entwickelte sich im jüngsten Betrachtungszeitraum von 2013 bis 2015 vergleichbar mit der Entwicklung der Gesamtausgaben der OKP, bzw. war bezogen auf die über die Analysenliste abgerechneten Leistungen an der von der OKP vergüteten Gesamtleistung der Untersuchung des BAG folgend seit 2008 leicht rückläufig. Der generierte Umsatz verteilte sich anteilig zu 30 % auf Ärzte, 49 % auf Privatlabors und 21 % auf Spitäler. Damit erzielten die ärztlichen Praxislaboratorien je abgerechnete Analyse (einschliesslich Taxen und Zuschlägen, auf welche im Jahr 2015 bei Privatlabors und Spitälern 20 % entfiel) durchschnittlich 11,10 CHF, die Spitallaboratorien 15,70 CHF und die Privatlaboratorien 24,00 CHF – bei einem Durchschnitt über alle Leistungserbringer von 16,50 CHF (alle Zahlen für das Jahr 2015). Für die Schweizer Privatlaboratorien spielte neben der klinischen Chemie gemessen am Umsatz die Mikrobiologie die grösste Rolle, bei den Spitallabors ausserdem die Hämatologie. Die veröffentlichten BAG-Analysen adressieren die Unterschiede im Spektrum der erbrachten Leistungen nur sehr grob und damit unvollständig (Datenquelle: BAG 2020a).

2.3.2 Annahmen zum Nutzen der Laboratoriumsmedizin

Dem auf das Schweizer Gesundheitswesen bezogen kleinen Kostenanteil der Laboratorien steht auf der Nutzenseite gegenüber, dass nach in der wissenschaftlichen Literatur weithin geteilter Expertenmeinung nicht weniger als 70 % aller klinischen Entscheide von labor-

medizinischen Ergebnissen massgeblich beeinflusst würden (vgl. hierzu u. a. bei Forsman 1996; Price 2000; Beasall 2013).¹ Nach allgemein akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin (vgl. Sackett et al. 1996) kommt einem Expertenkonsens jedoch nur der niedrigste Rang für die Qualität bzw. Stärke (oder «Beweiskraft») einer Schlussfolgerung zu, und selbst die Qualifizierung dieses «70 %-Claims» als Konsensus erscheint unseren eigenen Rechercheergebnissen im Rahmen der Gutachtenerstellung zufolge hinterfragbar. Denn alleine der Umstand, dass häufiges Zitieren einer Aussage ihr einen Anschein von Legitimität verleihen kann, bedeutet noch nicht eine (positive) Evaluation ihrer Evidenzstärke und impliziert *per definitionem* noch keine Aussage über den patientenbezogenen oder gesellschaftlichen Nutzen (vgl. hierzu bei Guyatt et al. 2008; Bolea-Alamañac et al. 2014; Bandelow et al. 2021).

2.3.3 Anforderungen an den Nachweis (die «Evidenz») des Nutzens

In Anlehnung an das international gebräuchliche «*Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*» - oder kurz «*GRADE*»-System – muss eine Nutzenkategorisierung mit einer Bewertung des klinisch-therapeutischen Effekts auf seine Relevanz für Patienten und aus *Public Health*-Perspektive beginnen, die Grösse der beobachteten Effekte berücksichtigen und den «Grad des Vertrauens» in die vorliegenden Daten bestimmen. Dieses Vertrauen wird regelmässig bestimmt von der Position auf der Pyramide möglicher Evidenzniveaus, an deren Spitze randomisierte klinische Studien (und Meta-Analysen derselben) stehen, gefolgt von prospektiven Kohortenstudien, retrospektiven vergleichenden Studien und Fallserien – und zuletzt dem blossen Konsens von Experten. Zusätzliche Kriterien für die Bewertung internationaler Daten sind deren Relevanz im Schweizer Versorgungskontext sowie definierte Qualitätsmerkmale der jeweiligen Studien (vgl. Guyatt et al. 2008; dazu auch Umsetzungspapier 5/2012 von SwissHTA, Schlander et al. 2012).

2.3.4 Kosten/Nutzen-Verhältnis der Laboratoriumsmedizin in der (gesundheits-) politischen Diskussion

Vor diesem Hintergrund vielleicht etwas überraschend wird die Labormedizin in der Schweiz von interessierter Seite immer wieder unter doppelten Rechtfertigungsdruck gesetzt: einerseits werden gelegentlich die Kosten einzelner labormedizinischer Tests mittels Auslandspreisvergleich öffentlichkeitswirksam skandalisiert, oftmals ohne adäquate Be-

¹ Vgl. dazu auch die detaillierte Dokumentation zu dieser Arbeit im InnoVal^{HC}-Archiv, basierend auf und ausgegliedert aus der originären Langversion des Manuskripts.

rücksichtigung der jeweiligen Kostenniveaus und von Kaufkraftunterschieden. Andererseits entstehen von regulatorischer Seite neue Hürden durch tendenziell stark zunehmende Anforderungen an den Beleg des Nutzens und des Kosten/Nutzen-Verhältnisses diagnostischer Verfahren.

2.4 Regulatorisches Umfeld der Laboratoriumsmedizin

In der Schweiz werden labormedizinische Leistungen im Krankenversicherungsgesetz (KVG) in Artikel 52 adressiert, worunter «Analysen und Arzneimittel, Mittel und Gegenstände» fallen. Unter Berücksichtigung der Grundsätze nach den Artikeln 32 Abs. 1 («WZW-Kriterien»: Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit der durch die OKP zu erstattenden Leistungen) und 43 Abs. 6 (hohe Qualität und zweckmässige gesundheitliche Versorgung zu möglichst günstigen Kosten) werden in einer Analysenliste (AL) diejenigen Analysen, die von der OKP übernommen werden, mitsamt den jeweiligen Tarifen benannt (Datenquelle: KVG 2020).

Der Bundesrat verabschiedete im Januar 2013 eine Strategie «Gesundheit2020». Mit nicht weniger als 36 Massnahmen sollten laut BAG die Lebensqualität gesichert, die Chancengleichheit gestärkt, die Versorgungsqualität erhöht und die Transparenz verbessert werden. Im Bericht «Gesundheit2020» des BAG werden als zentrale Herausforderungen die Zunahme chronischer Krankheiten, die Sicherung der Finanzierung eines «weiter wachsenden Gesundheitssektors» sowie Steuerbarkeit und Transparenz herausgestellt. Die Labormedizin kommt (mit Ausnahme einer Grafik zu den Kosten des Gesundheitssystems aus der Perspektive der OKP) in diesem Bericht nicht vor (vgl. BAG 2013). In einem *Update* der «Gesundheitspolitische[n] Strategie des Bundesrates 2020–2030» vom Dezember 2019 wurden acht Ziele und sechzehn Massnahmen spezifiziert, welche den Eindruck eines stärkeren Fokus auf Kostendämpfung als auf Wertsteigerung vermitteln. Wiederum wird die Laboratoriumsmedizin nicht adressiert (vgl. BAG 2019).

Auf europäischer Ebene wurde eine neue Verordnung zu «*In Vitro Diagnostics*» (IVDs) im Mai 2017 in Kraft gesetzt (Datenquelle: EUR-Lex 2017); die nationalen Übergangsfristen werden fünf Jahre nach der Veröffentlichung im Mai 2022 enden (EU-Kommission 2019). Mit der Verordnung wird nicht nur eine neue Risikoklassifizierung eingeführt (vgl. die Abschn. 4.1.2., «*Companion Diagnostics*», und 5.6.3, sondern auch umfangreiche Dokumentationspflichten für die technische Qualität und die klinische Bewertung der Produkte in einem Bericht, der Informationen über die wissenschaftliche Validität, die Analyseleistung, die klinische Leistung und eine Zusammenfassung enthalten muss.

Vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) wurde, anknüpfend an die internationale Entwicklung seit den frühen 1990er-Jahren und an eine intensive vorangegangene Diskussion in der Schweiz, mit dem Jahr 2015 ein «HTA-Programm» lanciert (vgl. BAG 2015). HTA steht für «*Health Technology Assessment*», ein systematisches Verfahren zur Evaluation medizinischer Technologien mit dem für die Schweiz spezifischen Ziel, die Erfüllung der «WZW-Kriterien» des KVG Art. 32 zu prüfen und Entscheide über die Kostenerstattung von Leistungen durch die OKP zu informieren (vgl. BAG 2017). Diagnostika standen – mit ganz wenigen Ausnahmen – bislang nicht im Zentrum des HTA-Programms beim BAG:

Vitamin D-Tests in Risikogruppen erwiesen sich im Rahmen des HTA-Programms des BAG mangels aussagekräftiger Studien als nicht evaluierbar, Verfahren zur Evaluation von Praxislabortests und von Vitamin B12-Tests bei Verdacht auf Vitamin B12-Mangel sowie von Folsäuretests bei Verdacht auf Folsäuremangel sind noch nicht abgeschlossen, und eine Evaluation von Blutzuckerselbstmessungen bei nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2 blieb – trotz belegter Wirksamkeit auf den prognostisch bedeutsamen Marker HbA1c in randomisierten klinischen Studien – den Autoren zufolge ohne ein Ergebnis (Datenquelle: BAG 2020b).

2.5 Nachweis des Nutzens der Laboratoriumsmedizin

Zukünftig ist – durchaus mit guten Gründen – mit vermehrten Überprüfungen (labor-)diagnostischer Massnahmen im Rahmen von HTAs zu rechnen. Die ersten Praxisbeispiele beim BAG und vor allem die langjährigen einschlägigen Erfahrungen internationaler HTA-Institute – beispielsweise in Australien, Kanada und England – verdeutlichen, dass damit weit höhere Evidenzanforderungen als noch in der jüngeren Vergangenheit üblich einhergehen werden.

Was auf der Ebene der Evaluation einzelner Tests gilt, trifft erst recht auf eine globale Bewertung des Nutzens der Laboratoriumsmedizin zu. Die bisherigen grossen gutachterlichen Berichte zum klinischen (patientenbezogenen) Nutzen sowie zum Nutzen aus der *Public Health*- und der volkswirtschaftlichen Perspektive beruhten deshalb zu wesentlichen Teilen auf systematisch erfassten Expertenmeinungen (vgl. bei Löffert und Damerau 2014; exemplarisch für Deutschland) und kursorischen Fallbeispielen (vgl. bei *The Lewin Group* 2005, 2008, 2009, 2010; Beispiele aus den Vereinigten Staaten) oder – die Schweiz betreffend – einer rein auf die wirtschaftlichen Aspekte bezogenen Betrachtung auf der Basis einer strukturierten Befragung Schweizer Privat- und Spitallabore (vgl. Reuschling et al. 2020).

Mit der vorliegenden Arbeit wird deshalb der Versuch unternommen, anhand von Labortests, die bei der Bekämpfung der grössten Verursacher der Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung zum Einsatz kommen, den patientenrelevanten und den *Public Health*-bezogenen Nutzen der Laboratoriumsmedizin nicht nur zu illustrieren, sondern in wissenschaftlich transparenter Weise zu dokumentieren und – in den durch den limitierten Umfang der Arbeit gesetzten Grenzen – in den jeweiligen klinischen Kontext einzuordnen.

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





- ▶ **Zusammenfassung** In Kap. 3 wird der gewählte Zugang zum Thema skizziert, beginnend mit einer Beschreibung des Umfangs des Gegenstands «Laboratoriumsmedizin». Ausgehend von einer Analyse der Krankheitslast der Bevölkerung wurde eine thematische Eingrenzung in der Weise vorgenommen, dass für diejenigen Krankheitsgebiete, die als wichtigste Verursacher von Morbidität und Mortalität in der Schweiz hervortreten, jeweils mindestens ein labormedizinisches Testverfahren ausgewählt und auf seinen Nutzen untersucht wurde. Dieser Abschnitt wird unterstützt von einer Beschreibung der Messung von Krankheitslast (oder «*Burden of Disease*») mithilfe des Konstrukts der «*Disability-Adjusted Life Years*» (DALYs).

Für die Evaluation des Nutzens diagnostischer Massnahmen wurden verschiedene «*Value Frameworks*» vorgeschlagen, die typischerweise analytische Validität, klinische Validität, klinischen Nutzen und ökonomische Aspekte einschliessen. Die vorliegende Studie orientiert sich an den von Fryback und Thornbury (1991) vorgeschlagenen sechs Dimensionen (oder «*Level*»): 1. «technische Qualität/Validität», 2. «diagnostische Validität»; 3. diagnostischer Impact, 4. therapeutischer Impact, 5. patientenbezogener Nutzen, 6. Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht.

Damit umschreibt Kap. 3 die grundlegende Systematik der folgenden indikationsspezifischen Abschn. 4.2 (Krebs und Krebsmedizin mit Fokus auf Lungen-, Darm- und Brustkrebskrankungen), 4.3 (Muskuloskeletale Erkrankungen), 4.4 (Herz-Kreislauf-Erkrankungen), 4.5 (Psychiatrische Erkrankungen) und 4.6 (Infektionskrankheiten).

3.1 Untersuchungsgegenstand «Laboratoriumsmedizin»

Die Labormedizin umfasst traditionell zahlreiche Teilgebiete, vor allem

- Klinische Chemie,
- Hämostaseologie,
- Hämatologie und Transfusionsmedizin,
- Mikrobiologie,
- Immunologie/Serologie,
- Endokrinologie
sowie
- Liquordiagnostik,
- Molekulare Diagnostik,
- Toxikologie und Drogenscreening,
aber auch
- in pathologischen Labors durchgeführte Diagnostik.

Die klassischen Bereiche veranschaulichen das breite und zugleich sehr vielseitige Spektrum labormedizinischer Leistungen (vgl. hierzu beispielsweise Siegenthaler et al. 2005; Thomas et al. 2005; McPherson und Pincus 2016, stellvertretend für viele Weitere).

Die Labormedizin ist mit allen relevanten Bereichen der gesundheitlichen Versorgung eng verwoben; sie ist integraler Teil des gesamten «*Continuum of Care*» (vgl. Abb. 4.41 im Abschn. 4.8, «Zwischenfazit») und geht weit über das differentialdiagnostische «*Rule-In*» oder «*Rule-Out*» einer bestimmten Erkrankung hinaus: vom Screening zur frühzeitigen Erkennung von Erkrankungen (Beispiele sind u. a. Nachweis okkulten Bluts im Stuhl zur Früherkennung kolorektaler Karzinome oder von genitalen Infektionen mit humanen Papillomviren als Risikofaktor für die Entwicklung von Zervixkarzinomen); Prävention oder prädiagnostische Massnahmen zur Identifizierung und Behandlung von Risikopersonen (Beispiel Lipidstoffwechselstörungen und Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkte oder ischämische zerebrale Insulte oder «Schlaganfälle»); Behandlungen und Therapien, die auf der Grundlage der Ergebnisse eines Labortests entweder festgelegt oder geändert werden (zum Beispiel therapeutische Einstellung eines Diabetes mellitus); Überwachung oder Monitoring, um festzustellen, ob eine Behandlung anschlägt oder ob einem Patienten die richtige Dosis eines bestimmten Arzneimittels verschrieben wurde, usw. (vgl. Forsman 2002; Regan und Forsman 2006).

Dabei hängt der Nutzen jedweder Diagnostik regelmässig von den daraus resultierenden Konsequenzen ab, was die Komplexität der Evaluation des Nutzens labordiagnostischer Massnahmen erhöht. Auch wenn alle vorstehend aufgelisteten Teilgebiete der Laboratoriumsmedizin ohne jeden vernünftigen Zweifel klinischen Nutzen stiften, ist vor

diesem Hintergrund aus Praktikabilitätsgründen doch eine Konzentration auf eine kleine Zahl ausgewählter Testverfahren geboten. Der Versuch einer vollständigen Berücksichtigung aller Teilgebiete der Laboratoriumsmedizin müsste jeden realistischen Rahmen einer wissenschaftlichen Ansprüchen genügenden vertieften Evaluation ihres klinischen und gesellschaftlichen Nutzens sprengen.

3.2 Krankheitslast («Burden of Disease»)

Als erstes Kriterium diene die Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung, deren Höhe einen Rückschluss auf die Relevanz eines klinischen Anwendungsgebiets zulässt und daher die Auswahl der «Leitindikationen» für die weiteren Evaluationen leitete. Hierfür extrahierten wir aus der Datenbank der *Global Burden of Disease* (GBD)-Studie 2017 des *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), die auf der Datenbasis der *World Health Organization* (WHO) abgestützt ist, relevante Informationen zur Krankheitslast in der Schweiz (Datenquelle: IHME 2018; WHO 2018). Die international übliche Masseinheit hierfür sind *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs), die nicht nur die Mortalität aufgrund einer Erkrankung erfassen, sondern auch die aufgrund von Morbidität verringerte Lebensqualität. Sie werden in einer Zahl zusammengefasst, die den aufgrund einer Erkrankung statistisch verlorenen gesunden Lebensjahren entspricht. Tab. 3.1 und Abb. 3.1 zeigen die so gemessenen in der Schweiz krankheitsbedingt verlorenen Lebensqualität und Lebensjahre für die wichtigsten Krankheitsgruppen, sowohl in absoluten Zahlen als auch als Anteil an der gesamten Krankheitslast («Burden of Disease»).

Insgesamt bilden alleine die fünf Krankheitsgruppen der Tab. 3.1 nahezu zwei Drittel (über 60 %) der gesamten Krankheitslast in der Schweiz ab.

Tab. 3.1 Krankheitslast (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) nach Krankheitsgruppen in der Schweiz (2017). Eigene Darstellung in Anlehnung an IHME (2018). NCD, *Non-Communicable Diseases*. (Nichtübertragbare Erkrankungen)

Rangfolge	Kategorie	Krankheitsbild/Indikation	DALYs insgesamt	DALYs/100.000	Prozent/DALYs insgesamt
1	NCD	Neubildungen [Onkologie]	387.224	4498	17,5 %
2	NCD	Muskuloskelettale Erkrankungen	300.375	3489	13,5 %
3	NCD	Kardiovaskuläre Erkrankungen	298.656	3469	13,5 %
4	NCD	Psychische Erkrankungen	195.326	2269	8,8 %
5	NCD	Neurologische Erkrankungen	165.067	1918	7,4 %

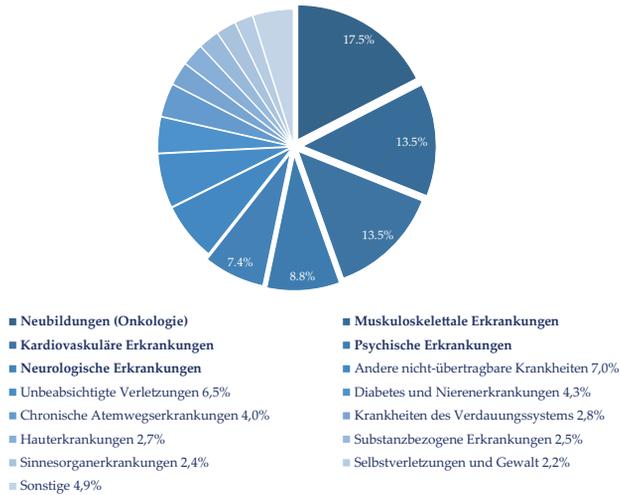


Abb. 3.1 Anteilige Krankheitslast (Disability-Adjusted Life Years, DALYs) nach Krankheitsgruppen in der Schweiz (2017). Grösste Verursacher der Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung sind bösartige Neubildungen (Anteil 17,5 %) gefolgt von den Gruppen der muskuloskelettalen und kardiovaskulären Erkrankungen (Anteil je 13,5 %) sowie psychischen und neurologischen Erkrankungen (8,8 % bzw. 7,4 %). – Eigene Darstellung in Anlehnung an IHME (2018)

3.2.1 Integrierte Messung von Lebenszeit und -qualität

Disability-Adjusted Life Years («DALYs») sind neben *Quality-Adjusted Life Years* («QALYs») die vermutlich wichtigsten Vertreter einer Gruppe von Summenmassen, die auch als *Health-Adjusted Life Years* («HALYs») zusammenfassend beschrieben werden. Sie dienen dem Zweck, die Komplexität der Phänomene Gesundheit und Krankheit so zu reduzieren, dass sie (a) Vergleiche der Krankheitslast («*Burden of Disease*») unterschiedlicher Gesundheitsstörungen, (b) Vergleiche der Effektivität unterschiedlicher medizinischer Massnahmen und (c) Summenstatistiken zum Gesundheitszustand von Bevölkerungsgruppen und ganzen Staaten ermöglichen. Sie erfassen grundsätzlich die nach den Eintrittswahrscheinlichkeiten («Risiko») von Ereignissen gewichtete Lebenserwartung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*, «HRQoL»). Trotz vordergründiger Ähnlichkeit unterscheiden sich beide Masse voneinander in mehrfacher Weise.

3.2.2 Disability-Adjusted Life Years (DALYs)

DALYs wurden mit dem *World Development Report* der Weltbank 1993 erstmals verwendet und werden im Rahmen der *Global Burden of Disease* (GBD)-Studien der WHO seit 1996 breit eingesetzt. Sie repräsentieren verlorene gesunde Lebensjahre, werden überwiegend als Mass der Krankheitslast eingesetzt und sind definiert als

$$\text{DALY} = \text{YLL} + \text{YLD}$$

- mit YLL, *Years of Life Lost*, verlorene Lebensjahre durch vorzeitigen Tod im Vergleich zu einer Normlebenserwartung (festgelegt mit 80 Jahren für Männer, 82,5 Jahren für Frauen, angelehnt an die Lebenserwartung der japanischen Bevölkerung)
- und YLD, *Years of Life with Disability*, mit krankheitsbedingter Behinderung gelebte Lebensjahre, wobei sich die Methode der Gewichtung des Behinderungsgrades seit 1993 mehrfach änderte.

Die WHO-Methode der DALY-Berechnung beinhaltet darüber hinaus eine kontrovers diskutierte relative Übergewichtung der Krankheitslast von 20- bis 40-jährigen Menschen (WHO 2021).

3.2.3 Quality-Adjusted Life Years (QALYs)

QALYs wurden erstmals 1968 verwendet und seither weiter entwickelt zu einem Mass, das präferenzbasiert die mit einem Gesundheitszustand verbundene (gesundheitsbezogene) Lebensqualität («*Health-Related Quality of Life*», HRQoL) bewertet und multiplikativ mit der in diesem Zustand verbrachten Zeit verknüpft. Einfache additive Aggregation ergibt dann den Erwartungswert an QALYs nach einer Erkrankung bzw. einer medizinischen Massnahme (abstrahierend von Diskontierung) als

$$\text{QALYs} = \sum_{h=1}^n w_h \times t_h,$$

- mit w_h als Nutzwertindex eines Gesundheitszustands h
- und t_h der in diesem Zustand verbrachten Zeit.

QALYs werden sehr häufig im Rahmen von vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluationen (Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Analysen) verwendet. Das damit oft implizit verbundene quasi-utilitaristische Kalkül wiederum ist nicht unumstritten,

weil es gut dokumentierte soziale Normen und Präferenzen ausser Acht lässt (vgl. Schlander et al. 2014; Drummond et al. 2015; Neumann et al. 2016; Richardson und Schlander 2018).

3.3 Thematische Eingrenzung

Vor diesem Hintergrund wurden die nachfolgend aufgelisteten Indikationen und – mit Blick auf die verfügbare Datenlage – labordiagnostischen Massnahmen für die vertiefte Analyse ausgewählt:

1. Diagnose und zielgerichtete Therapie **bösartiger Neubildungen** (Onkologie) mit dem Fokus auf Lungen-, Brust- und Darmkrebs;
2. **muskuloskelettale Erkrankungen** mit dem Fokus auf die Diagnose der rheumatoiden Arthritis und die Bedeutung spezifischer Antikörper gegen citrullinierte Proteine.
3. **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** mit dem Fokus auf akuten Myokardinfarkt und die Rolle der Troponin-Tests;
4. **psychiatrische Erkrankungen** mit dem Fokus auf die Rolle des TSH-Tests bei der Differentialdiagnose depressiver Erkrankungen, ergänzt um den Nutzen des *Therapeutic Drug-Monitoring* in der Psychopharmakologie, und
5. **neurologische Erkrankungen** mit Blick auf den potenziellen Nutzen der Labormedizin bei Demenz und M. Alzheimer sowie bei multipler Sklerose (siehe das Abschn. 5.5.1, «Zukunftspotenziale ausserhalb der Onkologie»);
6. Ergänzend wurde der Stellenwert labormedizinischer Analysen in der **Infektiologie** anhand der Beispiele der Hepatitiden und der Sepsis einschliesslich des zunehmenden Problems der Resistenz von Krankheitserregern gegen antimikrobielle Wirkstoffe beleuchtet.

3.4 Nutzenbewertung

Für die so ausgewählten Leitindikationen und Labortests wurden jeweils strukturierte Literaturrecherchen durchgeführt, um den patienten- und *Public Health*-bezogenen sowie den gesellschaftlichen Nutzen der labormedizinischen Diagnostik zu bestimmen.

3.4.1 Dimensionen des Nutzens

Der Fachliteratur zur Nutzenbewertung lassen sich zahlreiche *Value Frameworks* entnehmen, welche in der Regel die folgenden vier Dimensionen umfassen: 1. analytische Validität, 2. klinische Validität, 3. klinischer Nutzen, und 4. ökonomische Aspekte (vgl. hierzu

u. a. bei Augustovski et al. 2021). Das aus Amerika stammende ACCE-Modell für die Bewertung genetischer Tests setzt sich dementsprechend aus den vier namensgebenden Hauptkriterien «*Analytic Validity*», «*Clinical Validity*», «*Clinical Utility*» sowie erweiternd «*Ethical, Legal and Social Implications*» zusammen (vgl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC 2010).

Auch im formalen Rahmen von *Health Technology Assessments* (HTAs) nimmt die Evaluation diagnostischer Tests eine immer bedeutendere Rolle ein. Einige nationale HTA-Institutionen, darunter das britische *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) und die *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), haben seit einigen Jahren eigene Prozesse und Kriterien zur systematischen Bewertung von Labortests und diagnostischen Verfahren implementiert.

3.4.2 Stufenmodell der Nutzenbewertung nach Fryback/Thornbury

Bis heute kommt dem von Dennis G. Fryback und John R. Thornbury von der *University of Wisconsin-Madison* erstmals 1990/1991 vorgestellten sechsstufigen Modell eine grundlegende Bedeutung für alle diagnostikabezogenen *Value Frameworks* zu (siehe Fryback und Thornbury 1991). Diesem Modell folgen daher die hier vorgelegten Nutzenanalysen der ausgewählten Labortests, deren Ergebnisse nachfolgend zusammenfassend dargestellt werden.

Fryback und Thornbury (1991) differenzieren die folgenden «*Level*», strukturiert nach Validität, *Impact* und Nutzen (deutsche Übersetzung der Begrifflichkeiten nach Nachtnebel 2010):

Level 1:	Technische Qualität/Validität: Reliabilität, Machbarkeit und Trennschärfe;
Level 2:	Diagnostische Validität: Sensitivität und Spezifität; Diagnosegenauigkeit; prädiktiver Wert;
Level 3:	Diagnostischer Impact: Auswirkungen von Testbefunden auf die Diagnosefindung;
Level 4:	Therapeutischer Impact: Einfluss von Testbefunden auf Therapieentscheide;
Level 5:	«Wirksamkeit»/patientenbezogener Nutzen: Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte, d. h., Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, (schwere) Nebenwirkungen; Veränderung der «qualitätsadjustierten» Lebenserwartung;
Level 6:	Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht: Ökonomische Messgrößen (Kosten-Nutzen-Relation, idealerweise aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive).

Wann immer im Folgenden Kosten und Kosten/Nutzen-Relationen in die Betrachtung einbezogen werden, wird – soweit nicht ausdrücklich anders vermerkt – stets von der Perspektive der Bruttokosten für die OKP ausgegangen werden.

3.4.3 Gesundheitsökonomische Kosten/Nutzen-Evaluation

In den meisten Fällen liegen ökonomische **Kosten/Nutzen-Evaluationen** in der Form von Kosten-Effektivitäts-Analysen (*Cost Effectiveness Analyses*, CEAs) vor, welche sowohl die Kosten als auch den Nutzen ausschliesslich aus einer gesundheitsbezogenen (also in der gesundheitsökonomischen Terminologie nicht «gesellschaftlichen») Partialperspektive betrachten (siehe hierzu beispielsweise Gold et al. 1996; Drummond et al. 2015; Neumann et al. 2016). Zudem werden in den publizierten Vergleichsstudien vielfach alternative klinische Strategien und Diagnose-/Behandlungspfade *in toto* betrachtet, nicht aber der Wert- bzw. Nutzenbeitrag ihrer einzelnen Komponenten. In solchen Fällen kann der Beitrag der labormedizinischen Diagnostik nur auf der Kostenseite präzise isoliert werden.

In der gesundheitsökonomischen Evaluation werden üblicherweise drei **Kostenarten** unterschieden (vgl. Gold et al. 1996; Drummond et al. 2015; Neumann et al. 2016): direkte Kosten, indirekte Kosten und intangible Kosten.

3.4.3.1 Direkte Kosten

Direkte Kosten beziehen sich auf diejenigen Ressourcen, die bei der Erbringung von Gesundheitsleistungen verbraucht werden. Sie umfassen bei prävalenzbasierter Kostenbetrachtung die Ausgaben pro Jahr, bei inzidenzbasierten und vergleichenden Analysen den gesamten aktuellen und zukünftigen Ressourcenkonsum. Die Zukunftskosten können sich bei Gesundheitsstörungen mit andauernden Folgen auf die gesamte Lebenszeit beziehen.

Direkte Kosten lassen sich weiter untergliedern in direkte medizinische und direkte nichtmedizinische Kosten. Direkte medizinische Kosten bezeichnen Ressourcenverzehr und -konsum unmittelbar im Gesundheitssektor. Sie umfassen z. B. ambulante Arztkosten, Medikamente, Heil- und Hilfsmittel, Krankenhausaufenthalte und Laboruntersuchungen, aber auch Rehabilitations- und Pflegeleistungen. Nicht alle direkten medizinischen Kosten können einer OKP-Perspektive zugeordnet werden. Bei den direkten nichtmedizinischen Kosten handelt es sich um den in Geldeinheiten bewerteten unmittelbaren Ressourcenverbrauch, der die Erstellung medizinischer Leistungen unterstützt und im nichtmedizinischen Bereich anfällt, wie etwa Kosten für Haushaltshilfen, Wartezeit sowie Fahrtkosten, aber auch aufgebrauchte Zeit von Patienten und Angehörigen.

3.4.3.2 Indirekte Kosten

Indirekte Kosten sind laut Definition der durch Krankheit, Invalidität oder vorzeitigen Tod entstehende Verlust an Wertschöpfungspotenzial. Sie umfassen somit die ökonomischen Konsequenzen von Zeiten der krankheitsbedingten Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit sowie verringerte Arbeitsproduktivität und Produktivitätsausfälle bei vorzeitigem Tod. Für die Bestimmung indirekter Kosten stehen mit dem theoriekonformen Humankapitalansatz und dem realitätsnäheren Friktionskostenansatz zwei unterschiedliche Bewertungsmethoden zur Verfügung, die insbesondere bei chronischen Gesundheitsstörungen zu erheblich divergierenden Ergebnissen führen können.

3.4.3.3 Intangible Kosten

Intangible Kosten sind nicht primär monetär messbare Folgen von Krankheiten oder auch ihrer Behandlung, die die Lebensqualität (z. B. Schmerzen, Schlafstörungen, Stress usw.) oder die Lebenszeit beeinträchtigen.

Sie werden in «*Burden of Disease*»-Studien als Krankheitslast benannt, die manchmal mit dem Zahlungsbereitschaftsansatz direkt in monetäre Grössen transferiert wird. In der Praxis werden die gesundheitsbezogenen Effekte allerdings meistens mithilfe von DALYs quantifiziert, welche Lebenszeit und -qualität integrieren. In vergleichenden Analysen werden intangible Effekte dagegen auf der Nutzenseite berücksichtigt und in der Regel als QALYs ausgedrückt.

Da für die Monetarisierung von Ressourcenverbräuchen das **Opportunitätskostenprinzip** Anwendung findet, unterscheidet sich die gesellschaftliche Perspektive von einer Sozialversicherungsperspektive nicht nur durch die Einbeziehung aller (so auch der «indirekten») Kosten, sondern auch in der Bewertung der verbrauchten Ressourcen. Aus volkswirtschaftlicher Sicht ist es unbeachtlich, wem Kosten entstehen (Individuen, Gruppen von Personen, bestimmten Sozialversicherungen, Arbeitgebern usw.), weshalb aus dieser Perspektive alle Transferleistungen unberücksichtigt bleiben. Leider sind immer noch zahlreiche Publikationen von Kostenstudien insoweit fehlspezifiziert, als sie aufgrund der blossen Berücksichtigung indirekter Kosten eine gesamtgesellschaftliche Perspektive behaupten.

3.4.4 Besonderheiten der Nutzenbewertung von Diagnostika

Darüber hinaus zeigt das Bewertungsschema von Fryback und Thornbury (1991), dass die Bewertung des Nutzens labordiagnostischer Verfahren gegenüber der Evaluation von Therapeutika einige weitere Besonderheiten aufweist.

Die technische oder **analytische Validierung** stellt die Messeigenschaften und die bestimmungsgemässe Anwendung eines Tests oder Verfahrens dar, worunter im Besonderen die Reliabilität (Messgenauigkeit), Machbarkeit und Schärfe beziehungsweise Präzision sowie weitere technische Daten fallen (vgl. van den Bruel et al. 2007; The Lewin Group 2009).

Zur **diagnostischen Validierung** eines klinischen Parameters zählen vorrangig Aussagen zu Normbereichen und -abweichungen sowie zum Krankheitsbild. Die Richtigkeit («*Accuracy*») von labormedizinischen Aussagen ist daher mit statistischen Gütekriterien (diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität, prädiktive Werte) zu belegen, welche die Diagnosegenauigkeit (oder «diagnostische Validität») von Labortests beschreiben. Diese gibt an, inwieweit ein Test oder eine diagnostische Methode das zu ermittelnde Krankheitsbild tatsächlich entdeckt beziehungsweise voraussagt. Deshalb ist es unabdingbar, die diagnostische von der analytischen Stufe eindeutig zu unterscheiden. Die zentralen labormedizinischen Kenngrössen sind wie folgt definiert (vgl. Köbberling 1991; Saah und Hoover 1997):

- Die **analytische Sensitivität** beschreibt die Nachweisstärke eines Labortests.
- Die **diagnostische Sensitivität** ist die Fähigkeit eines Labortests, möglichst alle Erkrankten zu erfassen.
- Die **analytische Spezifität** beschreibt, inwieweit ein Labortest (nur) das misst, was er vorgibt zu messen.
- Die **diagnostische Spezifität** ist die Fähigkeit eines Labortests, gezielt ein Krankheitsbild zu erfassen und somit Fehlzusammenhänge gering zu halten.

In der medizinischen Praxis ist insbesondere der **prognostische Wert** von Test- und Diagnoseverfahren von entscheidender Bedeutung. Die **prädiktiven Werte** (oder auch Vorhersagewerte) von Testverfahren beschreiben die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient tatsächlich den Zustand aufweist, den der Labortest anzeigt (vgl. Köbberling 1991; Knottnerus und Buntinx 2011). Einige der Implikationen werden im Exkurs zur SARS-CoV-2-Pandemie illustriert, siehe dort (Abschn. 4.7.3 bis 4.7.8) für eine ausführliche Diskussion.

Der **positive prädiktive Wert** (*Positive Predictive Value*, PPV) eines diagnostischen Verfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, wie viele Personen, bei denen ein medizinischer Test positiv ausgefallen ist, auch tatsächlich erkrankt sind (richtig positives Testergebnis). Der positive prädiktive Wert ist abhängig von der Prävalenz einer Erkrankung in der fraglichen Population. Bei einer häufig vorkommenden Krankheit ist die Wahrscheinlichkeit, auch tatsächlich betroffen zu sein, demnach um einiges höher als bei selten vorkommenden Erkrankungen.

Der **negative prädiktive Wert** (*Negative Predictive Value*, NPV) gibt an, wie viele Personen, bei denen ein medizinischer Test negativ ausgefallen ist, auch tatsächlich gesund sind (= richtig negatives Testergebnis). Auch dieser hängt von der Prävalenz einer Erkrankung ab. PPV und NPV sind demnach keine konstanten Eigenschaften eines Tests. Bei sinkender Prävalenz der Erkrankung und folglich anteilig weniger tatsächlich Erkrankter innerhalb einer Untersuchungspopulation steigt die Wahrscheinlichkeit bei einem positiven Test, dass dieser ein falsch-positives Ergebnis anzeigt (vgl. Bautsch 2009).

Als Maß der diagnostischen Information eines Labortests dient auch die **Likelihood Ratio** (LR), die das Chancenverhältnis beschreibt, um wie viel häufiger ein Testergebnis bei einem Kranken im Vergleich mit einer nicht erkrankten Person auftritt (vgl. Knottnerus und Buntinx 2011):

$$\text{Positiver Vorhersagewert: } \frac{rp}{rp + fp}; \text{ Likelihood-Ratio-positiv: } \frac{\text{Sensitivität}}{(1 - \text{Spezifität})}$$

$$\text{Negativer Vorhersagewert: } \frac{rn}{rn + fn}; \text{ Likelihood-Ratio-negativ: } \frac{(1 - \text{Sensitivität})}{\text{Spezifität}}$$

mit: rp, richtig positiv; fp, falsch positiv; rn, richtig negativ; fn, falsch negativ.

Vorausgesetzt werden muss bei alledem stets die korrekte Durchführung des «präanalytischen» (vorgelagerten) wie auch des «postanalytischen» (nachgelagerten) Prozesses, damit die Gütekriterien in der klinischen Praxis und damit letztlich die Qualität labormedizinischer Massnahmen für die Patienten gewährleistet sind (vgl. hierzu bei Siegenthaler et al. 2005; Thomas et al. 2005; McPherson und Pincus 2016).

Querverweis: Eine ausführliche Erläuterung wichtiger Implikationen für die Interpretation von Testergebnissen bieten die Abschn. 4.7.6 bis 4.7.8 am Beispiel von SARS-CoV-2-Infektionen und Teststrategien im Kontext der COVID-19-Pandemie.

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





- ▶ **Zusammenfassung** Für jede der anhand der von ihnen verursachten Krankheitslast ausgewählten Krankheitsgruppen wird mittels mindestens eines Testverfahrens die Datenlage zum patientenbezogenen und gesellschaftlichen Nutzen der Laboratoriumsmedizin evaluiert. Der Beitrag der modernen Labormedizin erweist sich dabei in allen untersuchten Krankheitsgruppen als medizinisch «nutzenstiftend» und vielfach sogar als unverzichtbar. Beispielhaft zu nennen sind der Einsatz prädiktiver Biomarker als Voraussetzung einer gezielten Krebstherapie, von Tests auf Anti-CCP-Antikörper beziehungsweise hochsensitives kardiales Troponin zur frühen Diagnose der rheumatoiden Arthritis bzw. des akuten Herzinfarkts, aber auch TSH-Tests für eine adäquate kausale Therapie von depressiven Störungen auf dem Boden einer Hypothyreose und therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychiatrie und darüber hinaus; schliesslich Erregerdiagnostik und Resistenzbestimmungen in der Infektiologie. Die untersuchten Tests erweisen sich zudem durchweg als kosteneffektiv.

Hinweis der Autoren: Die Übersichten zu «Eckdaten» sollen der Leserin und dem Leser einen raschen Zugriff auf Kenngrössen ermöglichen; sie sind – mindestens soweit sie sich auf inkongruente Zeiträume beziehen, zum Beispiel Jahrestherapiekosten versus administrative Kosten einzelner Tests – nicht intendiert, direkte Vergleiche zu ermöglichen. Aussagen zu Kosten/Nutzen-Relationen sind komplexer und werden in den jeweiligen Textabschnitten referiert.

4.1 Health Technology Assessments von Diagnostika

Mit dem Oberbegriff *Health Technology Assessment* (HTA) werden Methoden der systematischen Nutzenbestimmung medizinischer Verfahren bezeichnet, zu deren wichtigsten Funktionen die zielkonforme Unterstützung von Entscheiden über den effektiven und effizienten Einsatz medizinischer Massnahmen zählen. Zunehmend werden auch Diagnostika einer Evaluation mittels HTAs unterworfen. Hierbei gehören die offiziellen HTA-Institute «CADTH» in Kanada und «NICE» in Grossbritannien zu den internationalen Vorreitern. Die Ergebnisse kanadischer und britischer HTAs von Diagnostika können damit als Informationsquelle für die Bewertung des klinischen und ökonomischen Nutzens von Diagnostika herangezogen werden. Ebenso wie für den Sonderfall der «*Companion Diagnostics*» – illustriert anhand der Zulassungen der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) im Zusammenhang mit zielgerichteten Therapien («*Targeted Therapies*») – zeigt sich in der Gesamtschau, dass der Nutzen von Diagnostika vielfach auch nach den vergleichsweise rigorosen Standards von HTAs belegt werden kann.

4.1.1 Internationale Health Technology Assessments von Diagnostika

International gelten *Health Technology Assessments* (HTAs) als eine besonders verlässliche, systematische und rigorose Bewertung des Nutzens beziehungsweise der klinischen Effektivität und – jedoch nicht immer und mit deutlichen internationalen Unterschieden – der Kosten-Effektivität von medizinischen Verfahren (vgl. hierzu u. a. bei Kleijnen et al. 2012; EUnetHTA 2015; Akehurst et al. 2017; Caro et al. 2019; Blüher et al. 2019; Schlander 2008, 2021; u. a. m.).

Zunehmend werden auch Labortests HTAs unterworfen (vgl. Blüher et al. 2019). Sowohl die *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH 2019) in Kanada als auch das *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2019) in Grossbritannien sind unabhängige öffentliche Institutionen, die bereits seit Mitte respektive Ende der 1990er-Jahre systematische Bewertungen von Diagnostika und Labortests durchführen. Es ist deshalb mit Blick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit aufschlussreich, zu welchen Bewertungen der von ihnen geprüften Diagnostika die beiden international hoch angesehenen Institutionen kamen.

CADTH kam im hier untersuchten Zeitraum von 1995 bis 2020 in insgesamt sechs von neun *Health Technology Assessments* (HTAs) von Diagnostika und Labortests zu einer positiven Bewertung. Nur zwei der neun HTA-Berichte schlossen mit einer negativen Empfehlung; in einem weiteren Bewertungsfall kam es zu keiner abschliessenden Stellungnahme durch CADTH (Datenquelle: CADTH 2020).

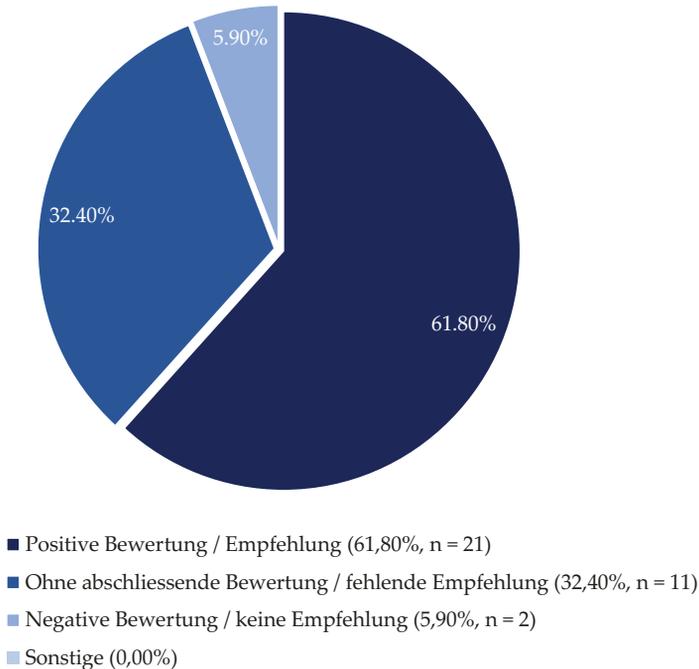


Abb. 4.1 Evaluationen von Diagnostika und Labortests durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011–2020. Eigene Darstellung; Analyse auf der Basis von Daten von NICE. (2020)

Im Jahr 2010 führte auch NICE einen spezifischen Evaluationsprozess für «*Companion Diagnostics*» und «*Diagnostic Tests*» ein. Von den in den ersten zehn Jahren bewerteten Tests fielen nur zwei durch; die Mehrzahl (62 %) wurden positiv evaluiert und mittels *Diagnostic Guidance* für die Anwendung im *National Health Service* (NHS) empfohlen (Datenquelle: NICE 2020; Abb. 4.1).

4.1.2 Spezialfall *Companion Diagnostics*

Für «*Companion Diagnostics*» – also Tests, die Subgruppen von Patienten identifizieren, für die bestimmte Medikamente wirksam(er) und/oder verträglich(er) sind – hat CADTH einen speziellen Bewertungsprozess im Rahmen des *Common Drug Review* (CDR)-Programms etabliert. Wiederum zeigt sich, dass die grosse Mehrzahl der evaluierten *Companion Diagnostics* den hohen Standards der Evaluationen standhielten und durch CADTH positiv bewertet und für eine Erstattung durch das kanadische Gesundheitssystem empfohlen wurden (Datenquelle: CADTH 2016, 2020).

Auch die von NICE im Zeitraum von 2010 bis 2020 evaluierten *Companion Diagnostics* wurden in ihrer grossen Mehrzahl positiv bewertet (Datenquellen: Byron et al. 2014; NICE 2020). Somit lässt sich konstatieren, dass ein Grossteil der von CADTH und NICE mittels systematischer HTAs bewerteten Labortests und Diagnostika wie auch der *Companion Diagnostics* über einen ausreichend starken klinischen und ökonomischen Nutzen nachweis verfügten, um auf dem Weg über eine positive Empfehlung durch CADTH beziehungsweise NICE in die Routineversorgung integriert zu werden.

Hintergrund. Der Einsatz diagnostischer Tests zum Entscheid über eine zweckmässige Therapie ist nicht völlig neu. Schon Mitte der 1970er-Jahre wurde auf der Grundlage einer retrospektiven Analyse einer Phase-II-Studie die Korrelation des Östrogen-Rezeptor-Status mit dem Erfolg einer Tamoxifen-Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms erkannt. Als eigentlicher Durchbruch gilt weithin die Einführung von Trastuzumab zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms Mitte der 1990er-Jahre. Trastuzumab ist ein spezifisch gegen HER2 wirksamer monoklonaler Antikörper, dessen klinische Entwicklung von der simultanen (prospektiven) Entwicklung eines immunhistochemischen Tests auf HER2-Überexpression zur Identifikation für die Therapie geeigneter Patientinnen begleitet war (siehe auch Abschn. 4.2.8).

Definition. Die einflussreiche amerikanische Regulierungsbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) veröffentlichte erstmals am 31. Juli 2014 eine «*Guidance for Industry: In Vitro Companion Diagnostic Devices.*» (FDA 2014). Die FDA definiert *Companion Diagnostics* wie folgt (FDA 2014): «*A companion diagnostic is a medical device, often an in vitro device, which provides information that is essential for the safe and effective use of a corresponding drug or biological product. The test helps a health care professional determine whether a particular therapeutic product's benefits to patients will outweigh any potential serious side effects or risks. Companion diagnostics can:*

- *identify patients who are most likely to benefit from a particular therapeutic product;*
- *identify patients likely to be at increased risk for serious side effects as a result of treatment with a particular therapeutic product;*

or

- *monitor response to treatment with a particular therapeutic product for the purpose of adjusting treatment to achieve improved safety or effectiveness.»*

Die mit der IVD-Richtlinie («*In Vitro Diagnostic Regulation*», IVDR) der EU im Mai 2017 eingeführte Definition¹ folgt ebenso wie andere internationale Begriffsbestimmun-

¹Allgemein definiert die IVDR (Art. 2 Abs. 2): «In-vitro-Diagnostikum» bezeichnet ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System – einzeln oder in Verbindung miteinander – vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschliesslich Blut- und

gen den Vorgaben der FDA (Datenquelle: EUR-Lex 2017). Aus **klinischer Sicht** beachtlich ist, dass die Durchführung eines als *Companion Diagnostic* klassifizierten Tests obligat ist, bevor eine Therapie mit dem entsprechenden Wirkstoff begonnen werden darf. Davon abzugrenzen sind daher sogenannte *Complementary Diagnostics*, welche dem Nachweis von Biomarkern dienen, um eine Stratifizierung von Patienten mit Blick auf die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs zu unterstützen.

Aus **regulatorischer Sicht** hat die IVDR insbesondere ein neues, auf Risikoregeln basierendes Klassifizierungssystem eingeführt (angelehnt an die Grundsätze der *Global Harmonization Task Force*, GHTF 2006). Das europäische System umfasst die Risikoklassen A bis D, wobei A für Produkte mit geringem Risiko und D für Produkte mit dem höchsten Risiko für Patienten und Öffentlichkeit steht. Die Verordnung enthält keine detaillierten Listen, sondern definiert Regeln für die genaue Klassifizierung von IVD. *Companion Diagnostics* fallen regelmässig in Risikoklasse C («hoher und mittlerer Risikograd»). An deren Technische Dokumentation werden erhöhte Anforderungen gestellt; die Leistungsbewertung erfolgt nach einem genau definierten kodifizierten Verfahren zum Nachweis folgender Aspekte: wissenschaftliche Validität, Analyseleistung und klinische Leistung. Die entsprechenden Daten, ihre Bewertung und der daraus abgeleitete klinische Nachweis werden in einem «Bericht über die Leistungsbewertung» dokumentiert. Dieser Bericht und die dazugehörigen Unterlagen sind während des gesamten Lebenszyklus des Produkts zu aktualisieren. Für Produkte der Klasse C und D ist der Bericht nach Bedarf, mindestens aber einmal jährlich zu aktualisieren.

Bis zum Jahresende 2020 wurden von der FDA insgesamt 44 *Companion Diagnostics* zugelassen (Datenquelle: FDA 2020). Die Dynamik der Entwicklung illustriert die Zahl von 35 neu zugelassenen *Companion Diagnostics* im Zehnjahreszeitraum von 2011 bis 2020 gegenüber erst neun in den Jahren von 1998 bis einschliesslich 2010 (Jørgensen und Hersom 2016; Jørgensen 2021; vgl. auch verschiedene Abschnitte in Kap. 5, insbesondere auch Abschn. 5.6.3).

Von den zugelassenen *Assays* basierte mit 16 mehr als ein Drittel auf der Polymerase-Kettenreaktion («*Polymerase Chain Reaction*», PCR)-Methode, die übrigen (11) auf immunhistochemischen Verfahren, (9) auf *in situ*-Hybridisierung, (7) auf *Next-Generation*-Sequenzierung («*Next Generation Sequencing*», NGS) und (1) auf einem Software-basierten Auswertungsalgorithmus für bildgebende Diagnostik (Abb. 4.2). Die Mehrzahl der

Gewebespenden, bestimmt ist und ausschliesslich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu einem oder mehreren der folgenden Punkte zu liefern a) über physiologische oder pathologische Prozesse oder Zustände, b) über kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen, c) über die Prädisposition für einen bestimmten gesundheitlichen Zustand oder eine bestimmte Krankheit, d) zur Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern, e) über die voraussichtliche Wirkung einer Behandlung oder die voraussichtlichen Reaktionen darauf oder f) zur Festlegung oder Überwachung therapeutischer Massnahmen [...].»

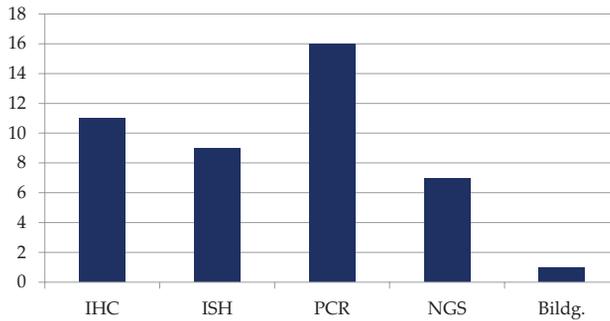


Abb. 4.2 Basistechnologien («Analytische Plattformen») der von der FDA von 1998 bis Ende 2020 neu zugelassenen *Companion Diagnostics* (CDx). IHC, Immunhistochemie; ISH, *in situ*-Hybridisierung; PCR, *Polymerase Chain Reaction*; NGS, *Next Generation Sequencing*; Bildg., bildgebende Verfahren. (Quelle: FDA/Dx-Rx Institute (2020), Jørgensen (2021))

Companion Diagnostics wurde von der FDA in deren Risikoklasse III eingruppiert, was die Einreichung einer umfangreichen *Premarket Application* (PMA) und das erfolgreiche Absolvieren des Zulassungsverfahrens erforderte. In einzelnen Labors anstatt industriell entwickelt wurden bis 2020 mindestens neun der zugelassenen *Companion Diagnostics*; sie mussten die gleichen Zulassungsbedingungen und Qualitätsstandards einschliesslich einer PMA-Dokumentation erfüllen. Diese *Laboratory Developed Tests* (LDTs, in Europa oft als «*Inhouse Tests*» bezeichnet) basierten technologisch ausnahmslos auf der PCR- oder der NGS-Plattform (vgl. Jørgensen 2021).

Das typische Zulassungsmodell besteht in der Beziehung «ein Test (bzw. ein Biomarker)/ein Wirkstoff (oder ein Medikament)»; 43 der 44 bis Ende des Jahres 2020 zugelassenen *Companion Diagnostics* beziehen sich auf die zielgerichtete Therapie («*Targeted Therapy*», vgl. dazu auch die einschlägigen Abschnitte in Kap. 5, zu «Zukunftspotenzialen» und «personalisierter» oder Präzisionsmedizin) von Krebserkrankungen.

Die bislang einzige Ausnahme von der Dominanz der Krebsmedizin war die Therapie der nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie mit Deferasirox, einem oralen Chelatbildner zur Bindung von Eisen. Bei dem Assay («*Ferriscan*») handelt es sich um ein als *Companion Diagnostic* zugelassenes Verfahren der bildgebenden Diagnostik, das dazu dient, die Eisenbelastung der Leber sichtbar zu machen (vgl. Jørgensen 2021).

Für bis 2015 von der FDA zugelassene neue Krebsmedikamente liegt eine deskriptive Analyse der Ansprechraten («*Objective Response Rates*») von Tumorerkrankungen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vor, der sich die Abb. 4.3 zusammengefassten Daten extrahieren lassen (vgl. Jørgensen und Hersom 2016).

Der indirekte Vergleich der Ansprechraten von mit versus ohne *Companion Diagnostic* zugelassene Therapeutika unterstreicht eindrücklich das Nutzenpotenzial von zielgerichteten Therapiestrategien.

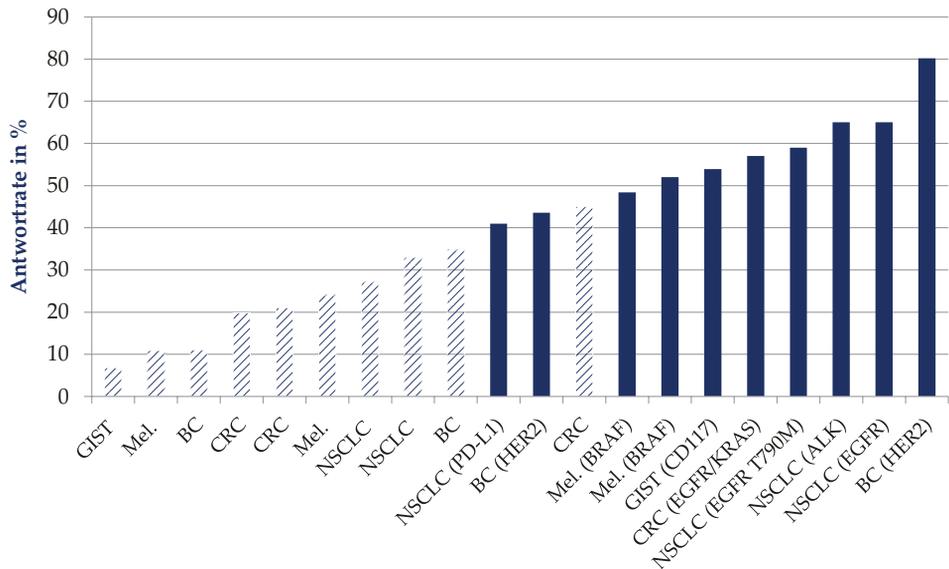


Abb. 4.3 Objektive Ansprechraten («Objective Response Rates») von der FDA zwischen 2000 und 2015 neu zugelassener Krebsmedikamente mit (dunkelblaue Balken) und ohne ein *Companion Diagnostic*. Alle Daten für fortgeschrittene bzw. metastatische Krankheitsstadien; Quellen: FDA/Dx-Rx-Institute (2020), Jørgensen und Hersom (2016). Die Auswahl neuer Wirkstoffe bedingt, dass diese Abbildung nicht als beweisend, sondern als illustrativ interpretiert werden sollte. Abkürzungen: ALK, *anaplastic lymphoma kinase*; BC, *breast cancer*; BRAF, *proto-oncogene B-Raf*; CD117, *proto-oncogene c-KIT*; CRC, *colorectal cancer*; EGFR, *epidermal growth factor receptor*; GIST, *gastrointestinal stromal tumors*; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; KRAS, *Kirsten rat sarcoma virus*; Mel., *melanoma*; NSCLC, *non-small cell lung cancer*; PD-L1, *programmed death-ligand 1*; Angaben in Klammern entsprechen dem jeweiligen Biomarker

4.2 Krebs und Krebsmedizin

Die direkten Kosten der Krebsmedizin in der Schweiz sind für etwa 6 % der gesamten Gesundheitsausgaben verantwortlich und daher gemessen an der krebisbedingten Krankheitslast (17,5 % der gesamten Krankheitslast) der Bevölkerung niedrig. Mindestens seit 1990 sind sowohl die altersstandardisierte Krankheitslast als auch die realen (inflationbereinigten) indirekten Kosten – vor allem wegen der durch vorzeitige Mortalität entstehenden Produktivitätsverluste – aufgrund von Krebserkrankungen in der Schweiz rückläufig; gleichzeitig stiegen die Überlebenschancen bei Krebserkrankungen.

Labormedizinische Diagnostik hat zu diesen Fortschritten in mehrfacher Weise über das gesamte Kontinuum der medizinischen Versorgung hinweg beigetragen. Tumormarker spielen wichtige Rollen in Früherkennung, Prävention und Therapie, sowohl hinsichtlich

der Auswahl der für den individuellen Patienten bestgeeigneten Behandlungsoptionen als auch für das Monitoring des Therapieerfolgs und für Verlaufskontrollen.

Die grösste tumorbedingte Krankheitslast verursachen in der Schweiz Lungen-, Darm- und Brustkrebskrankungen. Früherkennungs- und Präventionsstrategien mittels Biomarkern sind für Lungenkrebs aktuell noch ein Forschungsthema; für Brustkrebs ist das deutlich erhöhte Erkrankungsrisiko von Trägerinnen von BRCA1- und BRCA2-Mutationen bekannt und dürfte zur Entwicklung von risikoadaptierten Screening-Strategien beitragen; für die Früherkennung und Prävention von Darmkrebs haben sich Strategien unter Einbezug von modernen immunologischen Antikörper-basierten Tests auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) als sehr wirksam und kosteneffektiv erwiesen.

Der Einsatz von Biomarkern für zielgerichtete Therapien ist derzeit eine Domäne labormedizinischer Untersuchungen, die je nach Technik überwiegend an pathologisch, humangenetisch oder labormedizinisch spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

4.2.1 Krankheitslast und -kosten

Die Krankheitslast von Krebserkrankungen ist beträchtlich; auf sie entfallen in den hochentwickelten Ländern durchschnittlich rund 20 % aller *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) aufgrund nichtübertragbarer Krankheiten (Datenquelle: WHO 2018). Zudem nimmt die Zahl der Krebsfälle beständig zu (vgl. Bray et al. 2018) – eine Entwicklung, die auch in der Schweiz zu beobachten ist und laut Schweizerischem Krebsbericht 2021 vorrangig auf die demografische Entwicklung zurückgeführt wird. Auf Basis der Durchschnittswerte der Jahre 2013 bis 2017 muss in der Schweiz von rund 43.000 Neuerkrankungen und rund 17.000 krebsverursachten Todesfällen pro Jahr ausgegangen werden (Datenquelle: Nationale Krebsregistrierungsstelle, NKRS 2020; Tab. 4.1).

Die am häufigsten diagnostizierten Krebsarten (Inzidenz) unterscheiden sich nach Lebensalter und Geschlecht; in der Schweiz treten bei Frauen (in absteigender Reihenfolge) am häufigsten Brustkrebs, Darmkrebs und Lungenkrebs auf, bei Männern Prostatakrebs, Lungenkrebs und Darmkrebs (Datenquelle: NKRS 2020; Abb. 4.4).

Betrachtet man die Krankheitslast zusammen mit den jeweiligen Sterberaten (Mortalität), dann zeigen sich deutlich die Auswirkungen von Altersverteilung und Prognose; vor allem die vergleichsweise frühen Todesfälle treiben die DALYs (oder «verlorene gesunde Lebensjahre») aufgrund von Lungenkrebs nach oben (Datenquelle: WHO 2018; Tab. 4.2).

Tab. 4.1 Häufigkeit und Mortalität von Krebs in der Schweiz (2013–2017). Eigene Darstellung. Neuerkrankungen (Inzidenz), Häufigkeit (Prävalenz) und Sterbefälle (Mortalität) pro Jahr im Fünfjahres-Durchschnitt der Jahre von 2013 bis 2017. Datenquelle: NKRS (2020)

	Männer	Frauen	Gesamt
Inzidenz	23.120	19.650	42.770
Mortalität	9392	7647	17.039
Prävalenz	65.000	62.000	127.000

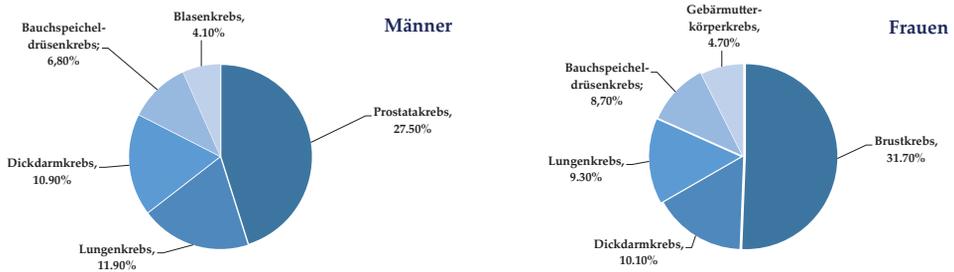


Abb. 4.4 Am häufigsten diagnostizierte Krebsarten in der Schweiz (Inzidenz). Anteilige Neuerkrankungen pro Jahr für Männer (li.) und Frauen (re.) auf Basis der Durchschnittswerte der Jahre 2013 bis 2017. Datenquelle: NKRS (2020)

Tab. 4.2 Wichtigste Verursacher der krebisbedingten Krankheitslast in der Schweiz (gemessen in DALYs) und ihre Mortalität (Todesfälle) pro Jahr (2016). Eigene Darstellung; Quelle: WHO (2018); «absolut»: absolute Fallzahlen; «gewichtet»: Anteil an der Gesamtzahl der Schweizer Bevölkerung (2016)

Tumorart	DALYs		Todesfälle	
	absolut	gewichtet	absolut	gewichtet
Lungenkarzinom	77.131	3,7 %	3435	5,1 %
Kolorektales Karzinom	37.870	1,8 %	1938	2,9 %
Mammakarzinom	35.258	1,7 %	1539	2,3 %
Pankreaskarzinom	27.077	1,3 %	1322	2,0 %
Prostatakarzinom	24.180	1,2 %	1515	2,2 %

4.2.1.1 Standardisierte Krankheitslasten

Um die Entwicklung der krebisbedingten Krankheitslast während der vergangenen Dekaden interpretieren zu können, braucht es eine Bereinigung um demografische Effekte («Altersstandardisierung»).

Standardisierungen sind ein in der Epidemiologie häufig eingesetztes Instrument, um mittels mathematischer Manipulation strukturell unterschiedliche Grundgesamtheiten vergleichbar zu machen. Altersstandardisierungen sind in der Praxis der häufigste Anwendungsfall, weil das Alter bei sehr vielen Gesundheitsstörungen eine grosse Rolle spielt. Denn dann können Daten unterschiedlicher Zeiträume und unterschiedlicher Regionen erst nach Altersstandardisierung ohne demografische Verzerrungen miteinander verglichen werden. Würde man bei einer alternden Bevölkerung dagegen nur die absoluten Zahlen der Neuerkrankungen an Krebs, der Todesfälle oder der Krankheitslast heranziehen, würde dies – im Zeitvergleich – Fortschritte bei Prävention, Diagnostik und Therapie maskieren und im Quervergleich unterschiedliche Risiken unkorrigiert lassen.

Bei alledem gilt es ein verbreitetes Missverständnis zu vermeiden: es handelt sich bei standardisierten Daten nicht um «reale», sondern um fiktive Daten, wie sie aufgrund der verfügbaren Informationen für eine normierte Standardpopulation zu erwarten wären.

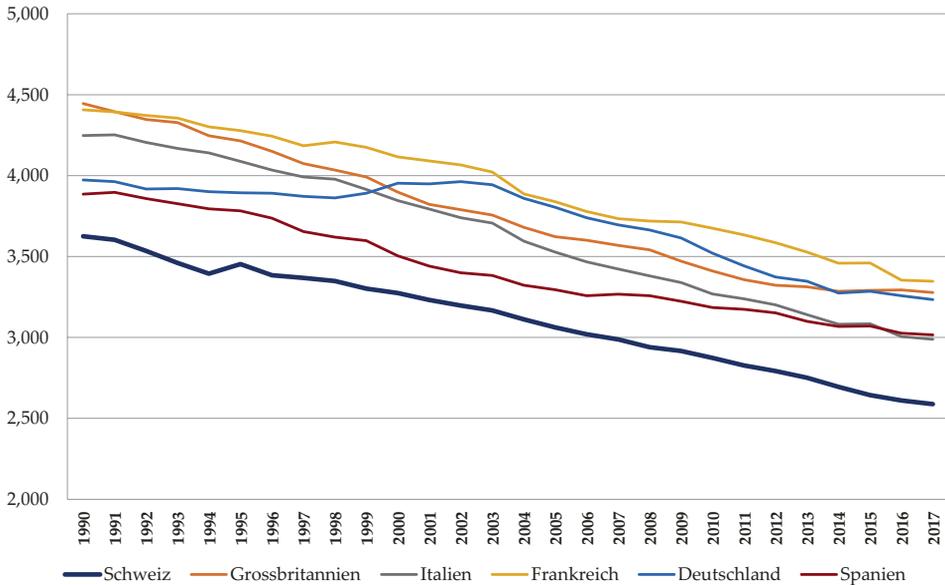


Abb. 4.5 Krebsbedingte Krankheitslast im Zeitverlauf seit 1990 altersstandardisiert im europäischen Vergleich. Alle Angaben für beide Geschlechter, als altersstandardisierte DALYs pro 100.000 Einwohner. Datenquelle: IHME (2021)

Nach Altersstandardisierung zeigt sich ein deutlich erfreulicheres Bild. Während die Neuerkrankungsraten bei Männern seit 1990 praktisch unverändert blieben und bei Frauen um 11 % stiegen, sanken in diesem Zeitraum die altersstandardisierten Sterberaten bei Männern um 39 % und bei Frauen um 28 %. Ebenso zeigte die altersstandardisierte Krankheitslast zwischen 1990 und 2017 einen Rückgang um mehr als ein Viertel (Datenquelle: NKRS 2020). Damit bewegte sich die im Wesentlichen den Fortschritten der Krebsmedizin zuschreibbare Entwicklung im Gleichklang mit den europäischen Nachbarländern (vgl. Ferlay et al. 2013, 2018); allerdings weist die Schweiz im altersstandardisierten europäischen Vergleich konsistent eine deutlich niedrigere krebssbedingte Krankheitslast auf (Abb. 4.5).

Die Sterblichkeit und die Krankheitslast (für aktuelle Daten, vgl. Tab. 4.2 und Abb. 4.7) sind für die meisten Krebsarten in der Schweiz rückläufig (Abb. 4.6; Datenquelle: *Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME* 2021). Insgesamt sind Bronchialkarzinome weiterhin die häufigste krebssbedingte Todesursache (mit einem Anteil an allen Krebstoten von 21 % bei Männern und 18 % bei Frauen) und zugleich die mit Abstand wichtigste Ursache der Krankheitslast, zuletzt verantwortlich für einen Anteil von 20,1 % der gesamten krebssbedingten Krankheitslast und damit 3,72 % der insgesamt verlorenen gesunden Lebensjahre in der Schweiz (Datenquelle: WHO 2018).

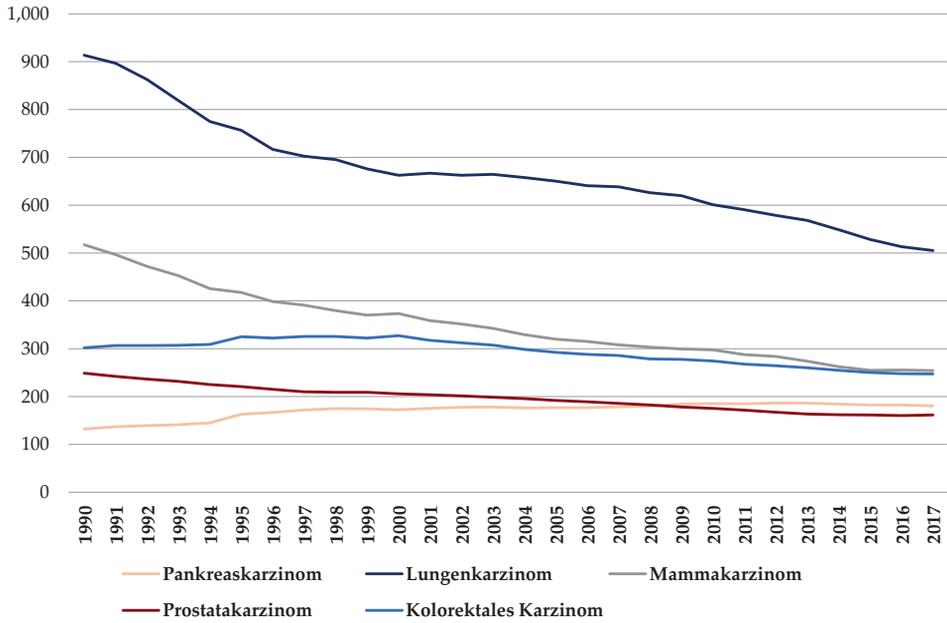
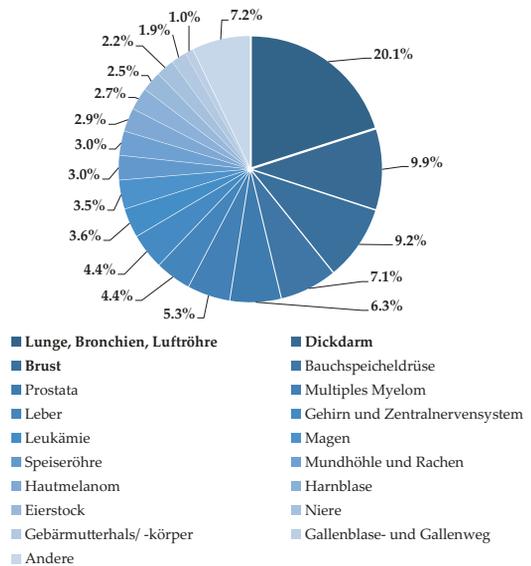


Abb. 4.6 Krankheitslast nach Krebsarten im Zeitverlauf seit 1990 (altersstandardisierte Daten). Alle Angaben für beide Geschlechter, als altersstandardisierte DALYs pro 100.000 Einwohner. Datenquelle: IHME (2021)

Abb. 4.7 Krankheitslast nach Krebsarten in der Schweiz (2017). Alle Angaben für beide Geschlechter. Datenquelle: WHO (2018)



4.2.1.2 Kosten von Krebserkrankungen

Aktuellen europäischen Krankheitskostenstudien folgend steht dem Anteil von zuletzt 17,5 % an der Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung (zum Vergleich Westeuropa im Mittel: 19,5 %) ein Anteil von 6,0 % (Europa: 6,2 %) an den gesamten Gesundheitsausgaben gegenüber. Beliefen sich krebsverursachte direkte und indirekte Kosten in Europa auf insgesamt 199 Mrd. € im Jahr 2018, so waren es in der Schweiz zuletzt 7,2 Mrd. € (2018), wovon ca. 600 Mio. € auf informelle (das heisst, unbezahlte durch Angehörige erbrachte) Pflege und 2,3 Mrd. € auf Produktivitätsausfälle entfielen (Hofmarcher et al. 2019, 2020).

Pro Kopf der Schweizer Bevölkerung waren das nominal 840 € im Jahr 2018 (kaufkraftbereinigt 578 €; vgl. unten). Davon entfielen anteilig 511 € auf die medizinische Versorgung von Krebspatienten («direkte Kosten»), 70 € auf den Wert informeller Pflegeleistungen sowie 258 € auf Produktivitätsausfälle, überwiegend bedingt durch vorzeitige Mortalität (Abb. 4.8; vgl. Hofmarcher et al. 2019, 2020).

Im europäischen Vergleich ist die Kostenbelastung in der Schweiz absolut am höchsten (Tab. 4.3). Allerdings wurden in der IHE-Studie von Thomas Hofmarcher und Kollegen (2019, 2020) alle Kostenpositionen mit aktuellen Wechselkursen umgerechnet, während aus ökonomischer Sicht internationale Vergleiche anhand von Kaufkraftparitäten als aussagekräftiger gelten. Parallel zum Rückgang der altersstandardisierten Krankheitslast (Abb. 4.5 und 4.6) zeigen die Daten einen leichten Rückgang der realen indirekten Kosten in den vergangenen 25 Jahren, der sich primär auf die besseren Überlebenschancen und die damit verbundene Abnahme vorzeitiger Mortalität zurückführen lässt (Abb. 4.9).

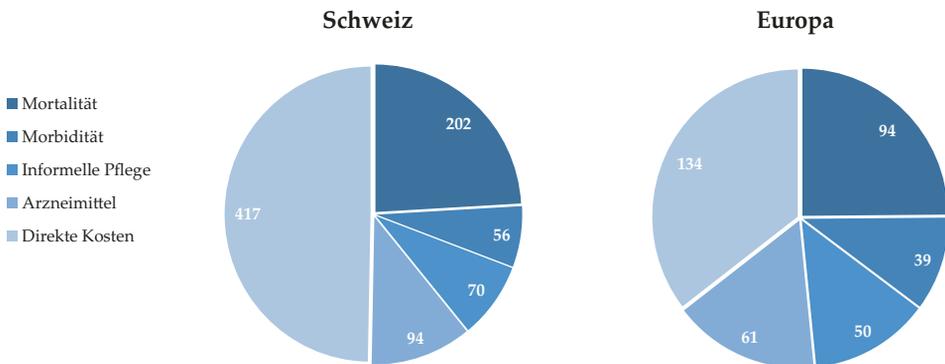


Abb. 4.8 Krebsbedingte Krankheitskosten aus gesellschaftlicher Perspektive. Daten in Euro pro Kopf im Jahr 2018 Schweiz (nominal 840 € p.a.; kaufkraftbereinigt 578 € p.a.) und zum Vergleich Europa (durchschnittlich 378 € p.a.). Indirekte Kosten: «Mortalität»: mortalitätsbedingte Produktivitätsausfälle «Morbidität»: morbiditätsbedingte Produktivitätsausfälle Direkte Kosten: Behandlungskosten *ohne* Arzneimittel. Quelle: Hofmarcher et al. (2019, 2020)

Tab. 4.3 Gesellschaftliche Kostenbelastung aufgrund Krebserkrankungen nach Kostenarten im europäischen Vergleich (2018). Eigene Darstellung. Alle Kosten in Euro (2018) nominal pro Kopf der Bevölkerung (nicht kaufkraftbereinigt; ausgenommen rechte Spalte). Medikationskosten sind hier in den direkten Kosten (linke Spalte) inkludiert. Rechte Spalte: Gesamtkosten kaufkraftbereinigt Abkürzung: KKP, Kaufkraftparitäten. Quelle: Hofmarcher et al. (2019, 2020)

	Direkte Kosten			Indirekte Kosten		Total	
		davon Medika- mente	Informelle Pflege	Mortalität	Morbidität	nominal	nach KKP
Schweiz	511	94	70	202	56	840	578
Deutschland	308	92	62	139	53	562	524
Frankreich	278	77	49	106	68	502	459
Italien	172	75	85	81	5	343	348
Spanien	112	61	54	74	20	261	285
Vereinigtes Königreich	176	49	48	100	22	347	310
Europa (Durchschnitt)	195	61	50	94	39	378	378

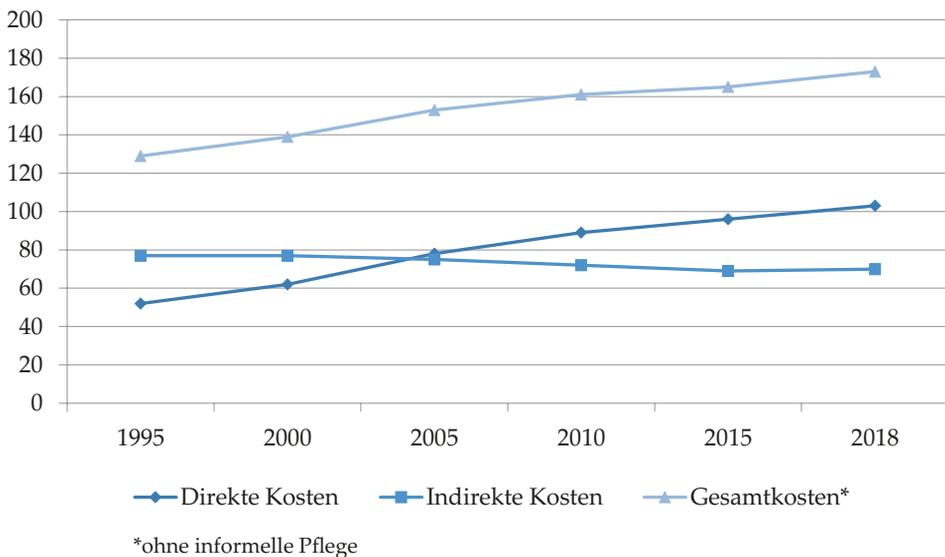


Abb. 4.9 Entwicklung der krebisbedingten direkten und indirekten Kosten aus europäischer Perspektive, 1995 bis 2018. Daten in Milliarden Euro pro Jahr, ohne informelle Pflege; Quelle: Hofmarcher et al. (2019, 2020); Die leichte reale Abnahme der indirekten Kosten trotz steigenden Inzidenzen ist Folge der abnehmenden mortalitätsbedingten Produktivitätsausfälle, die ihrerseits Ausdruck der steigenden Überlebenschancen einer Krebserkrankung sind

Als **Zwischenfazit** lässt sich an dieser Stelle konstatieren, dass in der Schweiz – wie in anderen westlichen Ländern – die direkten Kosten der Krebsmedizin (mit einem Anteil von zirka 6 % der Gesundheitsausgaben) gemessen an der Krankheitslast eher niedrig sind. In den letzten 25 bis 30 Jahren haben sich sowohl die altersstandardisierte Krankheitslast als auch die realen (inflationsbereinigten) indirekten Kosten (vor allem auf vorzeitiger Mortalität beruhende Produktivitätsausfälle) aufgrund von Krebserkrankungen in der Schweiz rückläufig entwickelt, was primär als Ausdruck der Zunahme der Überlebenschancen in diesem Zeitraum interpretiert werden kann. Die im europäischen Vergleich bei meist ähnlich hohen Inzidenzraten (vgl. auch nachstehende Abschnitte zu Lungen-, Brust- und Darmkrebserkrankungen, Abb. 4.10, 4.12 und 4.15) niedrigere Krankheitslast spricht für die Qualität der allerdings auch mit kaufkraftbereinigten jährlichen Kosten von 578 € pro Einwohner (verglichen mit 524 € in Deutschland und 459 € in Frankreich) überdurchschnittlich teuren medizinischen Versorgung.

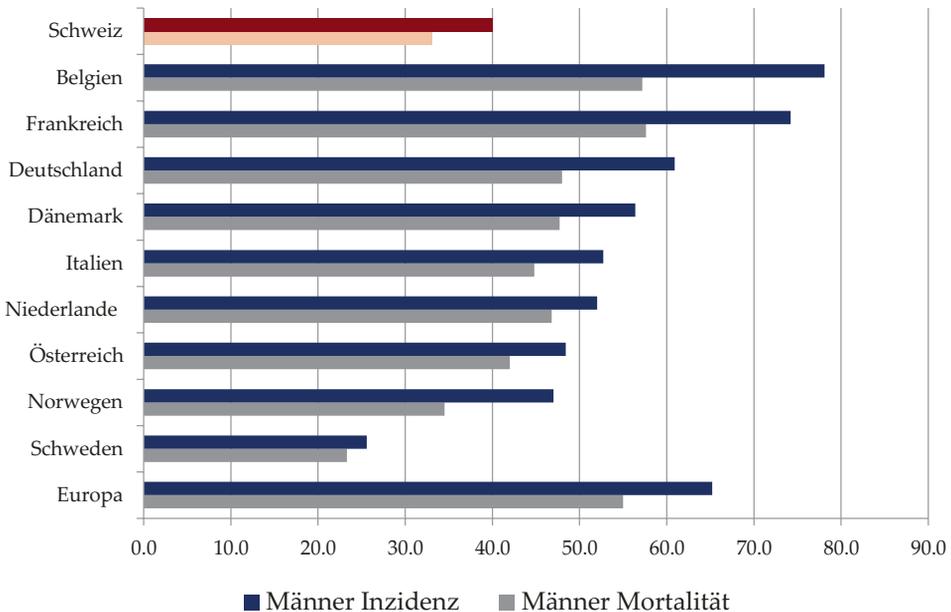


Abb. 4.10 Bronchialkarzinom: Inzidenz und Mortalität im europäischen Vergleich. Eigene Darstellung in Anlehnung an Ferlay et al. (2018) *Inzidenz = altersstandardisiert pro 100.000 Einwohner (2018); Mortalität = altersstandardisiert pro 100.000 Einwohner (2018)*

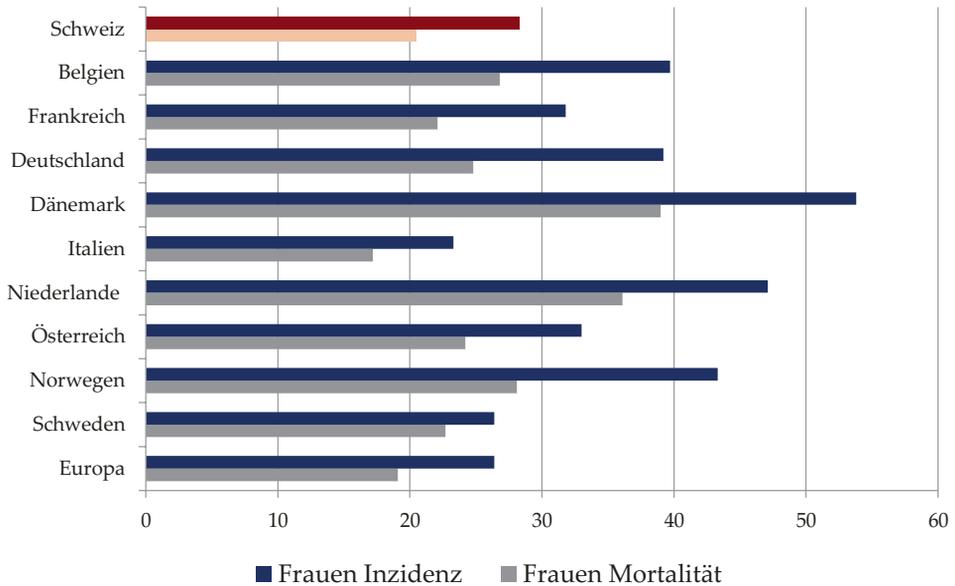


Abb. 4.10 (Fortsetzung)

4.2.2 Labordiagnostik in der Krebsmedizin

In der **Diagnostik** solider Tumore stehen Probeexzision, Histopathologie und bildgebende Diagnostik im Vordergrund und bestimmen die gegenwärtigen Standards. Klassische Labordiagnostik und die Erfassung von Tumormarkern helfen bei der Diagnosesicherung und Differenzierung; sie werden im klinischen Alltag aber immer noch vorwiegend für Verlaufskontrollen und Rezidiverkennung genutzt. In stürmischer Entwicklung befindet sich dagegen die Anwendung von molekularen und genetischen Tumormarkern als Voraussetzung für die Implementierung stratifizierter und zielgerichteter Therapien («*Targeted Therapies*»; vgl. den vorangegangenen Abschn. 4.1.1 zu «*Companion Diagnostics*» und im Folgenden die Abschn. 4.2.6, 4.2.7 und 4.2.8 zu spezifischen Tumorarten und 5.3 zu «Zukunftspotenzialen der Labormedizin in der Onkologie»).

4.2.3 Labordiagnostik und Screening

In Screening und Früherkennung kommt der klassischen Labordiagnostik eine in Teilbereichen wichtige, aber derzeit nicht die letztendlich entscheidende Rolle zu.

4.2.3.1 Lungenkrebs

Die Entwicklung von wirksamen und kosteneffektiven Screening-Strategien für die Früherkennung von Bronchialkarzinomen konzentriert sich auf den Einsatz bildgebender Verfahren in Risikogruppen (Rauchern) und begegnet derzeit Bedenken wegen der Folgen falsch-positiver Befunde. Labormedizinische Tests spielen derzeit keine Rolle, was sich aber in der Zukunft durch den Einsatz von Biomarkern für risikoadaptierte Screening-Strategien ändern könnte. Diese Strategien konzentrieren sich derzeit allerdings primär auf Raucher und Exraucher (vgl. hierzu Ten Haaf et al. 2017, 2020).

4.2.3.2 Darmkrebs

Zum Beispiel können Tests auf okkultes Blut im Stuhl (heute auf Antikörpern gegen Hämoglobin basierend als sogenannter immunologischer fäkaler Okkultbluttest, «iFOBT», oder synonym kurz «FIT» für fäkaler immunologischer Test) mit grosser Sensitivität und Spezifität menschliches Blut im Stuhl nachweisen, doch folgen auf den Nachweis zur weiteren Abklärung regelmässig eine Koloskopie einschliesslich der präventiven Exzision und histopathologischen Untersuchung von Polypen, die zwar meist gutartig sind, jedoch als Krebsvorstufen (Präkanzerosen) bekannt sind.

Vergleichbar mit der Situation in vielen anderen Gesundheitssystemen übernimmt die Grundversicherung in der Schweiz die Kosten für Screening-Untersuchungen bei Bürgern im Alter von 50 bis unter 70 Jahren, konkret alle zwei Jahre einen iFOBT, alle zehn Jahre eine Koloskopie. Damit werden zwei Ziele verfolgt, einerseits die Entdeckung und Entfernung von Präkanzerosen, andererseits das frühzeitige Erkennen von Karzinomen, um deren rechtzeitige Therapie zu ermöglichen. Es ist sehr gut belegt, dass die Implementierung dieses Screening-Programms eine deutliche Reduktion der Inzidenz und der Mortalität kolorektaler Karzinome zur Folge hat. Auch die Kosteneffektivität, unter günstigen Bedingungen sogar die kostensenkenden Folgen und damit die überaus grosse Sinnhaftigkeit auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive (technisch bis zur «Dominanz»: überlegenen *Outcomes* bei niedrigeren Gesamtkosten), sind sehr gut belegt (vgl. hierzu bei Ran et al. 2019). Das gilt sowohl für Strategien, die auf initialen Tests auf okkultes Blut im Stuhl aufbauen, als auch für Screening-Strategien mit einer Koloskopie alle zehn Jahre.

Herkömmliche Stuhltestverfahren auf okkultes Blut beruhen auf mit Guajakharz imprägniertem Filterpapier, das die Anwesenheit von Hämoglobin mit einer Farbreaktion anzeigt (sog. Guajak-basierten Tests oder «gFOBT»). Diese Tests sind nicht spezifisch für humanes Hämoglobin und können folglich nicht zwischen menschlichem Blut und Blutresten aus der Nahrung differenzieren. Die Entwicklung der immunologischen Nachweisverfahren («iFOBT») zählt zu den Innovationen der Laboratoriumsmedizin, die – der Mehrzahl der Studien und systematischen Reviews folgend – bezogen auf die zu erkennenden Zielerkrankungen «fortgeschrittenes Adenom oder Karzinom» eine gegenüber dem gFOBT signifikant erhöhte Sensitivität bei mindestens gleich guter Spezifität bieten. Es stehen mittlerweile sowohl qualitative («*Point-of-Care*», PoC) als auch in Laboratorien zentral auszuwertende quantitative iFOBT zur Verfügung. Dem Vorteil der einfacheren Handhabung der PoC-Tests steht neben der problematischen Qualitätssicherung gegen-

über, dass zentral durchgeführte automatisierte Auswerteverfahren zuverlässiger und möglicherweise sogar kostengünstiger sind, die Möglichkeit risikoadaptierter Schwellenwerte (zum Beispiel anhand von Alter und Geschlecht) bieten und Datenerfassung und Dokumentation erleichtern (vgl. Kap. 5, «Zukunftspotenziale», und dort Abschn. 5.7.4, «Digitale Transformation der Laboratoriumsmedizin»).

Da wie stets bei diagnostischen Verfahren die mögliche Sensitivität zusammen mit der falsch-positiven Rate betrachtet werden muss, gelangte vor dem Hintergrund der Heterogenität der verfügbaren Tests der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in Deutschland nach einem umfangreichen Evaluationsprozess im April 2016 zu der Empfehlung, dass ein für das Screening eingesetzter quantitativer iFOBT so kalibriert werden solle, dass er eine Spezifität von mindestens 90 % und eine Sensitivität von mindestens 25 % für fortgeschrittene Adenome oder Karzinome aufweist (G-BA 2017).

Angesichts ihrer technischen Überlegenheit gegenüber den hergebrachten gFOBT zeigen auch gesundheitsökonomische Modellierungen, dass die quantitativen iFOBT auch unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffektivität gegenüber gFOBT als vorteilhaft zu bewerten sind (vgl. dazu Schlender et al. 2018).

4.2.3.3 Brustkrebs

Auf kantonaler Ebene werden Frauen ab 50 Jahren in der Schweiz Screening-Programme zur Früherkennung von Brustkrebs angeboten, die alle zwei Jahre die Durchführung einer Mammografie beinhalten. Ausserhalb dieser Programme werden die Kosten von Früherkennungs-Mammografien von der OKP bei Vorliegen eines familiär erhöhten Brustkrebsrisikos übernommen. Es gilt – mindestens auf der Basis konsistenter Befunde von Modellierungen; Ergebnisse randomisierter Langzeitstudien zur Mortalität gibt es (noch) nicht – als gut belegt, dass diese Programme die Zahl der Brustkrebstodesfälle reduzieren, freilich um den Preis falsch-positiver Befunde und deren Folgen (vgl. Mühlberger et al. 2021).

Verglichen mit ganz oder überwiegend altersbasierten Strategien könnten sich im Rahmen von Screening und Prävention risikoadaptierte Strategien als zukunftssträchtiger erweisen. Risiko-Stratifizierung kann beispielsweise anhand der familiären Belastung, genetischer Veranlagung, vorangegangener medizinischer Eingriffe von Biopsien über Hormoneinnahme bis zu einer Strahlentherapie und Zahl der Schwangerschaften erfolgen; es spricht einiges dafür, dass die häufigere Durchführung von Mammografien bei Hochrisikopatientinnen nicht nur zu besseren klinischen Ergebnissen führt, sondern unter bestimmten Prämissen auch mit gesundheitsökonomischer Vorteilhaftigkeit verbunden sein kann (siehe Khan et al. 2021; Mühlberger et al. 2021).

Mutationen der BRCA1- und BRCA2-Gene erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms, sondern auch für andere Krebsarten wie bestimmte Ovarialkarzinome. Normalerweise sind BRCA1- und BRCA2-Gene für die Produktion von Proteinen verantwortlich, die die Reparatur von beschädigtem Erbgut (DNA) unterstützen. Für Trägerinnen defekter BRCA1- und BRCA2-Varianten ist alleine das Risiko, Brustkrebs im Laufe ihres Lebens zu entwickeln, von 13 % auf 45 bis 72 % erhöht (vgl. Antoniou et al.

2003; Kuchenbaecker et al. 2017; Howlader et al. 2020). Es ist zu erwarten, dass vor diesem Hintergrund Tests auf BRCA-Gendefekte, welche mittels aus Blut- oder Speichelproben gewonnenem Zellmaterial durchgeführt werden können, an Bedeutung gewinnen werden. Aktuell werden Tests nur im Zusammenhang mit genetischer Beratung empfohlen; bei positivem Testergebnis schliessen aus heutiger Sicht die Handlungsoptionen engmaschiges Screening, prophylaktische chirurgische Massnahmen und «Chemoprävention» ein, letztere zum Beispiel mittels Tamoxifen (vgl. King 2001; Nazarali und Narod 2014) oder Raloxifen (Östrogen-Rezeptor-Modulatoren).

Besondere Hoffnungen sind mit der Anwendung einer neuen Generation von zielgerichteten Wirkstoffen, den Poly(ADP-Ribose)-Polymerase- oder kurz PARP-Inhibitoren (vgl. Mateo et al. 2019), verknüpft, doch liegt derzeit noch keine ausreichende Evidenz für eine Bewertung ihres Nutzens vor.

4.2.4 Labordiagnostik und zielgerichtete Therapien

Die eigentliche Domäne der Labormedizin in der Onkologie und zugleich ein für die Zukunft verheissungsvolles Forschungsfeld ist die Nutzung von Biomarkern als Werkzeug zur Ermöglichung für zielgerichteter Therapien («*Targeted Therapies*»). Forschungsschwerpunkte liegen sowohl auf der Tumorgenomtestung als auch der systematischen molekularen Testung von Tumortreibern. Aktuelle Entwicklungen sind die Einführung der *Next Generation Sequencing* (NGS)-Technik (einer verbesserten und schnelleren Technologie zur DNA-Sequenzierung, um immer mehr Patienten verschiedenster Tumorentitäten molekulargenetisch zu untersuchen (vgl. hierzu bei Grossmann et al. 2011 und Bauer et al. 2016; siehe Kap. 5, «Zukunftspotenziale und Präzisionsmedizin»). Wie schon der Abschn. 4.1.1 über *Companion Diagnostics* andeutete, haben bereits jetzt molekulargenetische Untersuchungen Eingang in aktuelle Behandlungsstandards und in onkologische Leitlinien gefunden (vgl. hierzu unter anderem bei Yuan et al. 2016 und Tang et al. 2018).

4.2.4.1 Biomarker

Die *European Medicines Agency* (EMA 2020) definiert Biomarker als «ein biologisches Molekül aus dem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten oder Geweben, welches genutzt werden kann, um Vorgänge und Prozesse, wie auch Krankheiten bei Menschen und Tieren zu identifizieren.» Anwendung finden Biomarker in ganz verschiedenen Bereichen der Medizin. So ist das kardiale Troponin beispielhaft für einen diagnostischen Biomarker (für den Untergang von Herzzellen; vgl. hierzu die nachfolgenden Abschn. 4.4.2 ff., «Akuter Myokardinfarkt»). Genetische Biomarker spielen eine wichtige Rolle bei der Auswahl einer geeigneten Tumorthherapie, aber auch bei der Vorhersage der Erfolgchancen einer Therapie.

4.2.4.2 Tumormarker

Gemäss der Definition der EMA werden nicht nur *Companion Diagnostics*, sondern auch die im klinischen Alltag genutzten Tumormarker den Biomarkern zugeordnet. Als Tumormarker werden eine Gruppe von biologischen Substanzen wie Proteine oder Peptide bezeichnet, die in Körperflüssigkeiten vorkommen.

In Folge eines Tumorleidens können diese Substanzen in ihrer Konzentration ansteigen. Wird dieser Anstieg gemessen, kann dies zur Entscheidungsunterstützung beim diagnostischen Prozess genutzt werden. Diese Marker eignen sich jedoch selten als Screening-Parameter und werden daher vielmehr als Verlaufparameter oder zur Rezidivkontrolle genutzt (vgl. Thomas 2012; Tab. 4.4).

Tab. 4.4 Häufig genutzte Tumormarker. Eigene Darstellung in Anlehnung an DKFZ (2020), Sturgeon et al. (2008, 2010) und Thomas (2012)

Tumormarker (Kurzform)	Name	Malignome
AFP	Alpha-1-Fetoprotein	Hepatozelluläres Karzinom Keimzelltumore von Hoden und Ovar
β-hCG	Humanes Choriongonadotropin	Keimzelltumore von Hoden und Ovar
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3	Mamma- und Ovarialkarzinom
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9	Pankreas-, Magen-, Kolorektales-, Gallengangs-, und Ovarialkarzinom
CA 72-4	Cancer Antigen 72-4	Ovarial-, Magen-, Kolorektal- und Endometriumkarzinom
CA 125	Cancer Antigen 125	Ovarialkarzinom
Calcitonin	-	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
CEA	Carcino-Embryonales Antigen	vor allem Adenokarzinome: Kolorektales-, Mamma-, Bronchial-, Pankreas-, Magen- und Endometriumkarzinom
CgA	Chromogranin A	Neuroendokrine Tumore, Phäochromozytom und Medulläres Schilddrüsenkarzinom
CYFRA 21-1	Cytokeratin-19-Fragment	Bronchialkarzinom
NSE	Neuronenspezifische Enolase	Neuroblastom, Neuroendokrine Tumore und kleinzelliges Bronchialkarzinom
PLAP	Plazentare alkalische Phosphatase	Seminom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen	Prostatakarzinom
S100	S-100 Protein	Malignes Melanom
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen	Plattenepithelkarzinome: Zervix-, Lunge- und Ösophaguskarzinom
Synaptophysin	-	Neuroendokrine Tumore
TG	Thyreoglobulin	Papilläres und Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

4.2.4.3 Immunhistologische Marker

Weitere Biomarker können immunhistologischer Natur sein. Spezifische Antikörper erkennen bestimmte Strukturen, die wiederum eine histopathologische Diagnostik erlauben. Die Ergebnisse deuten dann auf eine bestimmte Gewebeart hin. Beispiele sind Vimentin (Sarkomer), Desmin (glatte und quergestreifte Muskulatur), CD20 (B-Lymphozyten), CD8 (zytotoxische T-Lymphozyten) und CD4 (Helfer-T-Lymphozyten).

Generell setzen molekularpathologische Verfahren, gleich ob sie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR)- oder Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH)-Technik nutzen, als gewebebasierte Untersuchungen ein hohes Mass an Standardisierung und Qualitätssicherung präanalytischer Variablen voraus. Das beginnt mit der für die Untersuchung entnommenen Gewebeprobe; wenn aus dieser DNA extrahiert werden soll, enthält sie oft ein Gemisch aus neoplastischen und nichtneoplastischen Zellen mit schwankenden relativen Anteilen. Die Untersuchung nichtrepräsentativer Gewebeproben oder gar von nichtneoplastischem Gewebe müsste verfälschte Analyseergebnisse produzieren.

Zudem birgt die genetische Heterogenität von Tumoren das Risiko von Stichprobenfehlern mit der Folge der Therapie nur eines Subklons und damit der Schaffung kompetitiver Wachstumsvorteile von konkurrierenden therapieresistenten Subklonen (vgl. hierzu unter anderem bei Röcken 2016). Die genetische Tumorheterogenität kann sich überdies im Zeitverlauf verändern; die Erfassung neu entstandener Mutationen des Tumorgenoms im Rahmen der Verlaufskontrolle einer Krebserkrankung erfordert dann die erneute Gewinnung von Gewebeproben (vgl. dazu im Kap. 5, «Zukunftspotenziale der Laboratoriumsmedizin», den Abschn. 5.4.2, «*Liquid Biopsies*»).

Bei hormonproduzierenden Tumoren wiederum können die Hormone bzw. deren Abbauprodukte als Biomarker genutzt werden. Beispiele sind die Tumore Insulinom, Gastrinom, Prolaktinom und Phäochromozytom.

4.2.4.4 Zielgerichtete Tumorthapien («*Targeted Therapies*»)

Eine Vielzahl von zielgerichteten Therapien sind heute für die verschiedensten Krankheitsbilder zugelassen (vgl. Tab. 4.5: Von der amerikanischen FDA zugelassene *Targeted Therapies* für die Indikationen Lungen-, Darm- und Brustkrebs). Für einige gelten die Zulassungen sowohl für die Behandlung von malignen als auch benignen Tumoren. Darunter fallen vor allem Immuntherapien, Hormontherapien, Apoptose-Induktoren, Angiogenese-Inhibitoren, Toxinabgabemoleküle, monoklonale Antikörper, Genexpressionsmodulatoren und Signaltransduktionsinhibitoren.

Zu den zielgerichteten Therapien im weiteren Sinne zählt die Gruppe der Immunmodulatoren, bestehend aus monoklonalen Antikörpern und Checkpoint-Inhibitoren (Tab. 4.6; vgl. hierzu bei Heudobler et al. 2019), onkolytischen Viren, Krebsimpfstoffen und T-Zell- oder CAR-T-Therapien.

Um die neuartigen zielgerichteten Therapieformen anzuwenden, müssen zunächst die genetischen Veränderungen identifiziert werden, welche zum unkontrollierten Zellwachstum führen. Damit die Therapie möglichst effektiv ist, müssen geeignete Zielstrukturen in den Zielzellen identifiziert werden.

Tab. 4.5 Von der amerikanischen FDA zugelassene Targeted Therapies. Eigene Darstellung. Datenquelle: NCI (2020)

Malignom	Wirkstoff (Handelsname)
Bronchial-karzinom	Bevacizumab (Avastin); Crizotinib (Xalkori); Erlotinib (Tarceva); Gefitinib (Iressa); Afatinib dimaleat (Gilotrif); Ceritinib (Zykadia); Ramucirumab (Cyramza); Nivolumumab (Opdivo); Pembrolizumab (Keytruda); Osimertinib (Tagrisso); Necitumumab (Portrazza); Alectinib (Alecensa); Atezolizumab (Tecentriq); Brigatinib (Alunbrig); Trametinib (Mekinist); Dabrafenib (Tafinlar); Durvalumab (Imfinzi); Dacomitinib (Vizimpro); Lorlatinib (Lorbrena); Entrectinib (Rozlytrek); Capmatinib hydrochloride (Tabrecta); Ipilimumab (Yervoy); Selpercatinib (Retevmo)
Kolorektales Karzinom	Cetuximab (Erbbitux); Panitumumab (Vectibix); Bevacizumab (Avastin); ziv-Aflibercept (Zaltrap); Regorafenib (Stivarga); Ramucirumab (Cyramza); Nivolumumab (Opdivo); Ipilimumab (Yervoy); Encorafenib (Braftovi)
Mamma-karzinom	Everolimus (Afinitor); Tamoxifen (Nolvadex); Toremifene (Fareston); Trastuzumab (Herceptin), Fulvestrant (Faslodex); Anastrozole (Arimidex); Exemestane (Aromasin); Lapatinib (Tykerb); Letrozole (Femara); Pertuzumab (Perjeta); Ado-Trastuzumab emtansine (Kascyla); Palbociclib (Ibrance); Ridociclib (Kisqali); Neratinib maleate (Nerlynx); Abemaciclib (Verzenio); Olaparib (Lynparza); Talazobarib tosylate (Talzenna); Atezolizumab (Tecentriq); Alpelisib (Piqray); fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (Enhertu); Tucatinib (Tuysa); Sacituzumab govitecan-hziy (Trodelyv)

Tab. 4.6 Ausgewählte Checkpoint-Inhibitoren. Eigene Darstellung; angelehnt an Heudobler et al. (2019). Abkürzungen: CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*; PD-1, *programmed cell death protein 1*; PD-L1, *programmed death-ligand 1*

Wirkstoff (Handelsname)	Zielstruktur	Malignome
Ipilimumab (Yervoy)	CTLA-4	Melanom
		Nierenzellkarzinom
Nivolumab (Opdivo)	PD-1	Melanom
		Lungenkarzinom
		Nierenzellkarzinom
		Urothelkarzinom
		Hodgkin-Lymphom
Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Melanom
		Lungenkarzinom
Atezolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Lungenkarzinom
		Urothelkarzinom
Avelumab (Bavencio)	PD-L1	Merkelzellkarzinom
Durvalumab (Imfinzi)	PD-L1	Lungenkarzinom

Beispielsweise sind **Checkpoint-Inhibitoren** (Tab. 4.6) Antikörper, die gezielt die Bremse eines die körpereigene Immunabwehr gegen Krebszellen blockierenden «Checkpoints» lösen, der sonst die Körperabwehr an der Tumorbekämpfung hindern würde.

Hierzu docken die Checkpoint-Inhibitoren an definierten Rezeptoren auf den T-Zellen an. Diese neuen Immuntherapeutika haben sich schnell als eine herausragende Bereicherung der Therapieoptionen vor allem für Lungenkarzinome und maligne Hauttumore erwiesen. Als ein wichtiger prädiktiver Marker für den Erfolg von Checkpoint-Inhibitoren gilt neben der PD-L1-Expression im Tumorgewebe die Mutationslast des Tumors (vgl. Heinzerling et al. 2019).

Die klassische Chemotherapie und *Targeted Therapies* zeichnen sich durch eine unterschiedliche Wirkungsweise und dementsprechend unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aus. Schleimhautentzündungen, Hautveränderungen und der auffällige Haarausfall (Alopezie) treten bei zielgerichteten Krebstherapeutika eher selten auf, wohingegen Durchfall, Bluthochdruck und Leberschädigungen mit elevierten Leberenzymen häufig zu beobachten sind. Die Hauptursache dafür ist, dass die traditionelle Chemotherapie grundsätzlich sämtliche schnell teilende Zellen angreift, unabhängig davon, ob diese tumorfrei oder neoplastisch sind, wohingegen zielgerichtete Therapien tumorfreie Zellen nicht angreifen, dafür aber das Immunsystem aktivieren (vgl. van der Graaf et al. 2012).

Im Folgenden wird exemplarisch der klinische Nutzen der Diagnostik mit Biomarkern in Verbindung mit zielgerichteten Therapien bei den epidemiologisch wichtigsten Malignomen skizziert, also bei Tumoren der Lunge (Biomarker EGFR, ALK), des Darms (KRAS, BRAF) und der weiblichen Brust (HER2).

4.2.5 Krebserkrankungen im Kindesalter

Krebs ist primär eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Dennoch verdienen Krebserkrankungen im Kindesalter eine spezielle Erwähnung, denn einerseits ist Krebs bei Kindern und Jugendlichen in der Schweiz die häufigste krankheitsbedingte Todesursache, andererseits sind schwere Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen für die Betroffenen immer besonders tragisch.

Glücklicherweise sind die absoluten Zahlen vergleichsweise niedrig; im Zeitraum von 2013 bis 2017 verstarben jedes Jahr durchschnittlich 36 Kinder und Jugendliche (2,15 pro 100.000) an einer Krebserkrankung (Quelle: Schweizerischer Krebsbericht 2021; vgl. dazu auch «GLOBOCAN» *Global Cancer Statistics*, und Arndt et al. 2016). Zwar nimmt die Anzahl der Krebsneuerkrankungen bei Kindern seit vielen Jahren zu (in absoluten Zahlen von 1988 bis 1992, 865 Fälle; von 2013 bis 2017, 1103 Fälle), während die Sterbefälle (in absoluten Zahlen von 1988 bis 1992, 226 Fälle, von 2013 bis 2017, 115 Fälle) eindeutig rückläufig sind. Die Anzahl der Neuerkrankungen für den Zeitraum von 1988 bis 2017 liegt bei 5827 Fällen; die korrespondierende Zahl der Sterbefälle wird mit 1011 berichtet. Demzufolge ist in der Schweiz pro Jahr mit etwa 250 neu an Krebs erkrankenden Kindern zu rechnen, wovon knapp ein Drittel den Leukämien im Kindesalter zuzuordnen sind – bei Einbezug von Jugendlichen etwa 25 % (vgl. Tab. 4.7).

Die führenden Krebsdiagnosen bei Kindern fallen in den Bereich der Hämatologie (Leukämien und Lymphome). Bei den Leukämien im Kindesalter überwiegt die akute

Tab. 4.7 Häufigste Krebsarten bei Kindern in der Schweiz (1988 bis 2017). Kumulierte Zahlen. Eigene Darstellung; Datenquellen: BFS (2020) und KiKR (2020); Stand der Statistik, 12. November 2020

Tumorgruppe	Anzahl Neuerkrankungen					
	Altersgruppe	Total	<1 Jahr	1–4 Jahre	5–9 Jahre	10–14 Jahre
Total		5827	594	1959	1736	1538
Leukämien		1849	90	867	391	501
Tumore des ZNS		1338	90	372	388	488
Lymphome		683	16	106	361	200

lymphoblastische Form («ALL») mit einem Anteil um 80 %; die zweite wichtige Form der Leukämien bei Kindern, die akute myeloische Leukämie («AML») tritt wesentlich seltener auf. In der Schweiz werden jährlich etwa 60 Kinder mit einer ALL neu diagnostiziert. Verlässliche Zahlen zu der von Leukämien verursachten Krankheitslast und zu den Kosten in der Schweiz liegen nicht vor.

Die enormen Therapiefortschritte bei Krebserkrankungen im Kindesalter zählen zu den herausragenden Erfolgsgeschichten der Humanmedizin; heute können mehr als vier von fünf Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen geheilt werden. Die Heilungsrate ist damit deutlich höher als bei Erwachsenen (vgl. NKRS 2020). Die 5-Jahres-Überlebensrate von Kindern, die zwischen 2008 und 2017 erkrankten, betrug um 86 %. Die besten Heilungschancen bestehen bei Lymphomen, Retinoblastomen, Nierentumoren und Keimzelltumoren (mit 5-Jahres-Überlebensraten über 90 %), Leukämien folgen mit einer Heilungsrate von um 88 % (Schweizerischer Krebsbericht 2021).

Die ALL ist keine homogene Erkrankung, denn die ursächlichen Veränderungen der Lymphozyten können auf unterschiedlich reifen Entwicklungsstufen auftreten und von unterschiedlichen Vorläuferzellen ausgehen, so dass zwei Hauptformen (T-Zell-ALL und B-Zell-ALL) und mehrere Unterformen der ALL unterschieden werden. Die jeweils vorliegende Form wird labordiagnostisch mittels mikroskopischer und zytochemischer und molekulargenetischer Methoden, der Immunphänotypisierung, der Zytogenetik und der *in situ*-Hybridisierung bestimmt und determiniert die optimale Therapie (vgl. Dworzak et al. 2018; Bodmer und Scheidegger 2020; Schrappe et al. 2021).

4.2.6 Lungenkarzinome

Im Fall nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome, die mehr als 80 % aller bösartigen Lungentumore ausmachen, führt die Detektion von Treibermutationen (vor allem EGFR-Mutationen in 17 % und ALK-Translokationen in 7 % der Fälle) zu einer zielgerichteten Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, mit denen erhebliche Verbesserungen des progressionsfreien und Gesamtüberlebens gegenüber herkömmlicher Chemotherapie erreicht werden.

4.2.6.1 Epidemiologie von Lungenkrebs

Männer sind in der Schweiz mit 2741 Neuerkrankungen pro Jahr häufiger von Lungenkrebs betroffen als Frauen mit jährlich 1830 Neuerkrankungen (Verhältnis der Neuerkrankungen etwa 1,5 zu 1; Tab. 4.8). Zugleich stellen Bronchialkarzinome nach dem Prostatakarzinom beim Mann die zweithäufigste Tumorentität (11,9 % aller Tumore) und weisen den höchsten Anteil an der tumorassoziierten Mortalität von Männern (21,3 %) auf. Bei den Frauen handelt es sich um die dritthäufigste Tumorentität (9,3 % aller Tumore) und die Entität mit dem zweithöchsten Anteil an der Krebsmortalität (16,2 %; Datenquelle: NKRS 2020).

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 68 respektive 70 Jahren für Männer und Frauen. Die altersstandardisierte Inzidenz korrespondiert mit diesen Zahlen; sie liegt bei Männern in der Altersgruppe 0–54 Jahre bei 7,1 gegenüber ≥ 55 Jahre bei 246,3 pro 100.000 Personenn Jahren, bei Frauen bei 5,5 beziehungsweise 127,2. Das mittlere Alter für die tumorassoziierte Sterblichkeit liegt dabei nur unweit vom Erkrankungsalter entfernt mit 72 beziehungsweise 70 Jahren für Männer und Frauen (Datenquelle: *National Institute for Cancer Epidemiology and Registration*, NICER 2020).

Die Daten in Abb. 4.10 belegen, dass sowohl die Inzidenz als auch die Anzahl der Sterbefälle bei Männern in der Schweiz im europäischen Vergleich sehr niedrig ist, bei Frauen jedoch lediglich im Durchschnitt liegt (vgl. Ferlay et al. 2018).

4.2.6.2 Kosten von Lungenkrebs

Kostenschätzungen für die Schweiz liegen nur für das Jahr 2011 aus einer für das Bundesamt für Gesundheit (BAG) erstellten Studie von Polynomics (Olten) vor. Dieser Untersuchung zufolge können sich die direkten medizinischen Kosten pro Patient im letzten Behandlungsjahr auf bis zu ca. 140.000 CHF belaufen. Demzufolge ist das Bronchialkarzinom mit direkten medizinischen Kosten von von 721 Mio. CHF (im Jahr 2011) die nach Darmkrebserkrankungen für die OKP teuerste aller Krebsarten (Wieser et al. 2014).

Eine im Jahr 2013 vorgelegte europäische Analyse bietet in einem umfangreichen Appendix eine Dokumentation krebsartenspezifischer Kosteninformationen für die Mitgliedsstaaten der Europäischen Union für das Jahr 2009, denen zumindest Anhaltspunkte für die in einem europäischen Kontext zu erwartende Verteilung der Kosten aus einer gesellschaftlichen Perspektive entnommen werden können (Luengo-Ferrandez et al. 2013). Lungenkrebs verursacht nach dieser Analyse höhere mortalitätsbedingte Produktivitäts-

Tab. 4.8 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms (Schweiz). Jahreswerte; Durchschnitt der Jahre 2013 bis 2017. Datenquelle: NKRS (2020)

Lungenkrebs	Männer	Frauen	Gesamt
Inzidenz, absolut	2741	1830	4571
Inzidenz, relativ	11,9 %	9,3 %	10,7 %
Mortalität, absolut	1999	1236	3235
Mortalität, relativ	21,3 %	16,2 %	19,0 %

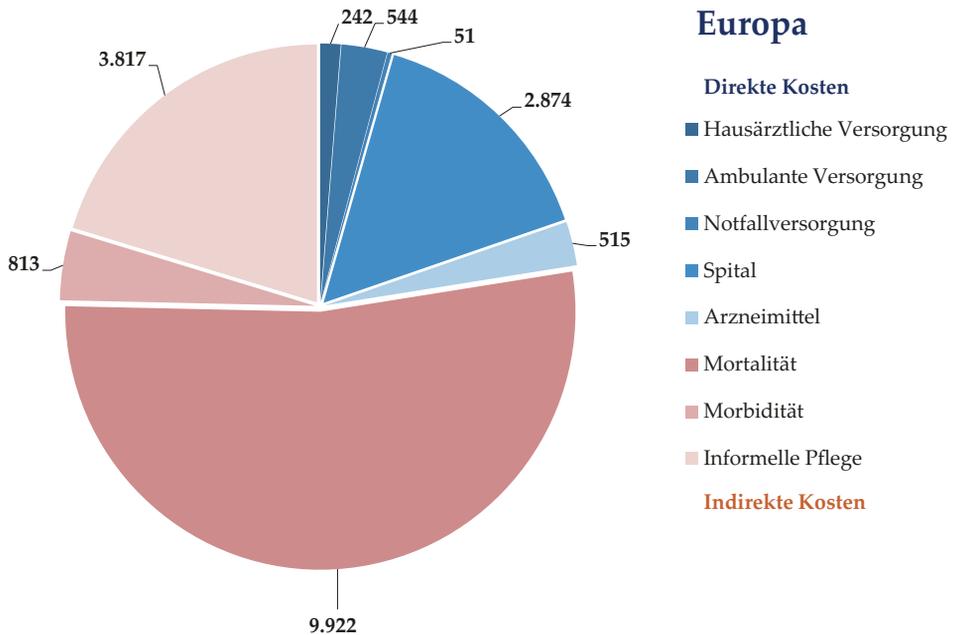


Abb. 4.11 Gesellschaftliche Kosten von Lungenkrebs in Europa [Mio. EUR (2009)]. Eigene Darstellung unter Verwendung von Daten aus der Studie von Luengo-Fernandez et al. (2013)

ausfälle als jede andere Krebsart in Europa (9,9 Mrd. EUR von insgesamt auf Krebs zurückführbare 42,6 Mrd. EUR in 2009). Das sind zugleich mehr als alle anderen Kosten von Lungenkrebs zusammen (siehe Abb. 4.11).

4.2.6.3 Zielgerichtete Therapie des Lungenkarzinoms

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), welche mit 80 bis 90 % den grössten Anteil aller bösartigen Lungetumore ausmachen (vgl. *American College of Physicians* 2018). Aufgrund der zahlreichen Genmutationen ist das Lungenkarzinom geradezu eine Modellindikation für die moderne «Präzisionsonkologie». Dabei sind besonders EGFR- oder BRAF-Mutationen und ALK- beziehungsweise ROS1-Genfusionen von hoher klinischer Relevanz.

Rund 40 % der NSCLC-Patienten werden erst im Stadium IV diagnostiziert (vgl. Travis et al. 2015). Mediane Überlebenszeiten im Stadium IV lagen lange Zeit bei nur 8 bis 12 Monaten und konnten erst durch modernere Therapieverfahren auf bis zu teilweise mehrere Jahre verlängert werden.

Nach den Schweizer Leitlinien – ähnlich den Empfehlungen der AWMF in Deutschland und des NCCN in den Vereinigten Staaten (siehe Tab. 4.9) – bekommt jeder Patient

Tab. 4.9 Bronchialkarzinom: Molekulargenetische Standarduntersuchungen im Stadium IV. Eigene Darstellung nach AWMF (2018); SGMO (2019); NCCN (2020). Abkürzungen: ALK, *anaplastic lymphoma kinase*; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; BRAF, *proto-oncogene B-Raf*; EGFR, *epidermal growth factor receptor*; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; ROS1, *c-ros oncogene 1*; SGMO, Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

AWMF (D)	SGMO (CH)	NCCN (USA)
EGFR Exon 18–21 Mutation ¹	EGFR Exon 18–21 Mutation ¹	EGFR mutation
ALK-Fusionen	ALK Translokation	ALK rearrangement
ROS1-Fusionen	ROS1 Translokation	ROS1 rearrangement
BRAF V600 Mutation	BRAF V600 Mutation	BRAF V600E mutation

¹mit: del19; T790M; L858R

im Stadium IV vor Behandlung eine auf Biomarkern basierende, molekularbiologische Untersuchung sowie eine immunhistochemische Bestimmung von PD-L1. Erst auf dieser Grundlage kann die bestmögliche Therapie bestimmt werden; sie richtet sich stark nach einer molekulargenetischen Stratifizierung respektive einem immunhistochemischen Ergebnis.

Nach detektierter Treibermutation können verschiedene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) verwendet werden. Bei Resistenzbildung gegenüber einem TKI kann auf TKI der Folgegenerationen zurückgegriffen werden – bei EGFR-Mutation (17 % der Fälle): Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Osimertinib; bei ALK-Translokation (7 %): Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib; bei ROS1-Fusionen (2 %): Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib, Lorlatinib; bei BRAF V600 Mutation (3 %): Dabrafenib mit Trametinib – alle genannten Wirkstoffe zugelassen von Swissmedic (vgl. Hochmair et al. 2019).

Patienten im Stadium IV ohne Treibermutation werden durch eine immunhistochemische Untersuchung auf die Expression des PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) auf den Tumorzellen analysiert und daraufhin mit *Targeted Therapies* im weiteren Sinne behandelt. Dabei kommen Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie zum Beispiel Pembrolizumab zum Einsatz (vgl. hierzu bei Kauffmann-Guerrero et al. 2020).

Den patientenbezogenen klinischen Nutzen der molekularbiologischen und genetischen Diagnostik beim fortgeschrittenen NSCLC demonstrieren am Beispiel der beiden häufigsten Fälle, einer EGFR-Mutation und einer ALK-Translokation, die in Tab. 4.10 zusammengestellten Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien. Sie zeigen näherungsweise eine Verdoppelung der progressionsfreien Überlebenszeit (PFÜ; auch *progression-free survival*, PFF).

Noch deutlicher wird der erzielte Fortschritt, wenn man die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Lungenkrebs (NSCLC) von unter 11 % im Jahr 1973 mit den entsprechenden Raten von über 23 % in der KEYNOTE-001-Studie in *de novo*-Patienten

Tab. 4.10 Bronchialkarzinom: Neue zielgerichtete Wirkstoffe und progressionsfreie Überlebenszeit (PFÜ) im fortgeschrittenen Stadium. ALK, *anaplastic lymphoma kinase*; EGFR, *epidermal growth factor receptor*. Eigene Darstellung

Form	Kontrolle	Neue Therapie	PFÜ (HR) in Monaten	Studie
ALK	Crizotinib	Alectinib	11,1 vs. 25,7 (0,5)	Peters et al. 2017
ALK	Platintherapie	Ceritinib	8,1 vs. 16,1 (0,55)	Soria et al. 2017
ALK	Pemetrexed/Platin	Crizotinib	7,0 vs. 10,9	Solomon et al. 2014
EGFR ¹	Carboplatin/Paclitaxel	Gefitinib	5,4 vs. 10,8	Maemondo et al. 2010
EGFR ¹	Carboplatin/Gemcitabin	Erlotinib	4,6 vs. 13,1	Zhou et al. 2011
EGFR ¹	Cisplatin/Pemetrexed	Afatinib	6,9 vs. 11,1 (0,58)	Sequist et al. 2013
EGFR ²	Platintherapie/Pemetrexed	Osimertinib	4,4 vs. 10,1 (0,3)	Mok et al. 2016

¹bei vorliegender EGFR-Mutation;

²EGFR T790M; PFÜ, progressionsfreie Überlebenszeit

unter Pembrolizumab-Monotherapie (vgl. Garon et al. 2019) und von 62,5 % in der ALEX-Studie in Patienten mit ALK-Mutation unter Alectinib-Therapie vergleicht (vgl. Mok et al. 2020). Kurzum, die Einführung zielgerichteter Therapien und von Immuntherapien haben geradezu eine Revolution der Behandlung des NSCLC gebracht; etliche klinische Studien belegen hohe und dauerhafte Ansprechraten verglichen mit konventioneller Chemotherapie auf der Basis molekularer Typisierung und Checkpoint-Inhibition.

4.2.6.4 Gesundheitsökonomische Bewertung

Zahlreiche **gesundheitsökonomische Analysen** widmeten sich dem Kosten-Nutzen-Verhältnis der neuen gezielten Therapieansätze für das fortgeschrittene oder metastasierte Bronchialkarzinom. Einem aktuellen systematischen Review folgend waren EGFR-basierte Behandlungsstrategien mit einer TKI-Therapie für auf die Mutation positiv getestete Patienten verglichen mit einer TKI-Behandlung aller Patienten ohne EGFR-Test regelmässig ökonomisch überlegen – in vier von fünf Fällen sogar ökonomisch dominant, das heisst kostensparend bei gleichzeitig besseren *Outcomes* (vgl. Henderson et al. 2021a). Eine Schweizer Studie verglich eine Immuntherapie mit Nivolumab bei positivem immunhistochemischen PD-L1-Test mit Immuntherapie für alle Patienten und fand eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (*incremental cost effectiveness ratio*, ICER) in der Dimension von 31.000 CHF bis 45.000 CHF pro zusätzlich gewonnenem Lebensjahr (Matter-Walstra et al. 2016), also einer Grössenordnung, die gemeinhin als kosteneffektiv angesehen wird.

Mit Jahresende 2019 lagen insgesamt 37 qualitativ hochwertige gesundheitsökonomische Studien vor, die die Kosteneffektivität von 64 Diagnose-Behandlungs-Szenarien analysierten. Gut die Hälfte der Szenarien wurden nach jeweiligen lokalen Standards als kosteneffektiv bewertet; die übrigen erreichten nicht oder noch nicht die national üblichen

Schwellenwerte. Ein klarer Befund des Reviews war die Beobachtung, dass in allen Szenarien die Therapiekosten der entscheidende Kostentreiber, die Tests demgegenüber der Werttreiber waren. Die Diagnostik schafft zu einem Bruchteil der Kosten der Therapie Wert durch das Auffinden jener Patienten, die von einer Therapie profitieren und durch die Reduktion von Kosten und vermeidbaren Nebenwirkungen aufgrund des Ausschlusses von Patienten, die von einer bestimmten gezielten Therapie nicht profitieren (siehe Henderson et al. 2021a).

Mit der Einführung von nichtinvasiven Flüssigbiopsien («*Liquid Biopsies*») zum Nachweis von EGFR-Mutationen im Plasma ist eine weitere Verbesserung der Kosten-Nutzen-Relation zu erwarten (siehe auch Kap. 5, «Zukunftspotenziale», und dort Abschn. 5.4.2). Aktuelle relevante Kosten für Deutschland werden wie in Tab. 4.11 zusammengefasst angegeben.

Tab. 4.11 Kostenvergleich EGFR-Mutations-Tests und TKI-Therapie. Aktuelle Daten für Deutschland. Quelle: Oellerich et al. (2017, 2019)

Tagestherapiekosten	Erlotinib:	96 €
	Gefitinib:	115 €
Testkosten Immunhistochemie	ohne Biopsie:	165 €
	mit Gewebebiopsie:	1835 €
	mit CT-geführter Biopsie:	492 €
Testkosten Plasma-Test	Kosten (nach NICE):	196 €
	Erstattung (ohne Biopsie):	426 €

Eckdaten «Bronchialkarzinom»**a) Inzidenz/Neuerkrankungen**

Inzidenz Gesamt (absolut/relativ):	4571/10,70 % (NKRS 2020)
Inzidenz Männer (absolut/relativ):	2741/11,90 % (NKRS 2020)
Inzidenz Frauen (absolut/relativ):	1830/9,30 % (NKRS 2020)

b) Krankheitslast und Mortalität

DALYs Gesamt (absolut):	77.131 (WHO 2018)
DALYs Gesamt (relativ):	3,72 % (WHO 2018)
DALYs Anteil an Krebs (relativ):	20,10 % (WHO 2018)
Mortalität Gesamt (absolut/relativ):	3235/19,00 % (NKRS 2020)
Mortalität Männer (absolut/relativ):	1999/21,30 % (NKRS 2020)
Mortalität Frauen (absolut/relativ):	1236/16,20 % (NKRS 2020)

c) Kosten aus Perspektive der OKP

Direkte medizinische Kosten für die Schweiz belaufen sich auf etwa 721 Mio. CHF; indirekte Kosten explizit in Bezug auf die Behandlung des Bronchialkarzinoms sind nicht verfügbar (vgl. Wieser et al. 2014)

d) Kosten wesentlicher medizinischer/therapeutischer Massnahmen

Medizinische Kosten pro Patient belaufen sich im letzten Behandlungsjahr auf bis zu 140.000 CHF (Wieser et al. 2014);

Behandlungskosten pro Tag ausgewählter **TKI-Therapien:**

Erlotinib: 96 EUR; Gefitinib: 115 EUR (vgl. Oellerich et al. 2019)

e) Kosten relevanter Labortests/-diagnostika

Testkosten **Immunhistochemie**

ohne Biopsie:	165 EUR (Oellerich et al. 2019)
mit Gewebebiopsie:	1835 EUR (Oellerich et al. 2019)
mit CT-geführter Biopsie:	492 EUR (Oellerich et al. 2019)

Testkosten **Plasma-Test**

Kosten (laut NICE):	196 EUR (Oellerich et al. 2019)
Erstattung (ohne Biopsie):	426 EUR (Oellerich et al. 2019)

4.2.7 Kolorektale Karzinome

In den frühen Stadien eines kolorektalen Karzinoms (CRC) stehen operative Therapien im Vordergrund. Allerdings wird rund ein Viertel aller CRCs erst im metastasierten Spätstadium erkannt; weitere 20 % der in früheren Stadien diagnostizierten Fälle entwickeln später Metastasen. Signifikante Verbesserungen des – insgesamt immer noch unbefriedigenden – progressionsfreien und Gesamtüberlebens über die mit Standardchemotherapie erzielten Ergebnisse hinaus gelingen erst mit zielgerichteten Therapien (Anti-EGFR-Antikörper, Anti-Angiogenese-Wirkstoffe, Immun-Checkpoint-Inhibitoren), deren richtige individuelle Auswahl entscheidend vom Ergebnis molekulargenetischer Tests (vorrangig Bestimmungen des RAS- und BRAF-Mutationsstatus) abhängt.

4.2.7.1 Epidemiologie von Darmkrebs

Die absolute Anzahl an Neudiagnosen² (Ein-Jahres-Inzidenz) kolorektaler Karzinome (*Colorectal Cancer*, kurz CRC) in der Schweiz beträgt 2525 für Männer und 1976 für Frauen. Damit zeigen CRCs die (bei Männern) dritt- respektive (bei Frauen) zweithöchste Inzidenz aller Tumorarten (Datenquelle: NKRS 2020; Tab. 4.12). Im Mittel erhalten die männlichen Patienten die Erstdiagnose mit 71 Jahren und Frauen mit 73 Jahren.

Die altersstandardisierte Inzidenz liegt in der Altersgruppe von 0 bis 54 Jahren für Männer bei 8,5 und Frauen bei 8,3 pro 100.000 Personenjahre, in der Gruppe ≥ 55 Jahre dagegen bei 221,2 für Männer und 131,0 für Frauen – mit dem Höchstwert für Personen im Alter von über 75 Jahren (Datenquelle: NICER 2020). Das Lebenszeitrisiko, an Dickdarmkrebs zu erkranken, liegt bei etwa 6 % für Männer und bei 5 % für Frauen (Lorez et al. 2016). Dabei verursachen kolorektale Karzinome in der Schweiz nahezu 1700 Todesfälle pro Jahr.

In der jüngeren Vergangenheit haben sich die altersstandardisierte Krankheitslast (vgl. Abb. 4.6) und die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten in der Schweiz positiv entwickelt. So überlebten im Zeitraum der Jahre von 2008 bis 2012 schon 57 % der erkrankten Männer und 59 % der erkrankten Frauen. Für die 10-Jahres-Überlebensrate werden 54 % für Männer und 56 % für Frauen angegeben (Datenquelle: Schweizerischer Krebsbericht 2015).

Im europäischen Vergleich zeigt sich, dass die Inzidenz (standardisierte Neuerkrankungsfälle), mehr noch aber die Mortalität (die standardisierte Zahl der Sterbefälle), in der Schweiz relativ niedrige Werte aufweisen (siehe Abb. 4.12; vgl. Ferlay et al. 2018).

Tab. 4.12 Epidemiologie kolorektaler Krebserkrankungen (Schweiz). Jahreswerte; Durchschnitt der Jahre 2013 bis 2017. Quelle: NKRS (2020)

Dickdarmkrebs	Männer	Frauen	Gesamt
Inzidenz, absolut	2525	1976	4501
Inzidenz, relativ	10,9 %	10,1 %	10,5 %
Mortalität, absolut	921	753	1674
Mortalität, relativ	9,8 %	9,8 %	9,8 %

²Die hier referierten epidemiologischen Daten stützen sich primär auf den Schweizerischen Krebsbericht (2021) und inkludieren Neoplasien des Dickdarms, des Rektosigmoids und des Mastdarms.

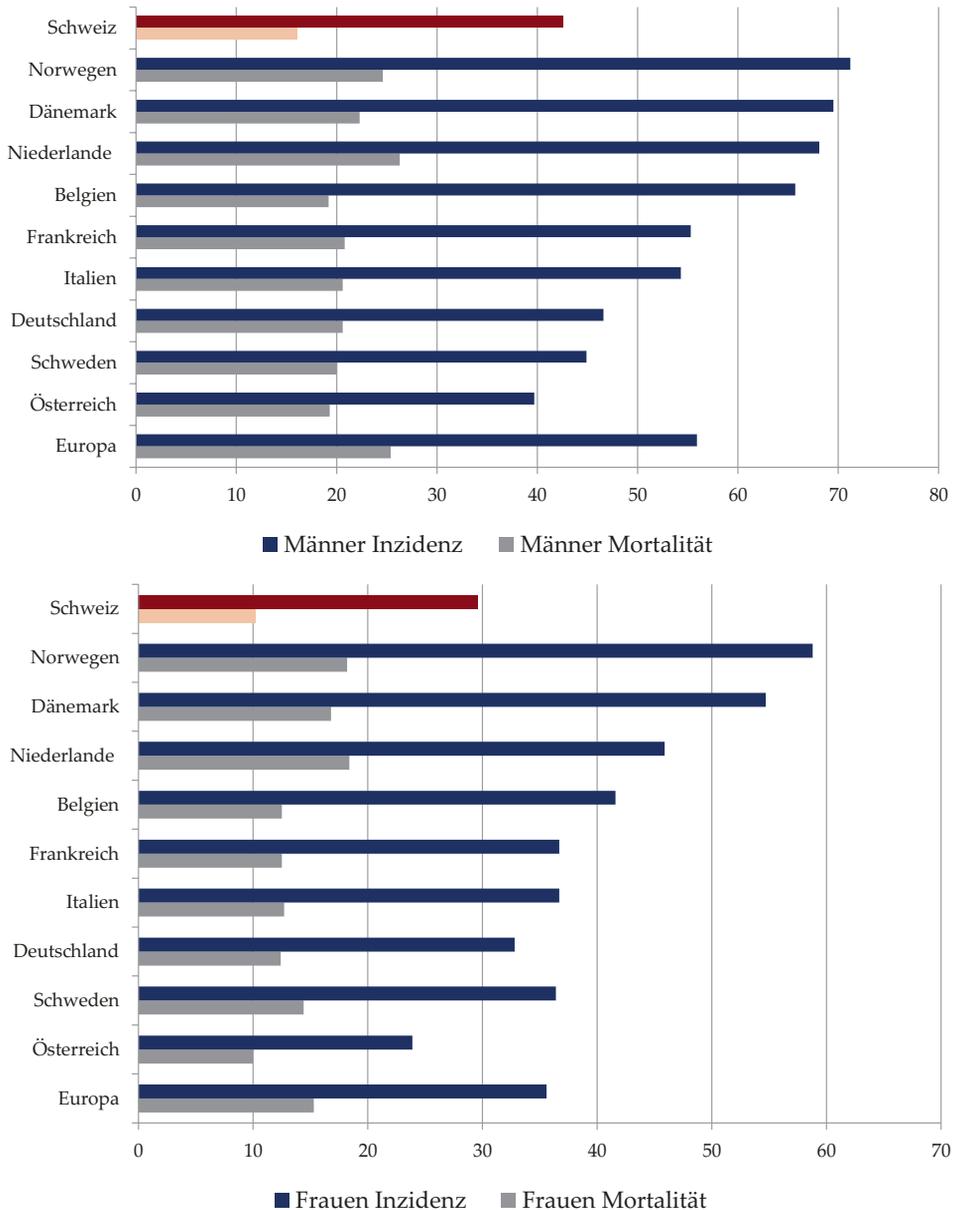


Abb. 4.12 Kolorektale Karzinome: Inzidenz und Mortalität im europäischen Vergleich. Eigene Darstellung in Anlehnung an Ferlay et al. (2018) *Inzidenz altersstandardisiert pro 100.000 Einwohner (2018)*; *Mortalität altersstandardisiert pro 100.000 Einwohner (2018)*

4.2.7.2 Kosten von Darmkrebs

Zu den direkten und indirekten Kosten des CRC liegen detaillierte Informationen aus einer methodisch anspruchsvollen europäischen Analyse für das Jahr 2015 vor (Abb. 4.13; vgl. Henderson et al. 2021b).

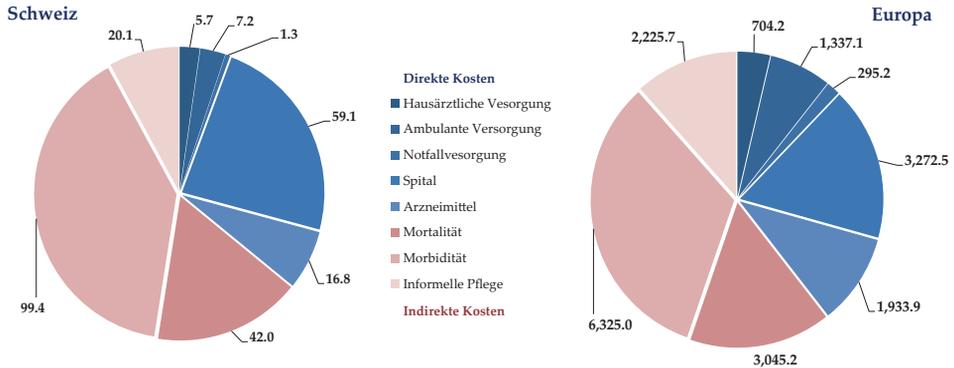


Abb. 4.13 CRC-bedingte Krankheitskosten aus gesellschaftlicher Perspektive. Umrechnung lokaler Währungen in Euro (2015) mittels Kaufkraftparitäten; eigene Darstellung. Indirekte Kosten: «Mortalität»: mortalitätsbedingte Produktivitätsausfälle «Morbidität»: morbiditätsbedingte Produktivitätsausfälle Direkte Kosten: medizinische Behandlungskosten *inkl.* Arzneimittel. Datenquelle: Henderson et al. (2021b)

Dieser Studie zufolge entstanden in den 33 untersuchten europäischen Ländern gesellschaftliche Kosten in Höhe von insgesamt 19,1 Mrd. €, davon 11,6 Mrd. € (d. h., über 60 %) als indirekte Kosten primär aufgrund von Produktivitätsausfällen (9,3 Mrd. €), sekundär auf den Wert informeller Pflegeleistungen (2,2 Mrd. €) entfielen. Die direkten Gesundheitskosten in Höhe von 7,5 Mrd. € (entsprechend knapp 40 % der gesamten gesellschaftlichen Belastung) verteilten sich auf Spitalbehandlungen (3,3 Mrd. € oder 43,4 % der CRCs zuschreibbaren Gesundheitsausgaben), onkologische Arzneimittel (1,9 Mrd. € oder anteilig 25,6 %), ambulante (einschliesslich hausärztlicher) Versorgung (insgesamt 2,0 Mrd. € oder 27,0 %) und Notfallbehandlungen (300 Mio. € oder 3,9 %). Für die Schweiz wurde ein sehr ähnliches Muster ermittelt bei relativ höherem Anteil der Spitäler (59,1 Mio. € oder 65,5 %) und relativ niedrigerem Anteil der Arzneimittel (16,8 Mio. € oder 18,7 %) an den direkten Kosten (90,2 Mio. €). Der Anteil der CRCs zuschreibbaren medizinischen Kosten an den gesamten Gesundheitsausgaben in der Schweiz lag mit 0,4 % geringfügig unter dem europäischen Durchschnitt von 0,5 % (Abb. 4.12). Mit den Produktivitätsausfällen sollen sich dieser Studie zufolge die CRC zuschreibbaren Kosten in der Schweiz auf 251 Mio. € im Jahr 2015 summiert haben.

Insgesamt bewegte sich nach diesen Daten im Jahr 2015 das schweizerische Kostenniveau kaufkraftbereinigt nahe an den europäischen Durchschnittswerten; während die direkten Kosten pro Fall in der Schweiz geringfügig höher ausfielen (Schweiz 2590 € versus Europa 2351 €), lag die Kostenbelastung pro Einwohner mit 11 € p.a. leicht unter dem ermittelten europäischen Mittelwert von 12 € (vgl. Henderson et al. 2021b).

Eine frühere, methodisch anders aufgebaute Kostenschätzung für das BAG hatte für das Jahr 2011 die CRC-verursachten direkten medizinischen Kosten in der Schweiz noch mit 945 Mio. CHF angegeben; die Kosten pro CRC-Patient sollten sich zwischen ca. 75.000 CHF im ersten Jahr nach Diagnosestellung, ca. 8500 CHF in den Folgejahren und ca. 146.000 CHF im letzten Behandlungsjahr bewegen (vgl. Wieser et al. 2014). Die

Diskrepanz zwischen beiden Schätzungen ist vermutlich zum Teil auf unterschiedliche methodische Ansätze zurückführbar.³ Die Anteile der stationären und ambulanten Kosten sind in beiden Studien ähnlich und konsistent mit der in der jüngeren Studie berichteten Tendenz einer relativen Abnahme der stationären Kosten zwischen 2009 und 2015.

4.2.7.3 Zielgerichtete Therapie des kolorektalen Karzinoms

Über alle Stadien hinweg wird beim Rektumkarzinom wie auch beim Kolonkarzinom eine operative Therapie mit Entfernung des Tumors angestrebt. Der tumorbehaftete Abschnitt wird dabei *en bloc* reseziert, ebenso wie die Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des Tumors. Abhängig vom Tumortyp, der Ausbreitung und des Stadiums kann prä- oder postoperativ eine neoadjuvante oder adjuvante Chemo- oder Radiotherapie erfolgen, um die Tumormasse zu reduzieren und den Behandlungserfolg zu stabilisieren.

Tumormarker. Schon präoperativ ist eine Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (*carcinoembryonic antigen*, CEA) angezeigt, das bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in bis zu einem Drittel der Fälle erhöht ist. Dieser Tumormarker ist zum Monitoring des Therapieerfolgs nützlich und gilt als äusserst zuverlässiger Indikator von Rezidiven, der von grossem prognostischen Wert für das Auftreten von Lebermetastasen ist. Regelmässige CEA-Kontrollen erwiesen sich gegenüber Koloskopie und bildgebenden Verfahren (Computertomografie und Ultraschall) überlegen für die frühe Erkennung einer Lebermetastasierung (vgl. AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019).

Trotz effektiven Screenings- und Präventionsprogrammen wird nahezu ein Viertel aller CRCs erst in einem fortgeschrittenen metastasierten Stadium diagnostiziert und etwa 20 % der übrigen Fälle entwickeln später eine «metachrone» Metastasierung. In diesen Fällen stellt die antineoplastische Chemotherapie das Rückgrat der weiteren Behandlung dar.

Seit mehreren Jahrzehnten ist 5-Fluorouracil (5-FU) das zentrale Element der Chemotherapie und wird auch noch heute angewendet. Neuartige Chemotherapeutika kommen primär als Kombinationswirkstoffe zur Anwendung. Die nachfolgende Darstellung be-

³Wieser et al. (2014) rechnen mit einem Anteil der direkten medizinischen Kosten von CRC an den gesamten Gesundheitsausgaben von knapp 1,5 %, Henderson et al. (2021b) hingegen mit nur 0,4 %.

Bei Wieser et al. (2014) zeigt sich eine Abweichung zwischen dem primären ausführlichen datenbasierten Ansatz (primäre Daten, auf die wir uns vorliegend beziehen) und dem sekundären literaturbasierten Ansatz, der ebenfalls deutlich niedrigere Werte ausweist. Wieser et al. (2014) weisen selbst daraufhin, dass Abweichungen (tendenziell höhere Werte) zu anderen europäischen Studien damit zusammenhängen können, dass für die Berechnungen fast ausschliesslich schweizerische Daten (von BAG, NICER, etc.) verwendet wurden.

Zwischen beiden Studien weichen die Quellen der Kosten- bzw. Berechnungsdaten zu Krebserkrankungen (CRC) voneinander ab; im Report von Wieser et al. (2014) beziehen sich die Zahlen offensichtlich auf die Inzidenz (neue Krebsfälle in 2011: 38.340; neue Fälle CRC in 2011: 2490).

In der Arbeit von Henderson et al. (2021b) stammen die populationsbezogenen, epidemiologischen Daten, etc. offensichtlich aus dem Swiss Health Survey 2012 (zugrundeliegende Daten für 2015: Prävalenz Krebs gesamt: 316.500; Todesfälle CRC: 1794).

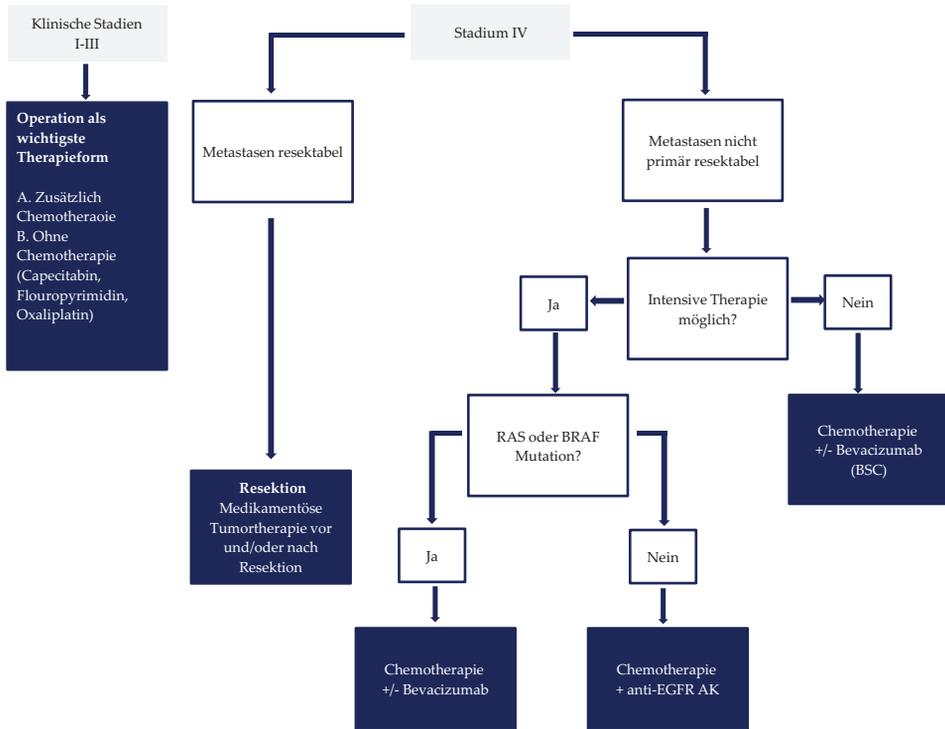


Abb. 4.14 Vereinfachter Therapiepfad des Kolonkarzinoms. Eigene Darstellung angelehnt an die SGMO-Leitlinie Kolonkarzinom (vgl. Hofheinz et al. 2018) Abkürzungen: Anti-EGFR AK, *anti-epidermal growth factor receptor*- Antikörper; BSC, *best supportive care*

zieht sich im Wesentlichen auf das Kolonkarzinom, eine vereinfachte Übersicht der heutigen Standardtherapie des Kolonkarzinoms mit Fokus auf das fortgeschrittene Stadium IV (mit Metastasierung) gibt Abb. 4.14.

Mit den heute als chemotherapeutischer Standard angesehenen Kombinationsschemata,

- «FOLFOX»: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin,
- «FOLFIRI»: 5-FU + Folinsäure + Irinotecan,
- «FOLFOXIRI»: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin + Irinotecan,
und
- «CAPOX» oder «XELOX»: Capecitabin (oder Xeloda) + Oxaliplatin,

kann im Stadium IV ein Gesamtüberleben in einer Größenordnung von durchschnittlich 20 Monaten erreicht werden, wobei FOLFOXIRI bei nach neueren Studien eher fraglichen Überlebensvorteilen wegen der Toxizität Patienten in einem guten Allgemeinzustand vorbehalten bleiben muss (vgl. Xie et al. 2020).

Angesichts der systemischen Toxizität und der unbefriedigenden Ansprechraten auf Chemotherapie wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, zielgerichtete Thera-

Tab. 4.13 Gezielte Therapeutika («Targeted Therapies») des metastasierten CRC mit Zulassung der Food and Drug Administration (FDA). Abkürzungen: EGFR, *epidermal growth factor receptor*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*; VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*; ICPI, *immune checkpoint inhibitor*. Quelle: Xie et al. (2020)

Wirkstoff	FDA-Zulassung	Wirkmechanismus
Cetuximab	Februar 2004	Anti-EGFR
Bevacizumab	Februar 2004	Anti-VEGF/VEGFR
Panitumumab	September 2006	Anti-EGFR
Ziv-aflibercept	August 2012	Anti-VEGF/VEGFR
Regorafenib	September 2012	Anti-VEGF/VEGFR
Ramucirumab	April 2015	Anti-VEGF/VEGFR
Pembrolizumab	Mai 2017	ICPI
Nivolumab	Juli 2017	ICPI
Ipilimumab	Juli 2018	ICPI

pien für kolorektale Karzinome zu entwickeln. Die bislang wichtigsten Ansätze konzentrierten sich auf die EGFR-, BRAF- und VEGF/VEGFR-vermittelten Mechanismen und führten seit der Einführung von Cetuximab und Bevacizumab in die Therapie des metastasierten CRC im Februar 2004 zu neun durch die FDA zugelassenen neuen Wirkstoffen (Tab. 4.13).

Der optimale Einsatz zielgerichteter Medikamente bedingt eine initiale molekularbiologische Diagnostik vor Therapiebeginn. Diese muss eine Analyse des Mutationszustandes der RAS-Gene (im EGFR-*Pathway*) KRAS und NRAS ebenso wie des BRAF-Gens beinhalten, ergänzt durch eine Analyse der Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Nur so kann gewährleistet werden, dass Patienten die individuell optimale Behandlung erhalten.

Etwa die Hälfte aller metastasierten CRCs weisen eine KRAS- oder NRAS-Mutation auf; in diesen Fällen muss von der Unwirksamkeit oder sogar Schädlichkeit der gegen EGFR gerichteten Antikörper-Präparate (Cetuximab und Panitumab) ausgegangen werden (AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019); das heisst, das Vorliegen einer RAS-Mutation hat negative prädiktive Bedeutung für die Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern (vgl. für die Bedeutung der RAS-Testung für die Wirksamkeit von Cetuximab Tab. 4.14 und 4.15).

Liegt eine BRAF V600 Mutation vor, die häufig gemeinsam mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) auftritt, wobei es sich dann um sporadisch auftretende Defekte der Mismatch-DNA-Reparatur («dMMR») handelt, so ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen. Die klinische Konsequenz kann dann die Einleitung einer besonders aggressiven Chemotherapie sein, zum Beispiel mit FOLFOXIRI plus einem Anti-Angiogenese-Wirkstoff, in der Regel Bevacizumab.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die molekulare Testung auf den RAS-Status eine entscheidende Voraussetzung für den Erfolg einer Therapie mit den Anti-EGFR-Antikörpern Cetuximab und Panitumab darstellt (vgl. Hofheinz et al. 2018; AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019). Die Daten zur therapeutischen Wirksamkeit der Anti-EGFR-Antikörper bei Patienten mit RAS-Wildtyp sowohl in der Erstlinien-

Tab. 4.14 Klinischer Nutzen des Tests auf RAS-Mutationen: Wirksamkeit der Erstlinientherapie mit Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI- bzw. FOLFOX-Standardtherapie bei Patienten mit metastasiertem CRC in Abhängigkeit vom RAS-Mutationsstatus. Abkürzungen: FOLFIRI, FOLFOX, siehe Text; OS, *overall survival* (Gesamtüberlebenszeit); PFS, *progression-free survival* (progressionsfreie Überlebenszeit); KI, Konfidenzintervall. Quelle: *European Medicines Agency* (EMA 2009). Alle relevanten Studien aus dem EMA-Dokument *Summary of Product Characteristics* zu Erbitux (Cetuximab), «Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels», 29.06.2009

Studie	Population mit RAS-Wildtyp		Population mit RAS-Mutation	
	Cetuximab plus FOLFIRI	FOLFIRI	Cetuximab plus FOLFIRI	FOLFIRI
EMR 62 202-13	(N = 178)	(N = 189)	(N = 246)	(N = 214)
OS (Monate/Median)	28,4	20,2	16,4	17,7
95 % KI	(24,7; 31,6)	(17,0; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-Wert	0,0024		0,6355	
PFS (Monate/Median)	11,4	8,4	7,4	7,5
95 % KI	(10,0; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8,0)	(7,2; 8,5)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-Wert	0,0002		0,4696	
Studie	Population mit RAS-Wildtyp		Population mit RAS-Mutation	
	Cetuximab plus FOLFOX4	FOLFOX4	Cetuximab plus FOLFOX4	FOLFOX4
EMR 62 202-047	(N = 38)	(N = 49)	(N = 92)	(N = 75)
OS (Monate/Median)	19,8	17,8	13,5	17,8
95 % KI	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-Wert	0,8002			
PFS (Monate/Median)	12,0	5,8	5,6	7,8
95 % KI	(5,8; NA)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-Wert	0,0615		0,0309	
FIRE-3-Studie	Population mit RAS-Wildtyp		Population mit RAS-Mutation	
	Cetuximab plus FOLFIRI	FOLFIRI	Cetuximab plus FOLFIRI	FOLFIRI
	(N = 171)	(N = 171)	(N = 92)	(N = 86)
OS (Monate/Median)	33,1	25,6	20,3	20,6
95 % KI	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-Wert	0,011		0,60	
PFS (Monate/Median)	10,4	10,2	7,5	10,1
95 % KI	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-Wert	0,54		0,085	

Tab. 4.15 Klinischer Nutzen des Tests auf RAS-Mutationen: Wirksamkeit der Monotherapie mit Cetuximab versus Best Supportive Care bei austerapierten Patienten mit metastasiertem CRC in Abhängigkeit vom RAS-Mutationsstatus. Abkürzungen: BSC, *best supportive care* (optimale unterstützende Massnahmen); OS, *overall survival* (Gesamtüberlebenszeit); PFS, *progression-free survival* (progressionsfreie Überlebenszeit); KI, Konfidenzintervall. Quelle: *European Medicines Agency* (EMA 2009). Dokument *Summary of Product Characteristics* zu Erbitux (Cetuximab), «Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels», 29.06.2009

Studie	Population mit RAS-Wildtyp		Population mit RAS-Mutation	
	Cetuximab plus BSC (N = 117)	BSC (N = 113)	Cetuximab plus BSC (N = 81)	BSC (N = 83)
OS (Monate/Median)	9,5	4,8	4,5	4,6
95 % KI	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-Wert	<0,0001		0,9522	
PFS (Monate/Median)	3,7	1,9	1,8	1,8
95 % KI	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-Wert	<0,0001		0,9895	

behandlung in Kombination mit Standardchemotherapien (exemplarisch gezeigt für Cetuximab in Tab. 4.14) als auch als Monotherapie in chemotherapierefraktären Spätstadien (vgl. Tab. 4.15) belegen eindeutig den klinischen Nutzen der RAS-Testung. Diese frühen Befunde wurden seither in zahlreichen weiteren Studien bestätigt, für Cetuximab als Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX, FOLFIRI und FOLFOXIRI, für Panitumumab überwiegend in Kombination mit FOLFOX (vgl. Garcia-Foncillas et al. 2019).

Für die gezielten Anti-Angiogenese-Wirkstoffe (Bevacizumab, Ziv-aflibercept, Regorafenib, Ramucirumab; siehe Tab. 4.13) steht dagegen noch kein validierter prognostischer Biomarker zur Verfügung.

4.2.7.4 Gesundheitsökonomische Bewertung

Eine Vielzahl **gesundheitsökonomischer Analysen** galten eineseits dem hier ausgeklammerten Testen auf genetische Risikofaktoren, andererseits dem Kosten-Nutzen-Verhältnis der *Targeted Therapies*, was angesichts der klinischen Daten (siehe Tab. 4.14 und 4.15) vor allem auf die hohen Kosten der Therapie mit Cetuximab und Panitumumab verglichen mit den Kosten der Diagnostik (vgl. Tab. 4.16) nachvollziehbar ist.

Mindestens sechs internationale Analysen verschiedener Teststrategien zur Identifikation jener Patienten mit einem metastasierten CRC (mCRC), die Träger des RAS-Wild Type sind und daher von einer Anti-EGFR-Therapie profitieren können, überprüften alle die Kosteneffektivität der Testung in Kombination mit einer Therapie im Vergleich zu keiner Testung und keiner Therapie oder im Vergleich zu einer Anti-EGFR-Therapie aller mCRC-Patienten ohne vorherige Testung (vgl. Unim et al. 2020). Diese Evaluationen zeigen trotz heterogener Studiendesigns in grosser Übereinstimmung, dass aus der untersuchten Perspektive einer Krankenversicherung (bzw. der «Zahler» oder eines Gesund-

Tab. 4.16 Kostenvergleich RAS-Mutations-Tests und Anti-EGFR-Therapie. Daten für USA/ Kostenangaben in USD. Quelle: Graham et al. (2015)

Tagestherapiekosten (Anti-EGFR + Chemo)	Cetuximab:	341
	<i>plus FOLFIRI:</i>	10
	Panitumumab:	303
	<i>plus FOLFOX:</i>	11
Testkosten	RAS-Mutations-Test:	346

Tab. 4.17 Kosten KRAS/RAS-Mutations-Tests und Cetuximab-Therapie. Ausgewählte Schweizer Daten aus der Studie von Blank et al. (2011); aus der «Perspektive des Gesundheitssystems» (Jahre 2005/2010). (Spitalkosten umfassten kantonale und OKP-getragene Anteile)

Ressource	Ressourcenverbrauch	Kosten (CHF 2005/2010)
Cetuximab	706 mg pro Woche (Initialdosis)	7260 CHF (im ersten Monat)
	441 mg pro Woche (Erhaltungsdosis)	6312 CHF (in den Folgemonaten)
KRAS-/BRAF-Mutationsanalyse (Sanger-Sequenzierung)	1× pro Patient	591 CHF
Spitalaufenthalt	16,3 Tage pro Jahr	5397 CHF

heitssystemen) die vorherige Testung und anschliessende Therapie dem undifferenzierten Vorgehen einer Anti-EGFR-Therapie aller Patienten mit metastasiertem CRC auch aus ökonomischer Perspektive vorzuziehen ist.

Eine Schweizer Modellierung nur für Patienten im chemorefraktären Endstadium überprüfte die Kosteneffektivität verschiedener Teststrategien in Verbindung mit einer Cetuximab-Monotherapie oder *Best Supportive Care* und fand für diese Gruppe kombiniertes Testen auf KRAS und BRAF nach der konventionellen gesundheitsökonomischen Logik noch kosteneffektiv mit einer geschätzten inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation («ICER») von fast 94.000 CHF je zusätzlich gewonnenem QALY. Probabilistische und deterministische Sensitivitätsanalysen zeigten mit Blick auf die Kosten (vgl. Tab. 4.17), dass die Kosteneffektivität entscheidend von den Akquisitionskosten der Medikation, dagegen fast nicht von den Testkosten beeinflusst wurde (vgl. Blank et al. 2011).

Damit erweist sich die RAS-Mutations-Analyse – ähnlich der molekulargenetischen Tests bei Bronchialkarzinomen – gegenwärtig aus gesundheitsökonomischer Perspektive als ein primärer Werttreiber, während den Arzneimitteln innerhalb des Paradigmas der zielgerichteten Therapie des metastasierten CRC eher die Rolle eines (Wert- und) Kostentreibers zufällt. Angesichts der trotz aller erreichten Fortschritte insgesamt immer noch infausten Prognose der kolorektalen Karzinome im metastasierten Stadium IV besteht erheblicher Forschungsbedarf und korrespondierend eine grosse Forschungsintensität mit dem Ziel der Entwicklung effektiverer zielgerichteter und immunologischer Therapieansätze (siehe auch Kap. 5, «Zukunftspotenziale der Labormedizin», insbesondere Abschn. 5.3.2.2).

Eckdaten «Kolorektales Karzinom (CRC)»**a) Inzidenz/Neuerkrankungen**

Inzidenz Gesamt (absolut/relativ):	4501/10,50 % (NKRS 2020)
Inzidenz Männer (absolut/relativ):	2525/10,90 % (NKRS 2020)
Inzidenz Frauen (absolut/relativ):	1976/10,10 % (NKRS 2020)

b) Krankheitslast und Mortalität

DALYs Gesamt (absolut):	37.870 (WHO 2018)
DALYs Gesamt (relativ):	1,82 % (WHO 2018)
DALYs Anteil an Krebs (relativ):	9,87 % (WHO 2018)
Mortalität Gesamt (absolut/relativ):	1674/9,80 % (NKRS 2020)
Mortalität Männer (absolut/relativ):	921/9,80 % (NKRS 2020)
Mortalität Frauen (absolut/relativ):	753/9,80 % (NKRS 2020)

c) Kosten aus Perspektive der OKP

- i) CRC-verursachte direkte medizinische Kosten in der Schweiz werden mit bis zu 945 Mio. CHF (in 2011) angegeben (Wieser et al. 2014)
- ii) Mit den Produktivitätsausfällen belaufen sich die CRC zuschreibbaren Kosten in der Schweiz auf 251 Mio. EUR (in 2015), das entspricht direkten Kosten pro Fall von 2590 EUR und einer Kostenbelastung pro Einwohner von 11 € p.a. (Henderson et al. 2021b)

d) Kosten wesentlicher medizinischer/therapeutischer Massnahmen

Kosten pro CRC-Patient bewegen sich zwischen ca. 75.000 CHF im ersten Jahr nach Diagnosestellung, ca. 8500 CHF in den Folgejahren und ca. 146.000 CHF im letzten Behandlungsjahr (vgl. Wieser et al. 2014);

Exemplarisch ausgewählte Behandlungstherapien:

Panitumumab-Therapie + Chemo: 314 USD pro Tag (Graham et al. 2015)

Cetuximab-Therapie: 7260 CHF Initialdosis erster Monat/6312 CHF Erhaltungsdosis in Folgemonaten (Blank et al. 2011)

e) Kosten relevanter Labortests/-diagnostika

RAS-Mutationstest: 346 USD (vgl. Graham et al. 2015)

KRAS-/BRAF-Mutationsanalyse (Sanger-Sequenzierung):

591 CHF (vgl. Blank et al. 2011)

4.2.8 Mammakarzinom

Auch bei Brustkrebs stehen im frühen Stadium zunächst operative Verfahren im Vordergrund. Bei invasiver Pathologie dagegen haben sich bereits seit den 1970er-Jahren zielgerichtet wirksame Medikamente bewährt; Antiöstrogene wie Tamoxifen und Aromataseinhibitoren (die die Östrogenbiosynthese hemmen) für postmenopausale Frauen führen zu deutlich besseren Überlebenschancen, wenn die Malignome Hormonrezeptor-positiv («endokrin sensitiv») sind. Etwa zwei Drittel aller Mammakarzinome sind sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptor-positiv. Dann senkt eine adjuvante endokrine Therapie die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ rund 40 % und die Mortalität um zirka 30 %. Die Einführung von Trastuzumab als erstem monoklonalen Anti-HER2-Antikörper für die Therapie des fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinoms (in der Schweiz im Jahr 1999) markierte einen epochalen Durchbruch, denn erstmals wurde eine zielgerichtete Therapie gemeinsam mit einem diagnostischen Test («*Companion Diagnostic*») entwickelt und zugelassen.

4.2.8.1 Epidemiologie von Brustkrebs

In der Schweiz wie auch in den europäischen Nachbarländern ist das Mammakarzinom mit einer Inzidenz von etwa 6240 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste maligne Erkrankung der Frau.⁴ Mehr als 30 % aller Krebserkrankungen bei Schweizer Frauen sind auf das Mammakarzinom zurückzuführen (Datenquelle: NKRS 2020; Tab. 4.18). Das Lebenszeitrisko beläuft sich auf 12,7 % und ist damit im europäischen Vergleich gering, wobei Österreich, Deutschland und Norwegen noch geringere Inzidenzen aufweisen (vgl. Ferlay et al. 2018; Abb. 4.15).

Im Mittel erkranken die betroffenen Frauen im 64. Lebensjahr mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 85 % und einer 10-Jahres-Überlebensrate um 70 % (Datenquelle: Schweizerischer Krebsbericht 2015). Die altersstandardisierte Inzidenzrate (2012–2016) korrespondiert mit diesen Zahlen; in der Altersgruppe bis 54 Jahre liegt sie bei 57,2 und in der Gruppe über 55 Jahre bei 334,9 pro 100.000 Personenjahre. Nach dem Lungenkrebs hat das Mammakarzinom die höchste Mortalität mit ungefähr

Tab. 4.18 Epidemiologie des Mammakarzinoms (Schweiz). Jahreswerte; Durchschnitt der Jahre 2013 bis 2017. Quelle: NKRS (2020)

Brustkrebs	Männer	Frauen	Gesamt
Inzidenz, absolut	52	6239	6291
Inzidenz, relativ	0,2 %	31,7 %	14,7 %
Mortalität, absolut	0	1369	1369
Mortalität, relativ	0,1 %	17,9 %	8,1 %

⁴In der Schweiz erkranken pro Jahr (2016) nur etwa 50 männliche Personen an Brustkrebs. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind dabei mehr als drei Viertel der Männer bereits 60 Jahre oder älter (vgl. bei NICER 2020).

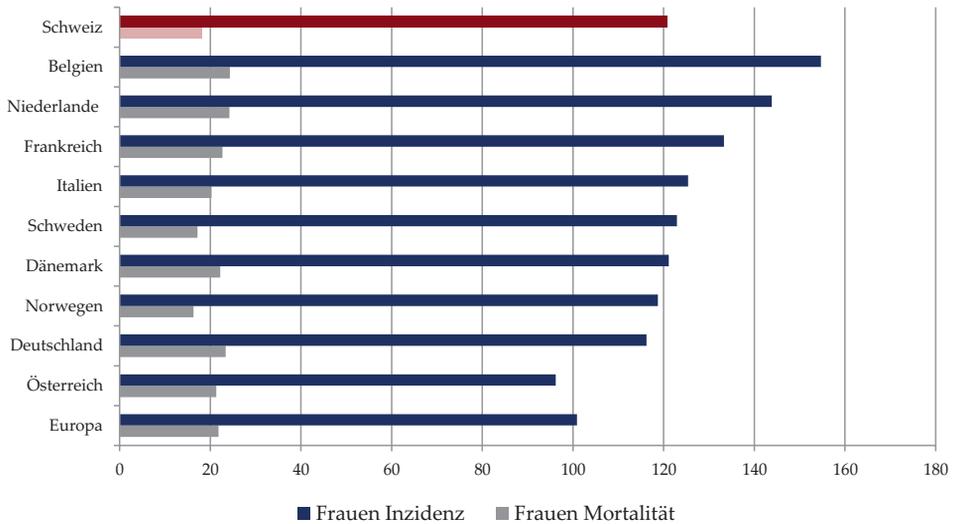


Abb. 4.15 Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität im europäischen Vergleich (nur Frauen). Eigene Darstellung in Anlehnung an Ferlay et al. (2018). *Inzidenz altersstandardisiert pro 100.000 Einwohner (2018); Mortalität altersstandardisiert pro 100.000 Einwohner (2018)*

1400 Toten jährlich. Damit sind etwa 18,1 % aller Krebstoten auf das Mammakarzinom zurückzuführen. Durchschnittlich sterben in der Schweiz folglich vier von 100 Frauen an Brustkrebs (Datenquelle: NICER 2020).

Die Prävalenz in der Schweiz ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen, was im Wesentlichen auf den demographischen Alterungsprozess der Bevölkerung zurückgeführt wird. Lebten im Jahr 2000 noch etwa 45.000 Frauen in der Schweiz mit einer Brustkrebsdiagnose, so waren es im Jahr 2010 schon 65.000 Personen. Prognosen liegen für die Jahre bis einschliesslich 2025 vor und sagen einen weiteren starken Anstieg voraus (Datenquelle: NICER 2020).

4.2.8.2 Kosten von Brustkrebs

Einer bereits mehrfach zitierten Studie von Polynomics (Olten), die im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit (BAG) erstellt wurde, lassen sich Schätzungen zu den Kosten des Mammakarzinoms in der Schweiz im Jahr 2011 entnehmen. Demzufolge betragen die jährlichen Gesamtkosten für die medizinische Behandlung von Brustkrebs etwa 422 Mio. CHF, wobei das letzte Behandlungsjahr wie bei anderen Krebsarten auch die höchsten Kosten verursacht – bei Patientinnen unter 65 Jahre durchschnittlich nahezu 95.000 CHF, bei älteren Patientinnen um 63.000 CHF (Wieser et al. 2014).

Indirekte Schlüsse zu den Anteilen der einzelnen Kostenarten lassen sich aus einer europäischen Studie ziehen, die zumindest für das Jahr 2009 sehr detaillierte Daten für die Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) bietet (Luengo-Ferrandez et al. 2013). Dieser Untersuchung lässt sich entnehmen, dass Brustkrebs EU-weit im Jahr 2009 gesell-

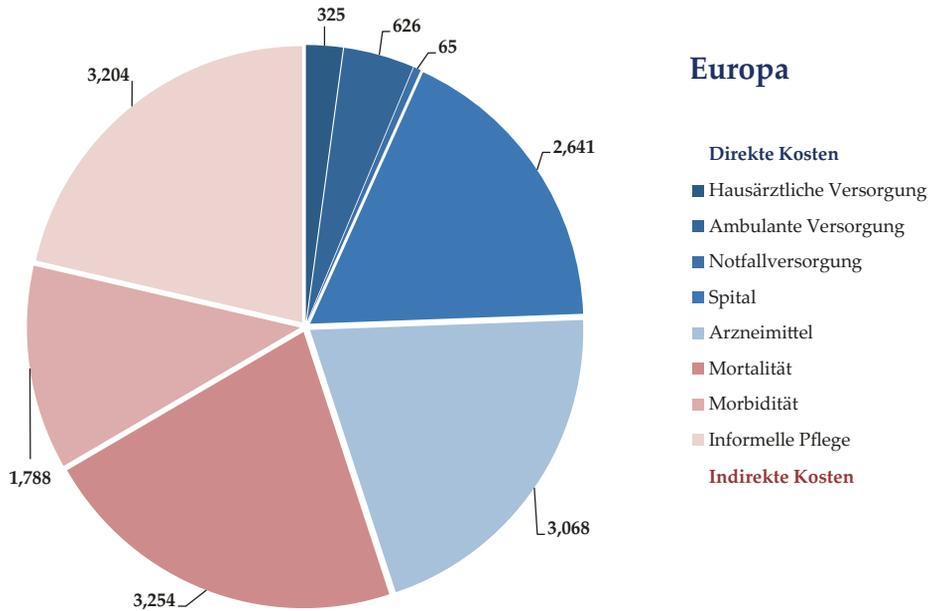


Abb. 4.16 Gesellschaftliche Kosten von Brustkrebs in Europa [in Mio. EUR (2009)]. Eigene Darstellung unter Verwendung von Daten aus der Studie von Luengo-Fernandez et al. (2013)

schaftliche Kosten in Höhe von 15 Mrd. EUR (12 % der gesamten ökonomischen Belastung aufgrund von Krebserkrankungen, letztere beziffert mit 126 Mrd. EUR) verursachte und damit nur von Lungenkrebserkrankungen (mit 19 Mrd. EUR) übertroffen und von Darmkrebserkrankungen (mit 13 Mrd. EUR) gefolgt wurde. Brustkrebserkrankungen verursachten nicht nur die höchsten direkten medizinischen Kosten aller Krebsarten, sondern auch die höchsten Arzneimittelkosten (Abb. 4.16).

4.2.8.3 Zielgerichtete Therapie des Mammakarzinoms

Wie schon bei den kolorektalen Karzinomen wird in der vorliegenden gekürzten Fassung der Arbeit zum «Nutzen der Labormedizin in der Schweiz» die Rolle von Keimbahnmutationen im Weiteren ausgeklammert. Stattdessen wird an dieser Stelle exemplarisch für das Nutzenpotenzial der Labormedizin die klinische Bedeutung und die Kosten/Nutzen-Relation der verfügbaren Tests auf (Über-) Expression des HER2-Rezeptors in den Blick genommen.

In der Diagnostik des Mammakarzinoms stehen zunächst die körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren (Mammografie, Ultraschall, gegebenenfalls Tomosynthese) im Vordergrund. Kann ein Malignom nicht sicher ausgeschlossen werden, so ist in der Regel eine interventionelle Abklärung mittels Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie oder ausnahmsweise auch durch offene Exzisionsbiopsie angezeigt (AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021).

Alle invasiven Karzinome sollen gemäss der WHO-Empfehlungen (vgl. Lakhani 2012) histologisch klassifiziert werden. Beim invasiven Mammakarzinom gehören die immunhistochemische Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status sowie die

entweder immunhistochemisch oder (vorzugsweise) mittels *In-situ*-Hybridisierung bestimmte HER2-Genamplifikation immer zur Primärdiagnostik. Darüber hinaus kann mittels immunhistochemischem Nachweis von Ki-67 die Proliferationsrate bestimmt werden. Für die Verlässlichkeit dieser Bestimmungen sind aufwendige Massnahmen der internen und externen Qualitätssicherung unabdingbar (vgl. dazu auch die AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021).

HER2/neu (auch ErbB2) ist transmembraner Rezeptor ähnlich dem EGFR, welches durch das gleichnamige Gen kodiert wird. In rund 20 % der Mammakarzinome liegt eine Überexpression des Rezeptors vor (vgl. Wörmann et al. 2018). Bei Aktivierung des Rezeptors erhält die Zelle das Signal zur Teilung; wird das Signal dauerhaft getriggert, führt das zu einem unkontrollierten Zellwachstum.

Das Ergebnis der immunhistochemischen Untersuchung erlaubt dann eine Zuordnung zu den verschiedenen molekularen Subtypen, die sich in ihrem klinischen Verlauf und in ihrem Therapieansprechen erheblich voneinander unterscheiden (vgl. Cheang et al. 2009; Coates et al. 2015; EBCTCG 2005; Goldhirsch et al. 2011; Prat et al. 2013). Für die direkte molekularbiologische Zuordnung stehen Genexpressionstests zur Verfügung (vgl. hierzu bei Parker et al. 2009), alternativ kann eine Klassifikation auf der Basis des immunhistochemisch informierten Algorithmus nach dem Konsensus von St. Gallen erfolgen (vgl. Goldhirsch et al. 2011, 2013). Die individuellen Therapieempfehlungen orientieren sich dann an diesem vereinfachten biologischen Modell (vgl. AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021; Coates et al. 2015; Goldhirsch et al. 2013; Tab. 4.19).

Die Wahl des therapeutischen Vorgehens ist eine Einzelfallentscheidung, die in Tumorkonferenzen vorbereitet und mit den betroffenen Patientinnen besprochen wird. Die prinzipiellen therapeutischen Optionen sind ein chirurgisches, medikamentöses und strahlentherapeutisches Vorgehen. Operativ wird zwischen brusterhaltender und radikaler Mastektomie unterschieden, in Kombination mit einer möglichen Lymphektomie. Den meisten Patientinnen wird adjuvant eine Bestrahlung empfohlen.

Medikamentös wird die traditionelle Chemotherapie als adjuvante oder als neoadjuvante Therapie zum *Downstaging* (das heisst zur präoperativen Verkleinerung der Tumormasse), oder auch als palliative Therapie eingesetzt. Zur Anwendung kommen dabei 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Adriamycin, Epirubicin oder Docetaxel.

Bei «endokrin sensitiven» Tumoren mit positivem Hormonrezeptorstatus (Östrogen und/oder Progesteron) soll eine Hormontherapie durchgeführt werden. Auswertungen unter anderem der amerikanischen Datenbank «*Surveillance, Epidemiology and End Results*» (SEER) zufolge sind bei etwa zwei Drittel der behandelten Patientinnen die Tumore «doppelt positiv», was mit unterdurchschnittlicher Aggressivität der Krebserkrankung einhergeht (Li et al. 2020). Das Mittel der Wahl ist hierbei Tamoxifen, ein selektiver-Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM), der eine kompetitive Hemmung von Östrogenrezeptoren und eine Stimulation von Progesteronrezeptoren bewirkt. Tamoxifen wird überwiegend für die adjuvante Therapie nach Primärbehandlung und beim metastasierenden Mammakarzinom eingesetzt; für postmenopausale Frauen kommt eine endokrine Therapie mit Aromataseinhibitoren hinzu (zum Beispiel Anastrozol oder Letrozol), die die körpereigene Östrogen-

Tab. 4.19 Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Surrogatparameter. Eigene Darstellung, angelehnt an den Konsensus von St. Gallen (vgl. EBCTCG 2005; Goldhirsch et al. 2011; Coates et al. 2015). Abkürzungen: ER, Östrogenrezeptor; HER2, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*; PgR, Progesteronrezeptor; «triple-negativ» sind Karzinome, die weder Hormonrezeptoren noch HER2-Rezeptoren aufweisen; Antigen Ki67 ist ein Protein, das für die Markierung von sich teilenden menschlichen Zellen genutzt werden kann

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition (Approximation mit Surrogatparametern)	Anmerkungen
Luminal A		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR positiv • HER 2 negativ • Ki67 niedrig 	«luminal A-like»
Luminal B	HER 2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER positiv und eines der folgenden _ Kriterien: • PgR negativ • Ki67 hoch 	«luminal-B-like» HER 2 negativ
	HER 2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> • ER positiv • HER 2 überexprimiert oder _ amplifiziert • Ki67 niedrig oder hoch 	«luminal-B-like» HER 2 positiv
HER-2 enriched		<ul style="list-style-type: none"> • HER 2 überexprimiert oder _ amplifiziert • ER und PgR negativ 	
Basal like		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR negativ • HER 2 negativ 	weitgehende Überlappung mit dem triple (drei-fach) negativen Karzinom

synthese hemmen. Adjuvante Therapien mit Tamoxifen und Aromataseinhibitoren verringern bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven um rund 40 % und die Mortalität um rund 30 %, das heisst, sie verbessern das Langzeitüberleben deutlich (vgl. AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021).

Im Unterschied zur traditionellen Chemotherapie, die sich schnell teilende Zellen angreift, stellt Tamoxifen somit eine zielgerichtete Therapie dar. Tatsächlich handelt es sich bei Tamoxifen um die erste medikamentöse «*Targeted Therapy*», auch wenn zum Zeitpunkt der Entwicklung in den 1970er-Jahren der Begriff noch nicht in Gebrauch war. Ihr zeitlich voraus ging die Vornahme von chirurgischen Overektomien zur Therapie der Brustkrebserkrankung – seit 1896 durch den englischen Arzt Sir George Beatson. Erst die Entdeckung des Östrogenrezeptors durch Elwood Jensen in 1958 lieferte die Erklärung des Wirkmechanismus, welche den Weg für die Entwicklung von antiöstrogen wirksamen Substanzen ebnete. Im Jahr 1976 folgte dann auf der Basis einer retrospektiven Analyse einer Phase-II-Studie von Tamoxifen bei 74 Patientinnen mit metastasierten Adenokarzinomen der Brust die Beobachtung einer «hochgradigen Korrelation zwischen dem Ansprechen der Tumore und einem positiven Östrogenrezeptor-Status»⁵ durch H.J. Lerner und Kollegen (1976).

⁵ Im Original: «A high degree of correlation between response and positive estrogen-receptor assay suggests the value of the test as a means to select patients for tamoxifen treatment.» H.J. Lerner et al. (1976), S. 1431.

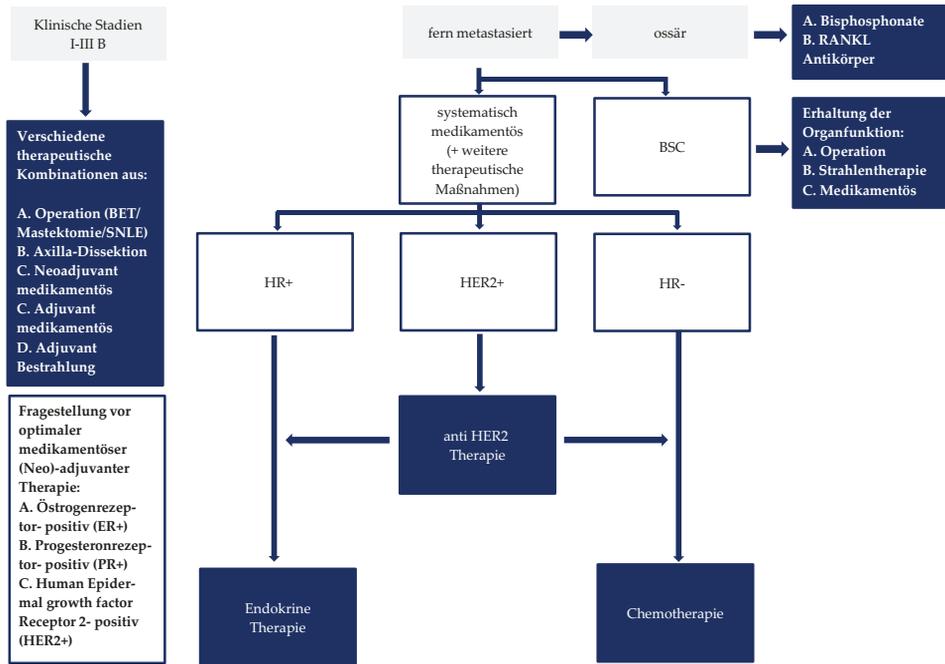


Abb. 4.17 Therapie des Mammakarzinoms: Vereinfachter Algorithmus. Eigene Darstellung, angelehnt an die SGMO-Leitlinie «Mammakarzinom der Frau» (vgl. Wörmann et al. 2018). Abkürzungen: BET, brusterhaltende Tumorchirurgie; BSC, *best supportive care*; ER+, *estrogen-receptor positive*; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; PR+, *progesterone receptor positive*; RANKL, *receptor activator of NF- κ B ligand*; SNLE, *sentinel lymph node excision*

Als dritte Modalität der medikamentösen Therapie stehen Antikörper zur Verfügung. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]) wurde im September 1998 in den Vereinigten Staaten und im August 2000 in der Europäischen Union zunächst für die Therapie des fortgeschrittenen (metastasierten) Mammakarzinoms zugelassen auf der Basis einer um knapp fünf Monate verlängerten Überlebenszeit (25,1 versus 20,3 Monate; vgl. Hudis 2007). Trastuzumab bindet an den epidermalen Wachstumsfaktor HER2/neu; die Anwendung beschränkt sich auf Patientinnen mit histologisch gesicherter Überexpression von HER2/neu (vgl. hierzu bei Li et al. 2020). Heute wird Trastuzumab (Schweizer Erstzulassung durch Swissmedic in 1999) allein oder in Kombination mit Pertuzumab (Zulassung durch Swissmedic in 2012) oder in Kombination mit Chemotherapie über alle Stadien des HER2-positiven Mammakarzinoms hinweg als Therapiestandard eingesetzt (vgl. Abb. 4.17).

Mit der Swissmedic-Zulassung von 2013 wurde darüber hinaus mit Ado-Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat («*Antibody-Drug Conjugate*», ADC), Kombination aus monoklonalem Antikörper und Mitosehemmstoff, in die Therapie eingeführt. Das neuartige Wirkprinzip vereint die Mechanismen eines Antikörpers mit denen eines Zytostatikums. Der Antikörper leitet den Mitosehemmstoff direkt zum Ziel und schleust ihn anschliessend auch direkt in die Zielzelle ein, mit der Folge,

dass systemische Nebenwirkungen reduziert werden können. Zudem stimuliert der Antikörper über sein Fc-Fragment die körpereigene Abwehr gegen die markierten Zielzellen.

Abb. 4.17 zeigt vereinfacht den heutigen Therapiepfad der Mammakarzinom-Behandlung. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Auswahl des geeigneten Therapiepfads stets auch den Einschluss weiterer Informationen voraussetzt, darunter

- prognostisch: Tumorgröße, Lymphknotenstatus, histologischer Grad, Gefäßinfiltration;
- prädiktiv und prognostisch: Hormonrezeptorstatus, HER2/neu Status, molekularer Subtyp;
- weitere Aspekte: Gen-Signatur, Proliferation (Ki67), Urokinase-Type (uPA/PAI-1; vgl. hierzu bei AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021).

Über alle Tumorstadien hinweg bedeutet dies, dass bei adjuvanter wie auch bei palliativer medikamentöser Therapie immer eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden muss (vgl. Wöckel und Stüber 2019). Die gewonnenen Erkenntnisse werden zur gezielten Auswahl der bestgeeigneten «*Targeted Therapeutics*» verwendet. Die in Tab. 4.20 zusammengefassten Studien belegen das verlängerte progressionsfreie Überleben (PFÜ) im fortgeschrittenen Krankheitsstadium durch neue *Targeted Therapeutics*. Sie verdeutlichen den durchgängig gegebenen Zusatznutzen für die Patientinnen (nicht nur, wie in der tabellarischen Übersicht zusammengestellt, auf das PFÜ bezogen) durch die neuen Optionen auf gezielte Therapien.

Trastuzumab markiert einen Meilenstein, denn seine Entwicklung bedeutete nicht nur den Durchbruch des Konzepts der *Targeted Therapies* und damit auch der *Companion Diagnostics*, sondern zugleich ein neues Paradigma für die gemeinsame Entwicklung («*Co-Development*») von Diagnostika und Therapeutika. Experimentelle Studien hatten in den 1980er-Jahren gezeigt, dass virale Onkogene Mutanten von normalen Proteinen sein können, die eine kritische Rolle in den Signalwegen von Wachstumsfaktoren

Tab. 4.20 Gezielt wirksame Medikamente beim Mammakarzinom: Progressionsfreie Überlebenszeit im fortgeschrittenen Stadium. Eigene Darstellung: Übersicht ausgewählter Studien. Abkürzungen: CMF, Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil; EGFR, *epidermal growth factor receptor*; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; PFÜ, progressionsfreier Überlebenszeitraum; HR, *Hazard Ratio*

Form	Kontrolle	Neue Therapie	PFÜ (HR) in Monaten	Studie
HER2	Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel	6,1 vs. 11,7	Marty et al. 2005
EGFR/HER2	Capecitabine	Lapatinib + Capecitabine	4,4 vs. 8,4	Geyer et al. 2006
HER2	Doxorubicin + Paclitaxel + CMF	Doxorubicin + Paclitaxel + CMF + Trastuzumab	43 vs. 58	Gianni et al. 2014
HER2	Lapatinib	Lapatinib + Trastuzumab	1,9 vs. 2,6 (0,74)	Blackwell et al. 2012
HER2	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	12,4 vs. 18,5	Baselga et al. 2012

spielen. Weitere Forschung wies nach, dass ein EGFR (*epidermal growth factor receptor*)-ähnliches Protein bei experimentell induzierten Neuroblastomen in Ratten eine Rolle spielt; es bekam wegen dieser Ähnlichkeit den Namen «*human EGF receptor 2*» oder kurz «HER2».

Einen Durchbruch markierte 1987 die Entdeckung von Dennis J. Slamon an der *University of California at Los Angeles* (UCLA), dass eine Amplifikation des HER2-Gens nicht nur bei bis zu 30 % aller Mammakarzinome vorliegt, sondern mit einer erheblich schlechteren klinischen Prognose assoziiert ist (Slamon et al. 1987). Diese Entdeckung gelang, weil Slamons Forschungsgruppe nicht mit Zelllinien, sondern mit primären Tumormustern aus einer Datenbank von William McGuire an der *University of Texas* in San Antonio arbeitete, für die sowohl *Baseline*- als auch longitudinale klinische Daten verfügbar waren. HER2 als an der Zelloberfläche liegender Rezeptor konnte mit Antikörpern attackiert werden, was bei *Genentech* in South San Francisco zur gezielten Suche nach selektiv gegen HER2 versus EGFR wirkenden monoklonalen Antikörpern führte, die spezifisch das Wachstum von humanen Brustkrebszelllinien mit HER2-Amplifikation hemmten (vgl. Hudziak et al. 1989). Die ersten murinen Versionen des selektierten Antikörpers «4D5» waren hochgradig immunogen, weshalb eine humanisierte Version von «4D5» entwickelt und 1992 in die klinische Erprobung genommen wurde (Carter et al. 1992).

Mitentscheidend für den Erfolg des klinischen Entwicklungsprogramms war die parallele Entwicklung eines immunhistochemischen (IHC) Tests zum Nachweis der HER2-Überexpression, mit dessen Hilfe Patientinnen mit HER2-positiven Karzinomen selektiv in Studien inkludiert wurden – eine heute als «*Enrichment Study Design*» (das heisst, bevorzugter oder alleiniger Einschluss Biomarker-positiver Patienten in eine klinische Studie) anerkannte Entwicklungsstrategie (vgl. FDA 2019). Ohne *Enrichment* wäre das Phase-III-Programm von *Genentech* (Slamon et al. 2001) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gescheitert (vgl. Sawyers 2019; siehe hierzu auch Hortobagyi 2004; Simon und Maitournam 2004). Unbeschadet der Herausforderungen hinsichtlich Reproduzierbarkeit, Festlegung optimaler *Cut-Offs* und Validierung des Tests ist evident, dass eine erfolgreiche klinische Forschung von *Targeted Therapies* stark auf die Verfügbarkeit prädiktiv aussagekräftiger Biomarker angewiesen ist.

Bis zur Einführung von Antikörpern gegen HER2 in die Therapie des Mammakarzinoms hatten Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren eine besonders schlechte Prognose. Diese Situation hat sich seit 1999 deutlich zum Besseren gewendet. Einen weiteren Meilenstein für Brustkrebspatientinnen bedeutete die Indikationsausweitung auf die adjuvante Behandlung von Frühstadien seit 2006, nachdem die ersten Ergebnisse der «HERA»-Studie (Piccart-Gebhardt et al. 2005) sowie weiterer Studienarbeiten (Romond et al. 2005; Hudis 2007) erschienen und eine Reduktion des Progressionsrisikos um die Hälfte und der Mortalität um ein Drittel zeigten. Mittlerweile liegen für die adjuvante Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie versus Chemotherapie allein *Follow Up*-Daten aus der HERA-Studie über eine Beobachtungszeit von 11 Jahren im Median vor (vgl. Cameron et al. 2017). Zusammen mit fünf weiteren randomisierten klinischen Vergleichsstudien versus Chemotherapie allein mit *Follow Up*-Perioden von 3,9 bis 9,2

Tab. 4.21 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms (Stadien I – IIIa) mit Trastuzumab plus Chemotherapie versus Chemotherapie allein. Eigene Darstellung; Datenquelle: Systematischer Review und Meta-Analyse von Genuino et al. (2019) Gepoolte Daten aus sechs randomisierten klinischen Studien mit einer medianen *Follow Up*-Periode von 3,9 bis 11 Jahren. Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; HR, *Hazard Ratio*

Therapie		Mortalität	Rezidive
Trastuzumab plus Chemotherapie (n = 5355)	absolut	736	1271
	relativ	11,9 %	21,6 %
	95 % KI	8,5 %–15,5 %	16,6 %–26,5 %
Chemotherapie (n = 5280)	absolut	1023	1676
	relativ	16,7 %	29,4 %
	95 % KI	11,4 %–22 %	24,6 %–34,2 %
Pooled HR		0,67	0,65
	95 % KI	0,61–0,73	0,55–0,75
		p < 0,001	p < 0,001

Jahren im Median darf eine Reduktion des Progressionsrisikos in einer Grössenordnung um 35 % und des Mortalitätsrisikos um 33 % als gesichert gelten (vgl. Genuino et al. 2019; siehe Tab. 4.21).

Trastuzumab zeigt aber auch, dass selbst zielgerichtete Therapien nicht frei von Problemen sind. Neben hohen Kosten stehen hier Kardiotoxizität und Resistenzentwicklung im Vordergrund. Veröffentlichte gesundheitsökonomische Studien (vgl. Diaby et al. 2015; Garrison et al. 2007; Liberato et al. 2007; Seferina et al. 2017) attestieren trotz Bedenken ob des hohen Preises der adjuvanten Anwendung von Trastuzumab bei Adoption eines hinreichend langen Zeithorizonts mehrheitlich eine gute bis akzeptable Kosteneffektivität (auch in der Schweiz; vgl. hierzu bei Marti 2006 und Dedes et al. 2007); zudem dürfte sich die Kostensituation mit Verfügbarkeit eines *Biosimilars* in der Schweiz seit 2019 etwas entspannen (vgl. hierzu bei Kobler et al. 2020). Die Begrenzung kardiotoxischer Nebenwirkungen und die beste Strategie zum Umgang mit intrinsischen und erworbenen Resistenzen sind Gegenstand intensiver Forschung (siehe auch Kap. 5, «Zukunftspotenziale der Labormedizin»; dort unter anderen die Abschn. 5.1.5 und 5.2.5).

4.2.8.4 Gesundheitsökonomische Bewertung

Die Zahl der publizierten **gesundheitsökonomischer Analysen** der unterschiedlichen Therapieansätze bei Brustkrebs ist kaum noch überschaubar und bot bereits Anlass, «Reviews von Reviews» zu erstellen (vgl. unter anderem bei Garrison et al. 2007; Liberato et al. 2007; Diaby et al. 2015; Seferina et al. 2017).

HER2-positive Patientinnen betreffend galten sie überwiegend der Evaluation von therapeutischen Strategien mit Trastuzumab oder Lapatinib, immer unter Einbezug der initial notwendigen HER2-Testung. Exemplarisch und ohne Versuch der Vollständigkeit gibt Tab. 4.22 eine Auflistung typischer in der Literatur zu findender Kosteneffektivitätsrelationen («ICERs») je gewonnenes *Quality-Adjusted Life Year* (QALY) in der adjuvanten Behandlungssituation.

Tab. 4.22 Kosteneffektivität der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab. Eigene Darstellung; Übersicht ausgewählter Studien. Abkürzungen: EUR, Euro; GB, Grossbritannien; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; ICER, *incremental cost effectiveness ratio*; IT, Italien; QALY, *quality-adjusted life year*; NOR, Norwegen; SWE, Schweden; US, USA

Land	Vergleich	Neue Therapie	ICER/QALY	Studie
US	Adjuvant Chemotherapie	Adjuvant Chemotherapie + adjuvant Trastuzumab	32.100 EUR	Kurian et al. 2007
IT	Adjuvant Chemotherapie	Adjuvant Chemotherapie + adjuvant Trastuzumab	15.200 EUR	Liberato et al. 2007
NOR	Adjuvant Chemotherapie	Adjuvant Chemotherapie + adjuvant Trastuzumab	19.000 EUR	Kunnskapsenteret 2006
GB	Adjuvant Chemotherapie	Adjuvant Chemotherapie + adjuvant Trastuzumab	26.300 EUR	NICE 2006
SWE	Adjuvant Chemotherapie	Adjuvant Chemotherapie + adjuvant Trastuzumab	36.000 EUR– 41.500 EUR	Lidgren et al. 2008

Die **Frage nach der optimalen Teststrategie** unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten blieb demgegenüber lange unbearbeitet. Die gebräuchlichen HER2-Statusbestimmungen bestehen in Tests, die an durch eine Biopsie gewonnenem Tumormaterial durchgeführt werden und entweder auf einer immunhistochemischen Analyse (IHC) oder einem Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung (FISH)-Test beruhen. – Auf die diagnostischen Möglichkeiten, die «*Liquid Biopsies*» (Flüssigbiopsien) versprechen, wird im Kap. 5, «Zukunftspotenziale der Labormedizin», Abschn. 5.4.2, eingegangen werden. –

Der häufig verwendete IHC-Test ist kostengünstiger als eine FISH-Analyse (vgl. Tab. 4.23 und 4.25). Beim IHC-Test wird durch Färbung der HER2-Rezeptorproteine auf eine Überexpression an den Tumorzellen geschlossen. Ein primärer Antikörper bindet an humanes HER2-Rezeptorprotein und beispielsweise mittels einem Schnellfärbekit («Hercep^R-Test» von Dako, gemeinsam mit Genentech entwickelt) sichtbar gemacht, indem mit Hilfe eines mit Meerrettichperoxidase (HRP-Enzym) gekoppelten sekundären Antikörpers und Zugabe eines Chromogensubstrats, Diaminobenzidin (DAB), ein gefärbtes Reaktionsprodukt erzeugt wird. Mikroskopische Auswertung führt zu einem Scoring von 0/1+ (schwache oder sehr schwache Färbung, negativer HER2-Status), 2+ (unklares Resultat, woraufhin eine Abklärung mittels FISH-Testung folgt) oder 3+ (starke Zellfärbung, Status «HER2-positiv»).

Der FISH-Test dient dem Nachweis einer Genamplifikation, indem DNA im Zellkern mittels einer spezifischen, meist auf mit Fluoreszenzfarbstoffen markierten Sonden basierenden, Färbetechnik sichtbar gemacht wird. Der Grenzwert für ein ISH-positives Testergebnis wurde im Zeitverlauf mehrfach angepasst und entspricht heute wieder den Kriterien, die schon in den Zulassungsstudien für die Anti-HER2-Therapie angewendet wurden (vgl. AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021; Pollack 2018).

Wie auch bei der Bestimmung des Hormonrezeptor-Status und des Ki-67-Proliferationsindex besteht eine besondere Herausforderung in der Qualitätssicherung der HER2-Tests. Das reicht von der Präanalytik (von Probengewinnung bis Gewebefixation) bis zu den Evaluationsmethoden, nachdem die Ergebnisse immunhistochemischer Untersuchun-

Tab. 4.23 Kostenvergleich HER2-Tests und Anti-HER2-Antikörper-Therapie. Aktuelle Daten für die Schweiz. Quellen: Kobler et al. (2020); BAG Analysenliste (2021); Carl und Vokinger (2021) [Alle Kostenangaben in CHF]

Therapiekosten (Anti-HER2)	Trastuzumab (Biologika):	
	Herceptin (Dosierung 440 mg):	2095
	Tagestherapiekosten Herceptin:	180
	Trastuzumab (Biosimilars):	
	Kanjinti/Trazimera/Ogivri (Dosierung 440 mg):	1587
	Lapatinib (Dosierung 250 mg):	1394
Testkosten (HER2)	Gewebebiopsie:	305
	FISH-Test:	350
	IHC-Test:	135

gen von der Wahl des Antikörpers, des Färbeprotokolls und dem Auswerteschema beeinflusst werden. Die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmungen lässt sich mit standardisierten Testkits besser gewährleisten, so dass deren Verwendung in aktuellen Leitlinien empfohlen wird (vgl. AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021; siehe hierzu auch Wolff et al. 2007, 2013, 2018).

Eine Studie aus Schweden setzte sich mit den ökonomischen Konsequenzen einer HER2-Testung mittels FISH- oder IHC-Technik und anschliessender einjähriger Trastuzumab-Therapie nach Chemotherapie im Vergleich zur Standard-Chemotherapie ohne Testung auseinander. Beide HER2-Testmethoden übertrafen die Standard-Chemotherapie ohne Testung und blieben unter einem Schwellenwert für die Kosteneffektivität, welchen die Autoren bei umgerechnet etwa 70.000 EUR annahmen. Für IHC-Tests wurde eine inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation («ICER») von 36.000 EUR je zusätzlich gewonnenem QALY angegeben. Ein weiterer Vergleich zwischen der IHC- und der FISH-Methode ergab eine ICER von 41.500 EUR/QALY, was für die Kosteneffektivität einer HER2-Bestimmung mittels FISH spricht (Lidgren et al. 2008).

Eine aufschlussreiche gesundheitsökonomische Analyse unterschiedlicher HER2-Teststrategien im adjuvanten Setting bietet eine Schweizer Studie aus dem Jahr 2010 (Blank et al. 2010). Sie verglich die verbreitete sequenzielle Teststrategie, mit einem IHC-HER2-Expressionstest zu beginnen und nur bei einem unsicheren Befund (Score 2+) eine FISH-Amplifikations-Testung anzuschliessen, mit alleinigem IHC- oder alleinigem FISH-Test und mit der parallelen Durchführung beider Testverfahren. Als Referenzstrategien für die vollständige Analyse dienten der hypothetische Verzicht auf Tests und die Anti-HER2-Therapie aller Patienten oder kein Test und keine Anti-HER2-Therapie.

Die die zugrunde gelegte Genauigkeit der untersuchten Teststrategien zeigt Tab. 4.24.

Unter Annahme der in Tab. 4.25 auszugsweise zusammengefassten Kosten aus der Perspektive des Schweizer Gesundheitssystems (OKP und kantonale Kostenträger) erwies sich eine auf FISH-Tests alleine basierte Teststrategie als am kosteneffektivsten mit einer ICER von 12.245 € (oder zum Wechselkurs von 2009) 18.368 CHF je zusätzlich gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY) verglichen mit der Referenzstrategie

«kein HER2-Test und keine Anti-HER2-Therapie», bei allerdings nur schwacher Dominanz (technisch «*extended dominance*») über die sequenzielle Teststrategie «zuerst IHC-Test, gefolgt von FISH-Test bei unklarem Befund».

Beide Ansätze erweisen sich gegenüber der parallelen Testung als deutlich kosteneffektiver und die zweite Referenzstrategie «alle Patientinnen behandeln ohne HER2-Testung» erwies sich auch aus gesundheitsökonomischer Sicht als inakzeptabel. Da die aktuellen Kosten für FISH-Tests aktuell (vgl. Tab. 4.23) deutlich niedriger sind als in der Studie für das Jahr 2010 noch angenommen (Tab. 4.25), erscheint die Annahme einer mittlerweile noch besseren Kosteneffektivität durchaus begründet.

Zusammenfassend lässt sich damit konstatieren, dass HER2-Tests nicht nur eine entscheidende Voraussetzung für den medizinisch sinnvollen Einsatz von Anti-HER2-Therapien beim Mammakarzinom sowohl im adjuvanten Setting als auch im metastasierten Spätstadium sind. Sie ermöglichen eine zielgerichtete Behandlung mit eindrucksvollen Gewinnen an Lebensqualität und Lebenszeit für die betroffenen Patientinnen, helfen nebenwirkungsträchtige und kostenintensive Überbehandlungen zu vermeiden und zeichnen sich dabei durchweg durch ein sehr gutes Kosten/Nutzen-Verhältnis aus.

Tab. 4.24 Sensitivität und Spezifität von HER2-Teststrategien. Datenquelle: Blank et al. (2010); unter ergänzender Berücksichtigung von Press et al. (2005); Dendukuri et al. (2007); Schink (2007)

Teststrategie	Test	Cut-off	Sensitivität	Spezifität
Alle	IHC	2+ und 3+	0,91 (0,88–0,94)	0,75 (0,72–0,77)
Alle	FISH	≥ 2,0	0,98 (0,87–1,0)	0,9 (0,82–0,95)
Alle (parallel)	IHC + FISH parallel	2+ und 3+ ≥ 2,0	0,9982 (0,9844–1,0)	0,675 (0,5904–0,7515)
Alle (sequentiell)	IHC oder IHC 2+ plus FISH	3+ ≥ 2,0	0,905 (0,893–0,933)	0,987 (0,976–0,992)

Tab. 4.25 Kosten HER2-Tests im Kontext adjuvanter Trastuzumab-Therapie. Ausgewählte Schweizer Daten aus der Studie von Blank et al. (2010); aus der «Perspektive des Gesundheitssystems» (Jahre 2005/2010). (Spitalkosten umfassten kantonale und OKP-getragene Anteile)

Ressource	Ressourcenverbrauch	Kosten (2005/2010)
Trastuzumab	Pro Jahr inkl. Infusionen und Echokardiografien	63.882 CHF
Endokrine Therapie	Pro Jahr	3350 CHF
HER2 IHC-Test	1× pro Patientin	80 CHF
HER2 FISH-Test	2 Proben pro Patientin	1029 CHF
Chirurgie	Pro Jahr	1913 CHF bis 4167 CHF
Anaesthesie	Pro Jahr	810 CHF
Strahlentherapie	Pro Jahr	7030 CHF bis 12.700 CHF
Spitalkosten	7,6 Tage pro Patientin	3422 CHF

Auf die weiteren Chancen, welche die moderne labormedizinische Diagnostik beim Mammakarzinom in medizinischer Forschung und klinischer Versorgung bietet, wird im Kap. 5, «Zukunftspotenziale der Labormedizin», speziell Abschn. 5.3.2.3, eingegangen werden. Das günstige Verhältnis von Kosten zu Ergebnisbeitrag weist die Labordiagnostik – wie bereits anhand der Beispiele Lungen- und Darmkrebs diskutiert – als eindeutigen Werttreiber aus. Damit erfüllen die vorstehend beschriebenen Testverfahren sämtliche Nutzenkriterien nach Fryback und Thornbury (1991).

Eckdaten «Mammakarzinom»

a) *Inzidenz/Neuerkrankungen*

Inzidenz Gesamt (absolut/relativ):	6291/14,70 % (NKRS 2020)
Inzidenz Männer (absolut/relativ):	52/00,20 % (NKRS 2020)
Inzidenz Frauen (absolut/relativ):	6239/31,70 % (NKRS 2020)

b) *Krankheitslast und Mortalität*

DALYs Gesamt (absolut):	35.258 (WHO 2018)
DALYs Gesamt (relativ):	1,70 % (WHO 2018)
DALYs Anteil an Krebs (relativ):	9,19 % (WHO 2018)
Mortalität Gesamt (absolut/relativ):	1369/8,10 % (NKRS 2020)
Mortalität Männer (absolut/relativ):	0/0,00 % (NKRS 2020)
Mortalität Frauen (absolut/relativ):	1369/17,90 % (NKRS 2020)

c) *Kosten aus Perspektive der OKP*

Die jährlichen Gesamtkosten für die medizinische Behandlung von Brustkrebs betragen etwa 422 Mio. CHF (vgl. Wieser et al. 2014)

d) *Kosten wesentlicher medizinischer/therapeutischer Massnahmen*

Im letzten Behandlungsjahr verursacht Brustkrebs die höchsten Kosten – bei Patientinnen unter 65 Jahre durchschnittlich etwa 95.000 CHF, bei älteren Patientinnen zirka 63.000 CHF (Wieser et al. 2014);

Behandlungskosten mit **HER2-Antikörper-Therapie:**

Trastuzumab Herceptin (/Tag): 180 CHF (vgl. Carl und Vokinger 2021);

Trastuzumab (Dosierung): Herceptin (440 mg): 2095 CHF, alternativ Biosimilars (440 mg): 1587 CHF, plus Lapatinib (250 mg): 1394 CHF (vgl. Kobler et al. 2020);

Adjuvante Trastuzumab-Therapie (/Jahr): 63.882 CHF (Blank et al. 2010)

e) *Kosten relevanter Labortests/-diagnostika*

HER2:	Gewebebiopsie:	305 CHF (Analysenliste, 2021)
	FISH-Test:	350 CHF (Analysenliste, 2021)
	IHC-Test:	135 CHF (Analysenliste, 2021)

HER2 (bei adjuvanter Trastuzumab-Therapie):

FISH-Test (2 Proben):	1029 CHF (Blank et al. 2010)
IHC-Test (1 Probe):	80 CHF (Blank et al. 2010)

4.3 Muskuloskelettale Erkrankungen

Muskuloskelettale oder «rheumatische» Erkrankungen gehen – nach bösartigen Tumoren – mit der zweithöchsten Krankheitslast («*Burden of Disease*») aller Krankheitsarten und mehr als 15 % der gesamten krankheitsbedingten Verluste an Lebenszeit und (mehr noch) -qualität in der Schweiz einher. Direkte Kosten aus Sicht der OKP und indirekte Kosten aufgrund von verlorener Arbeitsproduktivität addieren sich auf mehr als 20 Mrd. CHF im Jahr und machen muskuloskelettale Erkrankungen zur aus volkswirtschaftlicher Sicht teuersten Erkrankungsgruppe in der Schweiz.

Die Diagnostik basiert neben der Anamnese, der eingehenden körperlichen Untersuchung und bildgebenden Verfahren entscheidend auf Laboruntersuchungen. Neben der Messung von Entzündungsparametern sind serologische Tests von ausschlaggebender Bedeutung. Im Fall der hier betrachteten rheumatoiden Arthritis (RA) sind das vor allem Rheumafaktoren und die neueren spezifischen Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPAs). Zusammen eingesetzt, erreichen die beiden Marker eine hohe Treffsicherheit mit einem «positiven Vorhersagewert» von 98 % (wenn beide positiv ausfallen) und, wenn beide negativ sind, einem Krankheitsausschluss mit über 90 % Treffsicherheit. Antikörper gegen CCPs versprechen neben einer frühen Diagnostik prognostische Aussagen und eine frühere und gezieltere therapeutische Intervention. Methodisch verlässliche Studien zur Kosten-Nutzen-Relation des Einsatzes der neuen Marker sind komplex und daher bislang rar. US-amerikanische Kostenfolgenanalysen weisen auf einen Anteil der Tests an den gesamten Behandlungskosten im Promillebereich hin, was die labormedizinischen Innovationen angesichts ihres Nutzens als sehr kostengünstig erscheinen lässt.

4.3.1 Krankheitslast und -kosten

Muskuloskelettale und damit auch die «rheumatischen» Erkrankungen gehen – nach bösartigen Tumoren – mit der zweithöchsten Krankheitslast («*Burden of Disease*») aller Krankheitsarten oder mit mehr als 15 % der gesamten krankheitsbedingten Verluste an Lebenszeit und (vor allem) -qualität (gemessen in «*Disability-Adjusted Life Years*», DALYs) in der Schweiz einher (Datenquelle: IHME 2018). Die damit verknüpften Kosten für die OKP sind immens; so ist die Gruppe der muskuloskelettalen Erkrankungen mit Abstand der häufigste Einweisungsgrund in Spitäler (Abb. 4.18).

Werden alle Behandlungsfälle in Schweizer Spitälern betrachtet, so machen diese davon 150.000 Fälle pro Jahr aus (Datenquelle: BFS 2014). Hinzu kommt, dass die Gruppe der muskuloskelettalen Erkrankungen gemessen an den verursachten Fallkosten im Spital auf den einzelnen Patienten bezogen den fünften Platz belegt. Zusammen mit den indirekten Kosten aufgrund verlorener Arbeitsproduktivität stellten muskuloskelettale Erkrankungen mit gesellschaftlichen Kosten von mehr 20 Mrd. CHF im Jahr 2011 sogar die aus volkswirtschaftlicher Sicht teuerste Erkrankungsgruppe in der Schweiz (vgl. Wieser et al. 2014; Abb. 4.19).

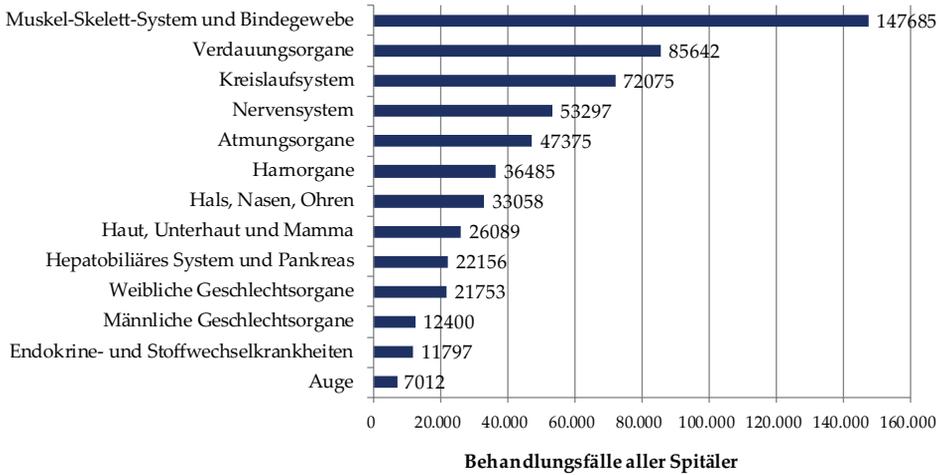


Abb. 4.18 Behandlungsfälle in Schweizer Spitälern. Eigene Darstellung; Datenquelle: Statistik diagnosebezogener Fallkosten für die Schweiz. Bundesamt für Statistik (BFS 2014)

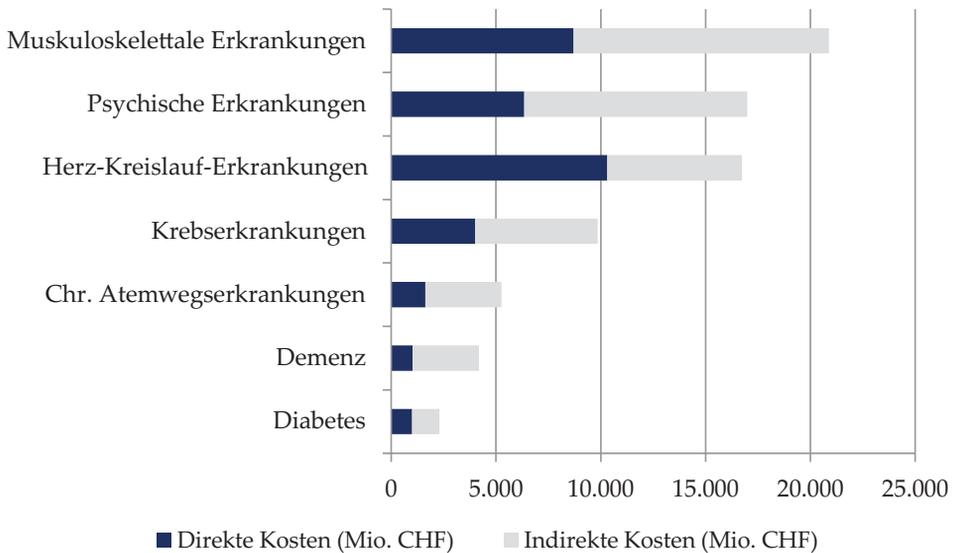


Abb. 4.19 Kosten der wichtigsten nichtübertragbaren Krankheiten (2011). Schweizer Daten; Quelle: Wieser et al. (2014) Abkürzung: NCD, *Non-Communicable Disease(s)*

Die Gruppe der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist äusserst heterogen und zeigt sich in sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern. Diese manifestieren sich direkt an den Gelenken, ausserhalb der Gelenke oder am umliegenden Gewebe (vgl. Arastéh 2013); die Definition der WHO von 1987 lautet dementsprechend «Erkrankungen des Bindegewebes und schmerzhafte Störungen des Bewegungsapparates».

Tab. 4.26 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises: Krankheitslast und Mortalität in der Schweiz. Eigene Darstellung; Datenquelle: WHO (2018). Absolut, absolute Fallzahlen pro Jahr; Gewichtet, Anteil einzelner Diagnosen an der gesamten Krankheitslast in der Schweiz

Differentialdiagnose	DALYs		Mortalität	
	Absolut	Gewichtet	Absolut	Gewichtet
Rheumatoide Arthritis (Chronische Polyarthritits)	10.595	0,51 %	258	0,38 %
Osteoarthritis (Arthrose)	23.251	1,12 %	633	0,93 %
Gicht	3075	0,15 %	25	0,04 %
Hals- und Nackenschmerzen	108.848	5,24 %	353	0,52 %

Daten der *World Health Organization* (WHO) zur Krankheitslast (DALYs) und der Gesamtmortalität aus dem Jahr 2018 zeigen, dass «Rückenschmerzen» mit über fünf Prozent aller DALYs den grössten Stellenwert einnehmen. Auf die rheumatoide Arthritis (RA) entfällt etwa 0,5 % der gesamten Krankheitslast in der Schweiz (Tab. 4.26).

4.3.2 Rheumatoide Arthritis (RA) in der Schweiz

Die Ein-Jahres-Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (RA) in Mitteleuropa wird mit 0,7 % beziffert, mit einer Spanne von 0,3 bis 1,0 % (vgl. Lundkvist et al. 2008; siehe auch Robert Koch-Institut, RKI 2010 und Schneider et al. 2019). Auf die Schweiz bezogen entspricht das für 2019 in etwa 60.000 Patienten mit der Diagnose RA. Schweizer Schätzungen gehen von etwa 70.000 Betroffenen aus (vgl. Villiger 2011). Frauen sind mit einem Anteil daran von 75 % drei Mal häufiger betroffen als Männer. Die Inzidenz wird für Männer mit 30/100.000 und für Frauen mit 60/100.000 angegeben (Datenquelle: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, DGRh 2008). Die grösste Erkrankungswahrscheinlichkeit besteht im Lebensalter um 50 Jahre; Männer erkranken tendenziell eher ab einem Alter über 75 Jahre, Frauen hingegen bereits zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr (vgl. Pincus et al. 1998).

Durchschnittlich fallen pro Patient mit der Diagnose rheumatoide Arthritis jährliche direkte Kosten von über 15.063 CHF (2011) für Medikamente sowie stationäre und ambulante medizinische Versorgung an. Die direkten medizinischen Kosten für die Schweiz belaufen sich demnach auf etwa 791 Mio. CHF im Jahr 2011 (vgl. Wieser et al. 2014); die indirekten Kosten werden auf weitere 1534 Mio. CHF geschätzt (vgl. Akker-van Marle 2012).

4.3.3 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis

Erste Symptome der RA sind in der Regel Schmerzen und leichte Schwellungen an den kleinen Gelenken der Hände und Füsse. Im weiteren Verlauf sind zumeist auch grössere Gelenke betroffen, deren chronische Entzündung zu Gelenkerosionen und Deformitäten führt. Schmerzen, Schwellungen und Deformitäten führen zu starken funktionalen Ein-

schränkungen; hinzu treten extraartikuläre Manifestationen in weiteren Organen wie Haut, Lungen, dem peripheren Nervensystem oder dem Herzen – mit der Folge einer verringerten Lebenserwartung der einzelnen Patienten (vgl. Myasoedova et al. 2010).

Lange galt die Messung von strukturellen Veränderungen durch konventionelle Röntgendiagnostik als Goldstandard für die Erkennung und Verlaufsbeurteilung der RA. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Gelenkspaltverschmälerung sowie Zeichen von Erosionen. In aktuellen Leitlinien wird die standardmässige radiologische Kontrolluntersuchung nicht mehr empfohlen. Begründet wird dies mit dem Einsatz neuer Therapiestrategien, unter denen die radiologisch sichtbaren Veränderungen deutlich abgenommen haben. Unbeschadet dessen spielen radiologische Untersuchungen auch weiterhin eine wichtige Rolle für Diagnostik und Verlaufsbeurteilung (vgl. Fiehn und Kruger 2019).

Vom *American College of Rheumatology* (ACR) und der *European League Against Rheumatism* (EULAR) wurde 2010 ein Klassifikationsschema zur Diagnose der rheumatoiden Arthritis veröffentlicht (Tab. 4.27). Ab einem Punktwert von >6 kann die Diagnose einer RA gestellt werden (vgl. Aletaha et al. 2010).

Die entscheidenden Laborparameter nach ACR/EULAR sind C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Rheumafaktoren (RF) sowie Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA).

C-reaktives-Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit. Das C-reaktive-Protein (CRP) gehört zu den sogenannten «Akute-Phase-Proteinen» und den klinischen Entzündungsparametern. Seine physiologische Rolle ist die Aktivierung von humoralen und zellulären Abwehrmechanismen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder besser die Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) ist ein unspezifischer Suchtest für entzündliche

Tab. 4.27 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien zur Diagnose der RA. Eigene Darstellung; *American College of Rheumatology*, ACR und *European League Against Rheumatism*, EULAR (2010). Kleines Gelenk: Handgelenk, Fingergrundgelenk (MCP), Fingermittelgelenk (PIP), Interphalangealgelenk des Daumens, Zehengrundgelenk II–IV; Grosses Gelenk: Schulter, Ellenbogen, Hüftgelenk, Knie, Sprunggelenk

Schwellung bzw. Druckschmerz an Gelenken	Serologie	Entzündungsparameter	Symptom-Dauer	Punkte
≤ 1 (mittel) grosses Gelenk	Rheumafaktor und Anti-CCP-AK negativ	CRP und BSG normal	<6 Wochen	0
2–10 (mittel) grosse Gelenke	-	CRP oder BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1–3 kleine Gelenke	Rheumafaktor oder Anti-CCP-AK erhöht	-	-	2
4–10 kleine Gelenke	Rheumafaktor oder Anti-CCP-AK erhöht (3-fach über Norm)	-	-	3
>10 Gelenke, davon ≥ 1 kleines Gelenk	-	-	-	5

Erkrankungen, kann jedoch gut für die Verlaufsbeurteilung genutzt werden. Die ESR wird hauptsächlich durch die Zusammensetzung der Plasmaproteine beeinflusst (vgl. hierzu auch bei Thomas 2012; Arastéh 2013).

Rheumafaktoren (RF). Es gibt unterschiedliche Rheumafaktoren (RF); diese unterscheiden sich im Hinblick auf die Art der Immunglobuline (Ig-Isotypen), die den RF bilden. Es kommen Immunglobuline G (IgG), Immunglobuline A (IgA) oder das als diagnostisch am bedeutsamsten eingestufte Immunglobulin M (IgM) vor. In bis zu 80 % aller RA-Patienten können die RF auftreten, in der Frühphase der Erkrankung liegt der Anteil bei zirka 50 %. Die RA ist nicht die einzige Erkrankung, bei welcher die RF auftreten; auch bei anderen Autoimmunopathien können RF gemessen werden (vgl. Arastéh 2013).

Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA). Die spezifischsten Marker der RA sind Anti-Citrullinierte-Proteine-Antikörper (ACPA). Als Citrullinierung wird die enzymatische Umwandlung (mit dem Enzym Peptidylarginin-Desaminase) der Aminosäure Arginin zu Citrullin bezeichnet. Der laborchemische Nachweis der ACPA erfolgt mit Hilfe der Cyclisch-Citrullinierten Proteine (CCP; vgl. Thomas 2012).

Neben der Diagnostik spielen die genannten Laborparameter eine wichtige Rolle in der Verlaufsbeurteilung. Verschiedene validierte *Composite Scores* stehen für das Monitoring des Status und der Veränderung der Krankheitsaktivität zur Verfügung, darunter der *Disease Activity Score 28 (DAS28)*, der *Clinical Disease Activity Score (CDAI)* und der *Simplified Disease Activity Score (SDAI)*. In diese *Scores* fließen neben der körperlichen Untersuchung und dem subjektiven Krankheitserleben der Patienten Laborwerte wie CRP oder BSG ein (vgl. Fiehn und Kruger 2019).

Innovationsdynamik. Der Beitrag der Labormedizin zur Diagnostik der rheumatoiden Arthritis war in den letzten Jahrzehnten immer wieder durch innovative Neuerungen geprägt. Schon 1940 entdeckten Waaler (in Oslo) und bald darauf auch Rose (1948 in New York) den «Rheumafaktor». Auf Grundlage dieser Entdeckung wurde durch Rose und Ragan mit dem sogenannten Agglutinationstest (vgl. hierzu bei Dunky et al. 2012) ein Rheumafaktor-Nachweisverfahren entwickelt. In der 1958 veröffentlichten Klassifikation der RA durch die *American Rheumatism Association* wurde der Agglutinationstest offiziell mit in die Klassifikationskriterien aufgenommen (vgl. Ropes et al. 1959). In der Leitlinie des *American College of Rheumatism* aus dem Jahr 1987 wurde der Serum-Rheumafaktor als wichtigster Marker mit aufgenommen. Durch die internationale Zusammenarbeit der ACR und der *European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)* kam es 2010 zur Aufnahme von RF, ACPA, CRP und ESR als weitere Laborparameter in die Standard-Diagnostik der RA. Begründet wurde die Aufnahme der Marker in die Klassifikationskriterien mit der dadurch deutlich früheren Diagnosestellung und der damit verbundenen Möglichkeit, der Entstehung irreversibler struktureller Schäden vorbeugen zu können (vgl. van der Woude und van der Helm-van Mil 2018).

Mit Blick auf die Chancen der sogenannten «**Präzisionsmedizin**» in der Zukunft zeichnen sich schon jetzt erste Ansätze ab für die wirksame Behandlung der RA mit Hilfe von

Informationen aus Biomarker-Bestimmungen. Diese sollen die Auswahl der verwendeten Medikamente und das Ansprechen oder die Nebenwirkungen für bestimmte Patientengruppen vorhersagen und zugleich eine individualisierte Dosierung ermöglichen. Die umfangreichsten Erkenntnisse liegen aktuell für die Frage vor, ob bei hohen Titern für Anti-CCP-Antikörper und/oder Rheumafaktoren die zielgerichtete Therapie mit Rituximab oder Abatacept den Therapien mit Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Inhibitoren wie Infliximab, Adalimumab, Certolizumab u. a. klinisch überlegen ist (vgl. Emery et al. 2015; Gottenberg et al. 2016). Weitere aktuelle Forschungsansätze werden im Kap. 5, «Zukunftspotenziale», dort vorrangig Abschn. 5.5.1.2 zur «Rheumatoiden Arthritis», thematisiert werden.

4.3.4 Nutzen der Labordiagnostik der rheumatoiden Arthritis

Von besonderem Interesse ist die vergleichende Bewertung des Nutzens der aktuellsten Marker, der anti-CCP Antikörper, gegenüber den seit Jahrzehnten genutzten Rheumafaktoren (vgl. hierzu auch Tab. 4.28). Dabei geht es vor allem um die Auswirkungen dieser Testverfahren auf den unmittelbaren Patientennutzen, auf die Gesundheitsausgaben der OKP, und aus der Perspektive der Gesellschaft insgesamt. Vorausgesetzt werden müssen stets die technische und diagnostische Validität der Verfahren.

Technische Validität. Beide Testverfahren haben nur geringe Unterschiede in ihrer technischen Validität, da für beide Proben frisch entnommenes venöses Blut zur Analyse genutzt wird. Mögliche prä-analytische Fehlerquellen bei der Entnahme oder Verunreinigungen betreffen folglich beide Verfahren im gleichen Mass. Technisch war die anti-CCP Antikörper-Diagnostik in den Anfängen mit dem ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) der ersten Generation (CCP-1) des Rheumafaktors noch unterlegen, was sich jedoch mit Einführung des CCP-2 Assays änderte. Aktuelle Bestrebungen der Hersteller, die CCP-2-Assays weiter zu verbessern und vollautomatische Drittgenerations-CCP-3-Assays einzuführen, stehen noch vor der Erprobung. Ähnlich dem internationalen Konsensus zur Bestimmung des Troponins (vgl. die nachfolgenden Abschn. 4.4.2 ff., «Akuter Myokardinfarkt») wurde als ein Grenzwert das 99. Perzentil des Referenzkollektivs festgelegt.

Tab. 4.28 Testgenauigkeit der ACPA- und RF-Analytik bei rheumatoider Arthritis. Eigene Darstellung; Datenquellen: Gao et al. (2012); Hua et al. (2017); Lee et al. (2008); Nishimura et al. (2007); Sun et al. (2014)

	Anti-CCP-Antikörper -ACPA-	Rheumafaktor -IgM-
Sensitivität in % (CI 95 %)	65 (65–66)	69 (65–73)
Spezifität in % (CI 95 %)	95 (95–96)	85 (82–88)
PPW in %	>80	>80
NPW in %	≥80	~ 80

PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert; CI, Konfidenzintervall

Aktuelle Vergleiche bescheinigen den CCP-3 Assays noch keinen analytischen und diagnostischen Vorteil im Vergleich zu den älteren CCP-2 Assays, jedoch verspricht die komplette Automatisierung eine erhebliche Zeitersparnis (vgl. Ji et al. 2018).

Diagnostische Validität. Werte für die diagnostische Validität der Anti-CCP-Antikörper und der Rheumafaktoren des Isotyps IgM bietet Tab. 4.28. Die anti-CCP-Antikörper sind im Vergleich zu den Rheumafaktoren bei geringerer Sensitivität hochspezifisch und damit in der Differenzialdiagnostik überlegen (vgl. hierzu bei Gao et al. 2012; Hua et al. 2017; Lee et al. 2008; Nishimura et al. 2007; Sun et al. 2014). Die Kombination beider Marker verbessert sowohl den positiven als auch den negativen prädiktiven Wert (*positive predictive value*, PPV, und *negative predictive value*, NPV). Sind beide Marker positiv, steigt der PPV auf 98 %. Im Fall, dass beide Marker negativ waren, beträgt der NPV 92,5 % (vgl. Thomas 2012). Diese Werte beziehen sich nicht auf etwaiges Screening der Gesamtbevölkerung (vgl. Hensvold et al. 2017). Umgekehrt verhält es sich bei klinisch auffälligen Patienten; werden zum Beispiel Patienten mit dem alleinigen Zeichen einer Arthralgie auf ACPA getestet, steigt der PPV auf eine Wahrscheinlichkeit von 63 %, innerhalb eines Jahres nach Testung eine RA zu entwickeln (vgl. van Steenberg et al. 2016).

Klinisch ist der Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern mehr als der von IgM-Rheumafaktoren mit einer schwereren Verlaufsform assoziiert und besitzt somit hohe prognostische Aussagekraft (siehe Tab. 4.29).

Hohe ACPA-Titer wiederum sind mit besserem Ansprechen auf bestimmte Biologika verbunden. Beispielsweise gibt es starke Hinweise aus klinischen Studien, dass dann eine Behandlung mit Rituximab oder mit Abatacept, einem seit 2007 in der Schweiz zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis und einer polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassenen selektiv wirksamen Immunsuppressivum, das die T-Zell-Aktivierung durch Bindung an CD80 und CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen hemmt, bessere klinische Erfolge verspricht als in Patienten mit niedrigem Titer oder ohne Antikörper gegen CCP (Martin-Mola et al. 2016).

Mit dem Anti-CCP-Test wird es daher möglich, früher als bisher – bereits Jahre vor der Krankheitsmanifestation und vor voll entwickelter typischer Symptomatik – die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis zu stellen und Aussagen zur erosiven Verlaufsform und zur voraussichtlichen Wirksamkeit von Medikamenten zu machen (vgl. Abb. 4.20). Im Zusammenspiel mit Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung und bildgebender Diagnostik leisten labormedizinische Tests damit einen entscheidenden Beitrag zu Prognose,

Tab. 4.29 Prognostische Aussagekraft der ACPA- und RF-Bestimmung bei rheumatoider Arthritis. Eigene Darstellung; Quellen: Gao et al. (2012); Nishimura et al. (2007)

	Anti-CCP-Antikörper -ACPA-	Rheumafaktor -IgM-
LR+ (CI 95 %)	15,84 (13,55–18,54)	4,86 (3,95–5,97)
LR- (CI 95 %)	0,33 (0,31–0,35)	0,38 (0,33–0,44)

LR+, positiver Likelihood Ratio; LR-, negativer Likelihood Ratio; CI, Konfidenzintervall

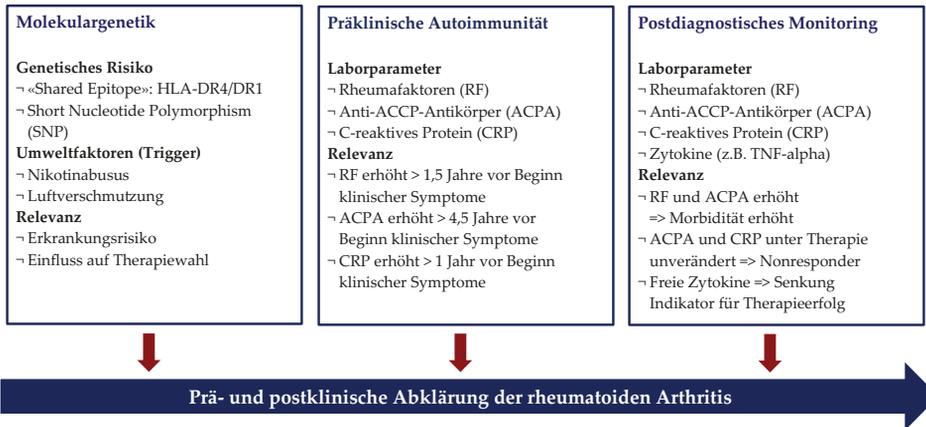


Abb. 4.20 Klinischer Nutzen der Labordiagnostik im Verlauf der RA. Eigene Darstellung in Anlehnung an Meyer et al. (2016); Zur Bedeutung molekulargenetischer Faktoren (HLA-DR4/DR1, SNP); ausführlichere Details finden sich in der archivierten Langfassung dieser Arbeit

Krankheitsaktivität und Ansprechen auf Therapien und zunehmend auch der Wahl der aussichtsreichsten therapeutischen Optionen («*Targeted Therapy*»; vgl. Kap. 5, «Zukunftspotenziale»).

4.3.5 Gesundheitsökonomische Bewertung

Vergleichende gesundheitsökonomische Analysen unterschiedlicher diagnostischer Strategien der rheumatoiden Arthritis sind rar. Das liegt nicht nur an ihrer Komplexität.

Die Komplexität einer formal vollständigen gesundheitsökonomischen Evaluation von Interventionen zur **Therapie** der RA illustriert die konzeptionelle Analyse, die ein von dem Arzneimittelhersteller Bristol-Myers Squibb unterstütztes *Expert Panel* erst unlängst vorstellte (Alemao et al. 2018). Aussagekräftige Evaluationen müssen unter anderem eine Stratifizierung der Patienten anhand anamnestischer und prognostischer Faktoren sowie dem Infektionsrisiko einschliessen, unterschiedliche Therapiepfade und Behandlungssequenzen der Versorgungswirklichkeit entsprechend abbilden, und sowohl den Ressourcenverbrauch als auch eine Vielzahl klinischer *Outcomes* erfassen und in eine geeignete Kosten/Nutzen-Metrik überführen. Das alles gilt erst recht für eine aussagekräftige vergleichende Evaluation diagnostischer Verfahren, ohne deren Einsatz bereits eine Stratifizierung der Patienten scheitern müsste.

Denn randomisierte Studien, die geeignete Informationen für einen direkten Kosten/Nutzen-Vergleich zwischen Anti-CCP-Antikörper- und Rheumafaktor-IgM-basierten Diagnosestrategien bieten könnten, sind aus medizinischen und ethischen Gründen in der Praxis kaum mehr durchführbar (vgl. Fiehn et al. 2018), weil angesichts des belegten kli-

nischen Nutzens aktuellen Leitlinien folgend stets sowohl CRP/BSG als auch RF und ACPA zusammen bestimmt werden (sollen).

Darüber hinaus spielen die im Vergleich zum Aufwand für die Labordiagnostik sehr viel höheren Kosten der modernen Therapeutika der rheumatoiden Arthritis (vgl. Tab. 4.30) eine grosse Rolle, weshalb die überwältigende Mehrzahl der Evaluationen Arzneimitteln galt – und selbst für deren Qualität besteht erhebliches Verbesserungspotenzial (vgl. Ghabri et al. 2020).

Unbeschadet dessen lassen sich aus gesundheitsökonomischen Studien der jüngeren Vergangenheit einige Schlüsse auf das Verhältnis von Kosten und Nutzen der Labordiagnostik der RA ziehen. Früher Therapiebeginn der RA hemmt die Progression der RA und die Entwicklung funktioneller Einschränkungen (vgl. hierzu auch bei Fiehn und Kruger 2019). Eine Modellierung aus Deutschland im Jahr 2008 untersuchte die inkrementale Kosteneffektivität der Hinzufügung von Anti-CCP-Antikörper-Tests zu den damaligen

Tab. 4.30 Rheumatoide Arthritis: Medizinische Kosten in der Schweiz. Datenquellen: Direkte Behandlungskosten (2011), Wieser et al. (2014); Jahrestherapiekosten von RA-Medikamenten in Deutschland, KV Niedersachsen 2021); Kosten relevanter Labortests, Analysenliste (2021). Aktuelle Berechnungen der Schweizer Jahrestherapiekosten lagen nicht vor; doch waren drei der für die Behandlung der RA zugelassenen Biologika (Adalimumab, Infliximab und Golimumab) im Jahr 2019 unter den 20 umsatzstärksten Medikamenten in der Schweiz. (Müller 2020)

Direkte Behandlungskosten (Schweiz)	
Durchschnittliche direkte medizinische Kosten pro Patient (2011)	15.063 CHF
Durchschnittliche Medikamentenkosten pro Patient (2011)	6219 CHF
Jahrestherapiekosten von RA-Medikamenten (Auswahl – Deutschland/2021)	
Adalimumab	ca. 12.100 EUR bis 12.400 EUR p.a.
Etanercept	ca. 11.500 EUR bis 12.400 EUR p.a.
Infliximab	ca. 15.500 EUR bis 15.700 EUR p.a.
Golimumab	ca. 10.400 EUR p.a.
Rituximab	ca. 13.500 EUR bis 15.800 EUR p.a.
Abatacept	ca. 19.000 EUR p.a.
Tocilizumab	ca. 22.500 EUR p.a.
Kosten relevanter Labortests/-diagnostika (Schweiz; Analysenliste 2021)	
ACPA	28,00 CHF
ANA	37,00 CHF 50,00 CHF
ANCA	37,00 CHF 52,00 CHF
CRP	10,00 CHF 14,20 CHF
RF	7,40 CHF

Leitlinienempfehlungen des *American College of Rheumatology*. Die Analyse galt einer hypothetischen Patientenpopulation in einem frühen Krankheitsstadium und erwies sich als sensitiv hinsichtlich der Grösse des angenommenen Effekts einer früheren Diagnose und Therapie auf die Krankheitsprogression. Die Studienautoren fanden, dass die Teststrategie unter Einschluss von Anti-CCP-Antikörpern eine nach gängigen Massstäben sehr attraktive Kosteneffektivität aufweist und bei Einschluss der indirekten Kosten sogar – aus einer volkswirtschaftlichen Perspektive – kostensenkend wirken kann (Konopka et al. 2008).

Aus diesen und weiteren Ergebnissen lässt sich ableiten, dass eine möglichst frühe Diagnose der RA mithilfe des Anti-CCP-Antikörper-Tests im Rahmen einer Behandlungsstrategie mit Biologika dazu beiträgt, die Kosten der weiteren Behandlung geringer zu halten als bei einer Diagnosestellung mit dem Rheumafaktor allein (vgl. Finckh et al. 2009; Ghabri et al. 2020).

Mit diesen Beobachtungen korrespondiert eine aktuelle US-amerikanische Kostenfolgenanalyse (*Budget Impact Analysis, BIA*), derzufolge die Kosten von Anti-CCP-Tests im Vergleich zu den Therapiekosten geradezu vernachlässigbar niedrig sind; sie bewegten sich in allen betrachteten Szenarien dieser Studie im Promillebereich: fünf- bis sechsstelligen Jahrestherapiekosten (in US-Dollar) standen Kosten für einen Test von unter 95 US-\$ gegenüber, wovon 80 US-\$ auf Arzthonorare und weniger als 15 US-\$ auf Laborkosten entfielen (Park et al. 2020).

4.3.6 Schlussfolgerung

Die Kosten der Labordiagnostik machen demzufolge nur einen sehr kleinen Teil der Kosten der rheumatoiden Arthritis aus. Selbst wenn formale Kosten-Nutzen-Analysen, auch aufgrund der Komplexität der Fragestellung, rar sind, erscheinen die in einer deutschen Modellierung errechneten Ergebnisse plausibel, nach denen serologische Tests – im konkreten Fall die Ergänzung der üblichen Untersuchungen um Anti-CCP-Antikörper-Tests – nach allen gängigen Massstäben kosteneffektiv sind, wenn nicht sogar insgesamt kostensenkend sein können – jedenfalls dann, wenn die indirekten Kosten der RA in die Analyse einbezogen werden. Nach alledem lässt sich schlussfolgern, dass der Einsatz der Anti-CCP-Antikörper-Tests im Rahmen der RA-Diagnostik sämtliche Nutzenkriterien nach Fryback/Thornbury erfüllt. Einmal mehr erweist sich damit moderne Labordiagnostik nicht als Kostentreiber, sondern als Werttreiber.

Eckdaten «Rheumatoide Arthritis»**a) Inzidenz und Prävalenz**

Prävalenz absolut:	60.000–70.000 (Villiger 2011)
Prävalenz relativ:	0,3–1,0 % (Schneider et al. 2019)
Inzidenz insgesamt (/100.000):	20–60 (DGRh 2008)
Inzidenz Männer (/100.000):	30 (DGRh 2008)
Inzidenz Frauen (/100.000):	60 (DGRh 2008)

b) Krankheitslast und Mortalität

DALYs absolut:	10.595 (WHO 2018)
DALYs gewichtet:	0,51 % (WHO 2018)
Mortalität absolut:	258 (WHO 2018)
Mortalität gewichtet:	0,38 % (WHO 2018)

c) Kosten aus Perspektive der OKP

Die medizinischen Gesamtkosten muskuloskelettaler Erkrankung-en belaufen sich gemäss diverser Studien pro Jahr auf mehr als 20 Mrd. CHF, worunter etwa 792 Mio. CHF direkt auf die RA fallen (welche jedoch nur anteilig von der OKP getragen werden)

d) Kosten wesentlicher medizinischer/therapeutischer Massnahmen

Direkte medizinische Kosten pro Patient:	15.063CHF
Medikamentenkosten pro Patient:	6219CHF (Wieser et al. 2014)

e) Kosten relevanter Labortests/-diagnostika (vgl. Analysenliste 2021)

ACPA:	28,00 CHF (Pos. Nr. 1108.00)
ANA:	37,00 CHF (Pos. Nr. 1190.10)
	50,00 CHF (Pos. Nr. 1191.10)
ANCA:	37,00 CHF (Pos. Nr. 1160.10)
	52,00 CHF (Pos. Nr. 1161.10)
CRP:	10,00 CHF (Pos. Nr. 1245.00)
	14,20 CHF (Pos. Nr. 1245.01)
HLA-B27:	135,00 CHF (Pos. Nr. 1418.00)
RF:	7,40 CHF (Pos. Nr. 1654.00)

4.4 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der akute Myokardinfarkt (AMI) zählen zu den wichtigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität. Eine erfolgreiche Behandlung erfordert eine schnelle und zuverlässige diagnostische Abklärung des Leitsymptoms «Brustschmerz». Sind keine typischen Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) nachweisbar, gelingt die frühe Diagnose nur labormedizinisch.

Troponin-Tests beruhen auf dem Nachweis muskelspezifischer Proteine im Blut und stellen den wichtigsten Laborparameter für die Diagnose einer Schädigung des Herzmuskelgewebes (Myokards) dar. Sie dienen sowohl der Differenzialdiagnose des «akuten Koronarsyndroms» und seiner Verlaufsbeobachtung als auch der Therapiesteuerung und Einschätzung der Prognose.

Mittels herzmuskelspezifischer «kardialer Troponine» lässt sich innerhalb weniger Stunden bei den meisten und sechs bis zehn Stunden nach Symptombeginn bei allen Myokardinfarktpatienten die kardiale Schädigung nachweisen. Das entspricht einer Sensitivität von 100 %.

Moderne hochsensitive Tests, die als vollautomatisierte *Immunassays* und als *Point-of-Care*-Testsysteme zur Verfügung stehen, erlauben eine patientennahe Sofortdiagnostik, was für die Erkennung von Herzinfarkten ohne typische EKG-Veränderungen von entscheidender Bedeutung ist. Auch der schnelle Ausschluss eines Herzinfarkts nach Auftreten typischer Symptome (=>«*Rule-Out*») ist von grossem klinischen Nutzen. Die Kosteneffektivität der hochsensitiven Troponin-Tests gilt als belegt.

4.4.1 Krankheitslast und -kosten

Kardiovaskuläre Erkrankungen haben einen Anteil von 13,5 % an der in *Disability-Adjusted Life Years (DALYs)* gemessenen Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung, fast gleichauf mit der Gruppe der muskuloskelettalen Erkrankungen und nur übertroffen von bösartigen Neubildungen (Abb. 3.1). Ihnen müssen Jahr für Jahr fast 300.000 verlorene gesunde Lebensjahre der Schweizer Bevölkerung zugerechnet werden (siehe Tab. 3.1).

Zugleich verursacht die medizinische Versorgung der Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen höhere direkte Kosten als jede andere Krankheitsgruppe (Abb. 4.19).

Auf die nichtübertragbaren Krankheiten («*Non-Communicable Diseases*», NCDs) entfallen etwa 80 % der gesamten Gesundheitsausgaben in der Schweiz; auf übertragbare Krankheiten («*Communicable Diseases*», CDs) gemeinsam mit den Verletzungen und Erkrankungen im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt etwa 15 % aller Kosten. Die übrigen 5 % der Kosten sind sogenannten «Nicht-Krankheiten» (zum Beispiel Schwangerschaften mit normalem Verlauf) zuzuschreiben.

Hinsichtlich der Verursachung der direkten Kosten durch NCDs in der Schweiz wird aus einer für das BAG durchgeführten Studie aus dem Jahr 2014 ersichtlich (Wieser et al. 2014), dass sich mit 51,1 % (von insgesamt 80 %) ein wesentlicher Anteil der Ausgaben auf nur sieben verschiedene NCDs verteilt. Die Kosten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (mit im Jahr 2011 etwa 10,31 Mrd. CHF, entsprechend 15,9 %) sowie die Gruppe der muskuloskelettalen Krankheitsbilder (2011: 8,70 Mrd. CHF oder 13,5 %) sind dabei anteilig an den Gesamtkosten am höchsten. Demnach entfallen 28,9 % der Kosten auf alle anderen NCDs, darunter Erkrankungen des Verdauungstrakts (3,10 Mrd. CHF oder 4,8 %), neurologische Krankheitsbilder (1,32 Mrd. CHF oder 2,0 %) und Hauterkrankungen (1,20 Mrd. CHF oder 1,9 %; vgl. Wieser et al. 2014, 2018).

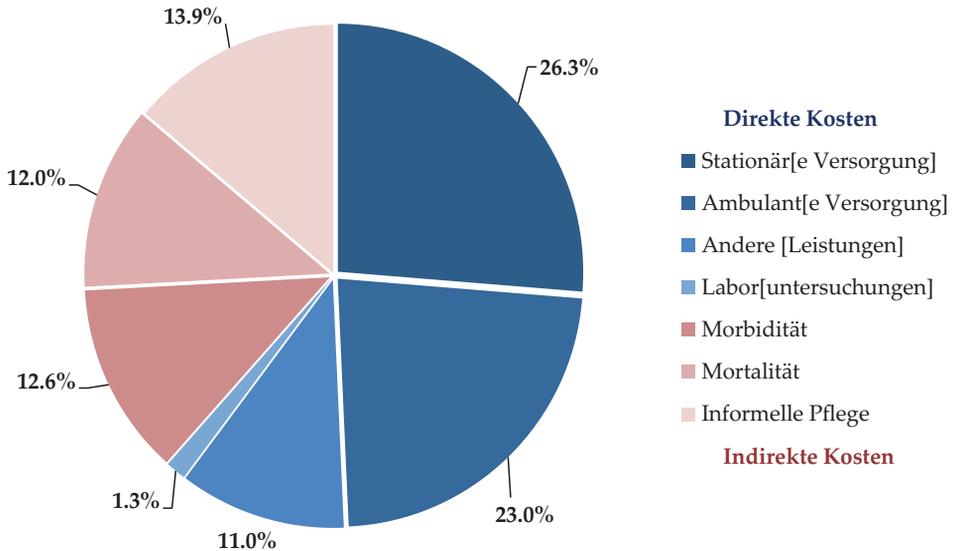


Abb. 4.21 Kosten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Schweiz (2011) aus gesellschaftlicher Perspektive. Prozentualer Anteil; Kombination von Informationen aus datenbasierter Analyse der direkten Kosten und literaturbasierter Schätzung der indirekten Kosten. Quelle: Wieser et al. (2014, 2018)

Bezieht man die indirekten Kosten in die Betrachtung ein, so nimmt die Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Position mit den dritthöchsten gesellschaftlichen Kosten (nach den muskuloskelettalen und nur knapp nach den psychischen Erkrankungen) ein (Abb. 4.19). Die indirekten Kosten wurden in einer literaturbasierten *Bottom-Up*-Analyse auf 6,4 Mrd. CHF im Jahr 2011 geschätzt und verteilen sich zu je einem Drittel auf Morbiditäts-bedingte und Mortalitäts-bedingte Produktivitätsausfälle und die Opportunitätskosten informeller Pflegeleistungen (vgl. Leal et al. 2006; Wieser et al. 2014).

Eine Schätzung der Anteile der einzelnen Kostenarten an den gesellschaftlichen Kosten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Schweiz – basierend auf detaillierten Analysen für das Jahr 2011 – zeigt, dass bei den direkten medizinischen Kosten die Kosten der stationären Behandlung dominieren; die Ausgaben für Laboruntersuchungen betragen anteilig nur 2,2 % der direkten beziehungsweise 1,3 % der gesamten gesellschaftlichen Kosten aus (vgl. Wieser et al. 2014, 2018; Abb. 4.21).

Mortalität. In der Schweiz werden rund 30 % aller Todesfälle auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückgeführt (Männer: 29,1 %, Frauen: 32,2 %). Sie gehören nach Verletzungen und Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems zu den drei häufigsten Diagnosegruppen, die zu einer Hospitalisierung führen (Datenquelle: BFS 2021a, b). Betrachtet man die Spitaleinweisungen wegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen näher (siehe Abb. 4.22 und 4.23), dann zeigt sich die grosse Bedeutung der arteriellen Verschlusskrankheit (AVK) und ihrer Folgen am Herzen, den ischämischen Herzerkrankungen einschliesslich ihrer Manifestation als akuter Myokardinfarkt (AMI).

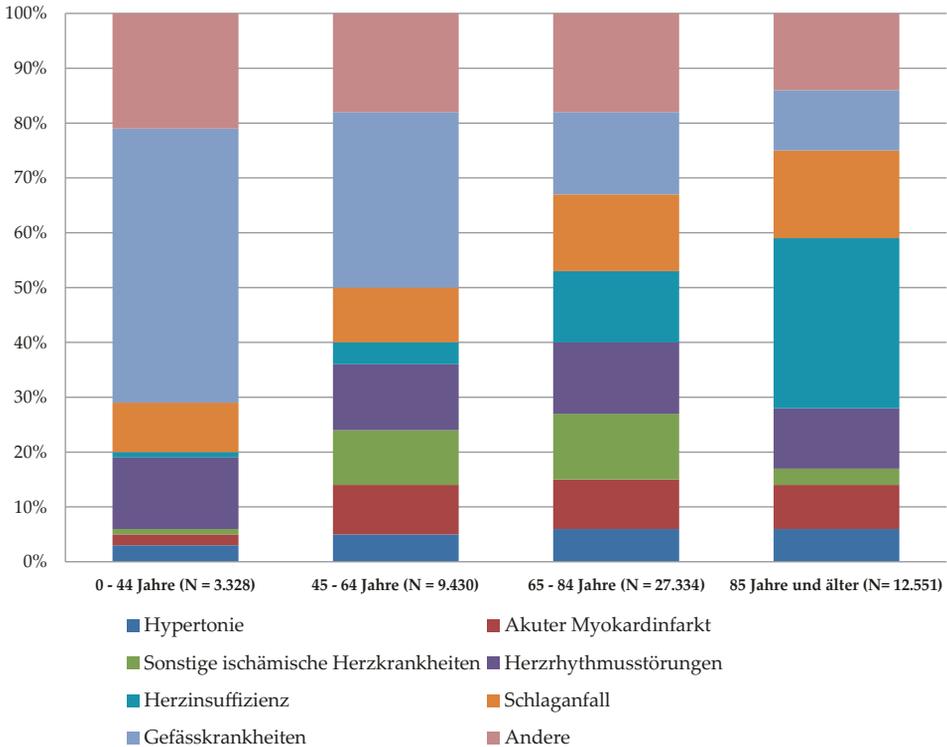


Abb. 4.22 Wegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen hospitalisierte Frauen (2017). Quelle: Medizinische Statistik der Krankenhäuser (BFS 2019; mit freundlicher Genehmigung durch das Bundesamt für Statistik der Schweiz)

4.4.2 Akute Myokardinfarkte in der Schweiz

Der akute Myokardinfarkt gehört zu den Krankheitsereignissen mit meist unmittelbaren und schwerwiegenden Auswirkungen auf den Patienten. In der überwiegenden Zahl der Fälle werden die Betroffenen in ein Spital eingeliefert oder sterben bereits, bevor eine Hospitalisierung erfolgen kann. Die Zahl der 2016 in der Schweiz aufgetretenen akuten Myokardinfarkte wird mit insgesamt 14.792 beziffert (Männer: 9757, Frauen: 5035), welche unmittelbar für 2166 Todesfälle verantwortlich waren (Männer: 1273, Frauen: 893; Datenquelle: BFS 2019).

Das Auftreten von akuten Myokardinfarkten nimmt mit steigendem Alter stark zu und liegt bei Männern tendenziell höher als bei Frauen. Die Differenz zwischen Frauen und Männern verringert sich jedoch mit zunehmendem Alter, insbesondere bei Personen ab 65 Jahren.

Der Anteil der Verstorbenen gemessen an jenen, die einen AMI hatten (Letalität), halbierte sich zwischen 2002 und 2016 von 31 % auf 15 %. Die Letalität bei Frauen ist wiederum höher als bei Männern (im Jahr 2016 etwa 18 % gegenüber 14 % in 2002), wobei sich der Unterschied zwischen den Geschlechtern in den zurückliegenden Jahren etwas verringerte (Datenquelle: BFS 2019).

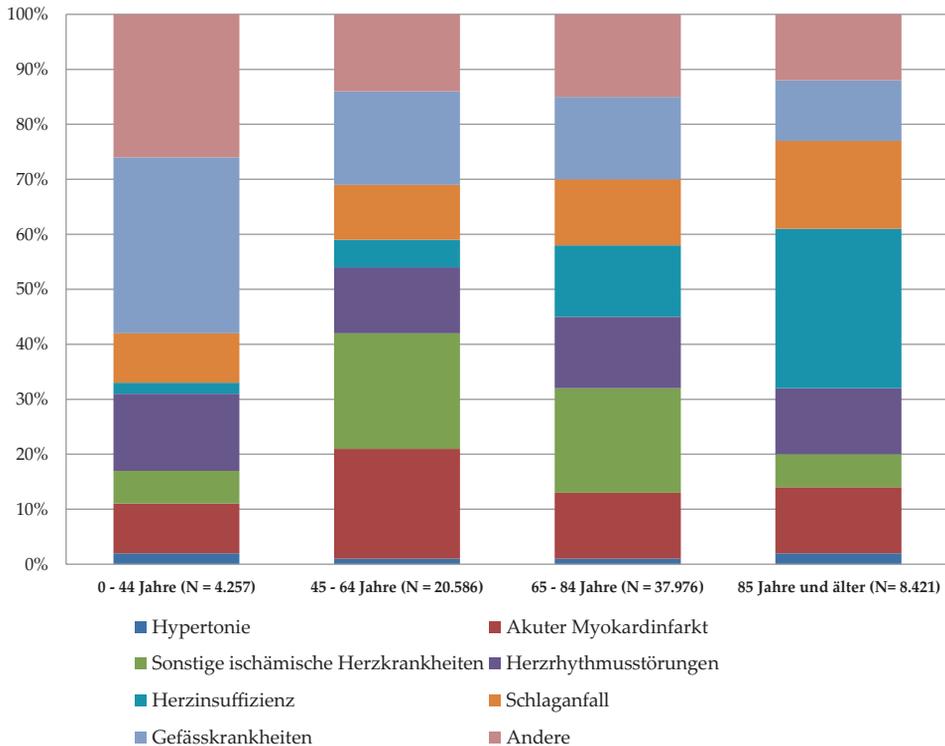


Abb. 4.23 Wegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen hospitalisierte Männer (2017). Anteilige Häufigkeit der jeweiligen Einweisungsursachen in Schweizer Spitäler. Quelle: Medizinische Statistik der Krankenhäuser (BFS 2019; mit freundlicher Genehmigung durch das Bundesamt für Statistik der Schweiz)

4.4.3 Diagnostik des akuten Myokardinfarkts

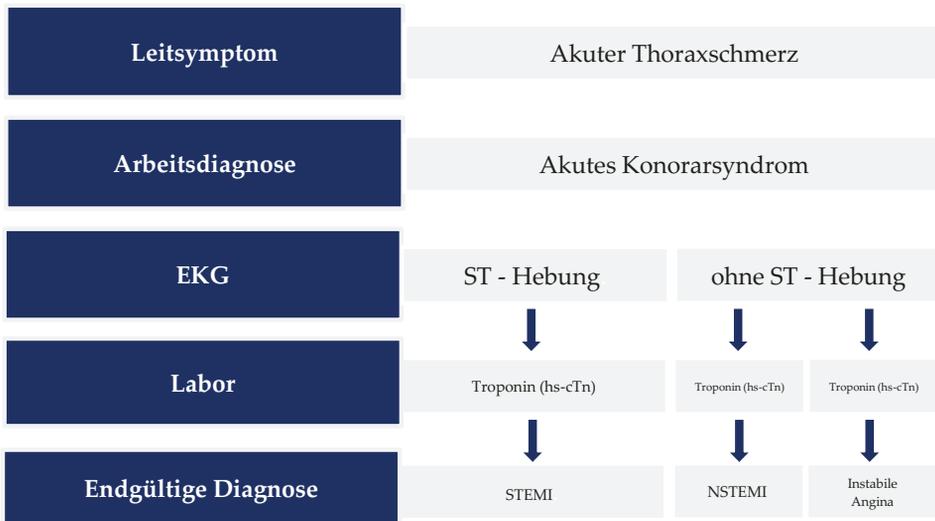
Zu den klinischen Leitsymptomen des akuten Myokardinfarkts zählen typischerweise akut einsetzende, anhaltende Thoraxschmerzen mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Hals und/oder das Epigastrium. Der Schmerz kann von Angstgefühlen, Luftnot und vegetativer Symptomatik begleitet sein; die Schwere reicht von akutem Vernichtungsschmerz bis hin zu «stummen Infarkten», besonders bei Diabetikern.

Die schnelle Differenzialdiagnostik des akuten Brustschmerzes ist von entscheidender prognostischer Bedeutung. Der TOPIC-Studie aus Lausanne folgend ist von den nachstehenden anteiligen Prävalenzen der Ursachen akuter Brustschmerzen auszugehen (Verdon et al. 2008): muskuloskelettale Verursachung («Brustwandsyndrom», 48 %); kardiovaskuläre (19,5 %; ischämisch, 16 %; nicht-ischämisch, 3,5 %), psychogene (11 %), respiratorische (8 %), gastrointestinale (7 %) und andere (5–6 %) Ursachen. Dabei variiert die den Thoraxschmerzen zugrunde liegende Ursache je nach *Setting* zum Teil erheblich (vgl. Tab. 4.31, siehe auch bei Erhardt et al. 2002).

Als lebensbedrohliches Krankheitsbild erfordert der akute Thoraxschmerz insbesondere in der Notaufnahme eine unmittelbare Diagnostik sowie darauf aufbauend frühzeitige

Tab. 4.31 Ursachen von Brustschmerzen in verschiedenen Settings. Eigene Darstellung

	Rettungsdienst (in %)	Notaufnahme (in %)	Allgemeinarzt (in %)
Kardiovaskulär	69	45	20-22
Gastrointestinal	3	6	5
Muskuloskelettal (inkl. Brustwand)	5	14	43
Pulmonal/Mediastinal	4	5	4
Psychogen	5	5	11
Andere Ursache	14	25-28	16

**Abb. 4.24 Abklärung des Leitsymptoms «Thoraxschmerz» in der Notaufnahme.** Eigene Darstellung in Anlehnung an Amsterdam und Wenger (2015) und Collet et al. (2020)

und umfassende therapeutische Massnahmen. Wichtig ist hierbei die schnelle Erkennung von Hochrisikosituationen bei der initialen Beurteilung, ohne unnötige diagnostische Schritte zu unternehmen.

Neben der klinischen Präsentation und der Anamnese sind die wesentlichen Eckpfeiler der Diagnostik sowohl die Elektrokardiographie (EKG) als auch die Bestimmung verschiedener Laborparameter (Abb. 4.24).

Elektrokardiographie (EKG). Es ist gerechtfertigt, die Diagnose STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) bei typischer klinischer Symptomatik in Kombination mit einer ST-Hebung oder einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock im EKG zu stellen, wohingegen eine ST-Senkung oder eine T-Wellenveränderung typische Zeichen eines NSTEMI (*Non-ST-elevation myocardial infarction*) sind. Jedoch schliesst ein unauffälliges EKG ein akutes Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome*, ACS) nicht aus. Es wird empfohlen, nach einem initial negativen Befund weitere EKG-Ableitungen zur Identifika-

tion eines Rechtsherzinfarkts oder posterioren Hinterwandinfarkts zu erheben (vgl. DEGAM 2011; Roffi et al. 2016; Collet et al. 2020).

Laborparameter. Für die Diagnostik des AMI stehen neben dem kardialen Troponin (I/T) noch weitere biochemische Marker zur Verfügung: die Kreatinkinase (CK), das kardiospezifische Isoenzym (CK-MB) und das Myoglobin. Die Marker weisen dabei unterschiedliche Eigenschaften hinsichtlich der Spezifität für den kardialen Gewebsuntergang und des zeitlichen Anstiegs im Blutserum auf (vgl. hierzu bei Suttorp et al. 2016).

Troponine sind stark kardiospezifisch und stellen heute den Goldstandard in der Diagnose des AMI dar. Die fortlaufende Weiterentwicklung der Troponin-Tests ermöglicht darüber hinaus die Erkennung immer niedrigerer Serumkonzentrationen und führt zu einer immer weiteren Verbesserung (vor allem) der Sensitivität (vgl. Möckel et al. 2017; Twerenbold et al. 2017). Für die diagnostische und prognostische Einschätzung des akuten Myokardinfarkts (AMI) haben sich die Troponine folglich bewährt, so dass mit Blick auf ihre hohe Sensitivität ein fehlender Troponin-Anstieg ein zentrales Kriterium für den Ausschluss eines AMI darstellt (vgl. Collet et al. 2020; DEGAM 2011; Roffi et al. 2016).

Im Jahr 2011 erneuerte die *World Health Organization* (WHO) die bestehende Definition eines AMI. Die Diagnose eines AMI durfte demnach nur gestellt werden, wenn ein Anstieg und/oder Abfall mindestens eines kardialen Biomarkers (bevorzugt des Troponins) über den Wert des 99. Perzentils des oberen Referenzwerts gemessen wurde, mit zusätzlich mindestens einem von fünf weiteren Kriterien (vgl. Mendis et al. 2011).

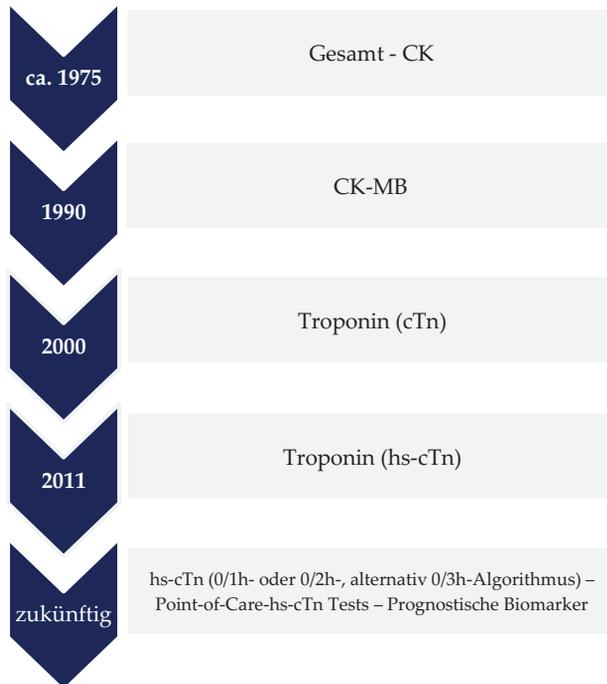
Die gegenwärtige vierte universelle Definition der Myokardschädigung und des AMI hebt die Bedeutung des kardialen Troponins im Vergleich zur WHO-Definition aus dem Jahre 2011 noch weiter hervor. Dementsprechend ist nach aktueller internationaler Übereinkunft die Diagnose eines AMI (oder instabiler Angina), unabhängig vom Vorliegen eines STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina, zwingend an das Ergebnis einer Laboruntersuchung gebunden (vgl. Thygesen et al. 2018; Chapman et al. 2020).

Diese Tatsache stellt einen beachtenswerten Sonderfall innerhalb der gegenwärtigen Definitionen von Krankheiten dar, der bereits einen deutlichen Hinweis auf den klinischen Nutzen der Troponin-Testung gibt.

Innovationsdynamik. Wird der Wandel der Labordiagnostik des AMI im Zeitverlauf betrachtet, so wird sehr deutlich, dass eine stetige Weiterentwicklung respektive Neuentwicklung von Laborparametern stattfand (Abb. 4.25).

Zusätzlich zur apparativen EKG-Diagnostik werden seit den 1970er-Jahren Laborparameter für die Diagnostik verwendet. Anfangs wurde das Gesamt-CK bestimmt, welches in den 1990er-Jahren zum Muskulatur-spezifischeren CK-MB weiterentwickelt wurde (vgl. Mathey et al. 1975; Gibler et al. 1990). Im gleichen Zeitraum wurde das kardiale Troponin (cTn) entdeckt und erstmals im Jahr 2000 in die internationalen Leitlinien aufgenommen (vgl. Alpert et al. 2000). Die Forschung konzentrierte sich in den folgenden Jahren auf die Entwicklung noch sensitiverer Bestimmungsmethoden, mit dem Ergebnis, dass im Jahr 2011 das *high sensitive* kardiale Troponin («hs-cTn») in die Leitlinien aufgenommen werden konnte (vgl. Christ et al. 2010). In der Folge etablierten sich die Troponine (allen voran das hs-cTn) als neuer Standard für die Diagnosestellung des AMI (vgl. hierzu bei Apple et al. 2017; Wu et al. 2018).

Abb. 4.25 Entwicklung der Labordiagnostik bei akutem Thoraxschmerz.
Eigene Darstellung in Anlehnung an Amsterdam und Wenger (2015), Roffi et al. (2016) und Collet et al. (2020)



Auf dieser Grundlage aufbauend folgten daraufhin immer wieder aktualisierte Empfehlungen neuer Strategien für den diagnostischen Ausschluss («*Rule-Out-Algorithmus*») des AMI (vgl. hierzu bei Mueller et al. 2017; Wildi et al. 2019).

Während noch 2015 die *European Society of Cardiology* (ESC) in ihrer Leitlinie (Roffi et al. 2016) primär die Anwendung des «0/3h-Algorithmus» empfahl, gewann der «0/1h-Algorithmus» für die Diagnose des AMIs weiter an Bedeutung (vgl. Mueller et al. 2016; Neumann et al. 2016) und wird jetzt mit der 2020 erschienenen aktualisierten *ESC-Guideline* als beste Option neben dem zweitbesten «0/2h-Algorithmus» empfohlen, wobei bis auf Weiteres noch der «ESC-0/3h-Algorithmus» als vertretbare Alternative berücksichtigt bleibt (Collet et al. 2020; vgl. dazu Abb. 4.26).

4.4.4 Nutzen der Labordiagnostik des akuten Myokardinfarkts

Grundsätzlich werden Troponine von geschädigten oder toten Herzmuskelzellen freigesetzt und sind physiologisch nur in sehr geringen Mengen im peripheren Blut vorhanden. Das cTn sowie auch das hs-cTn steigen nach einem Herzmuskelschaden jedoch deutlich an und können folglich sehr früh im peripheren Blut nachgewiesen werden. Hierdurch lassen sich sogar kleinste Verletzungen des Herzens mit einer guten Sensitivität und/oder Spezifität nachweisen. Bis 2011 wurde das cTn in den europäischen und amerikanischen Leitlinien durchgängig als Standard empfohlen, bevor sich die Empfehlung hin zum hs-cTn änderte (vgl. bei Thygesen et al. 2012a,b). Der damit verbundene Zusatznutzen lässt sich aus klinischer wie aus gesund-

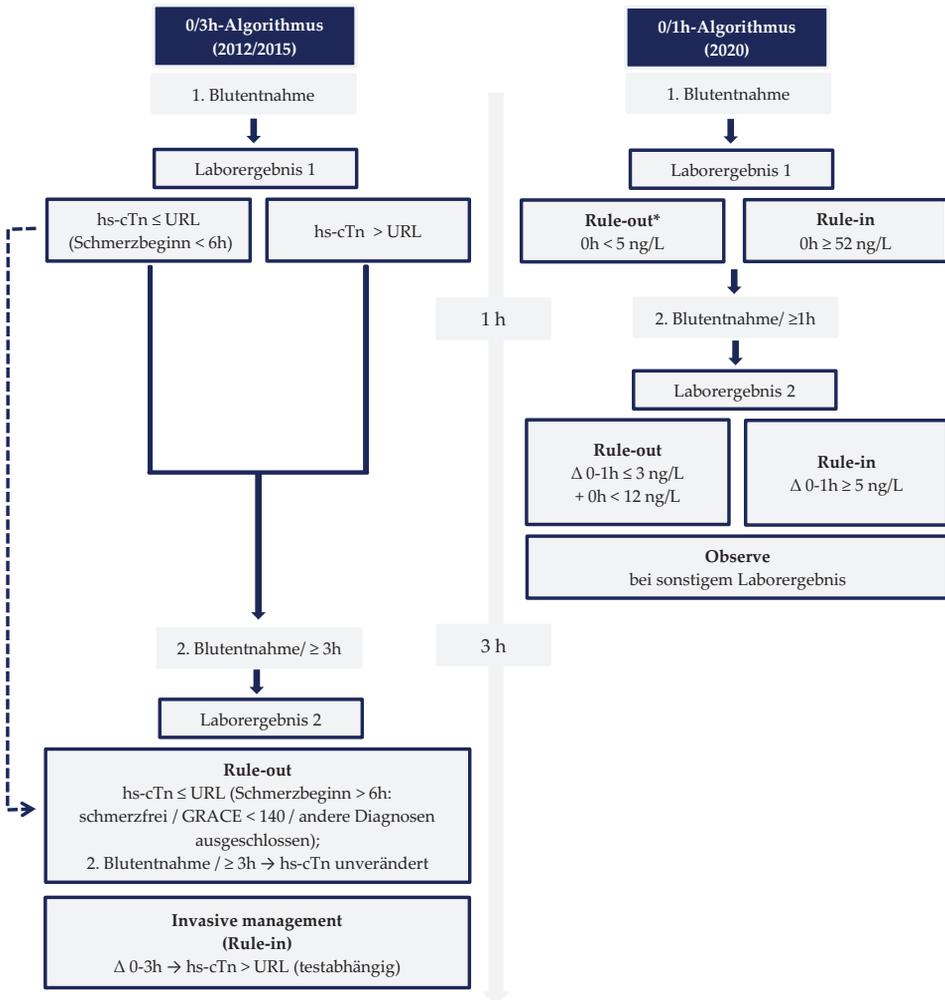


Abb. 4.26 Vereinfachte Darstellung Rule-In/Rule-Out Kriterien bei Anwendung des 0/3h-Algorithmus (2012/2015) und des 0/1h-Algorithmus (2020). Eigene Darstellung; Quellen: Thygesen et al. (2012a); Roffi et al. (2016); Collet et al. (2020). *Rule-Out ist nur möglich, wenn Symptome >3 h vor Blutentnahme erstmalig aufgetreten sind (bezugnehmend auf hs-cTnT Elecsys Roche); Cut-off Level sind beim 0/1h-Algorithmus folglich testspezifisch. Abkürzungen: GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events score; hs-cTn, high-sensitivity cardiac troponin; ng/L, Nanogramm pro Liter; URL, 99th percentile upper reference limit

heitsökonomischer Perspektive evaluieren. Eine Zielerreichung muss die technische und diagnostische Validität der Tests voraussetzen. Den Kontext illustriert Abb. 4.27 mit einer schematischen Darstellung des typischen Verlaufs des Diagnoseprozesses bei akutem Brustschmerz.

Zieldefinition. Auf Grundlage des cTn- oder hs-cTn-Ergebnisses wird mithilfe der Rule-In/Rule-Out-Methodik das Ziel verfolgt, möglichst schnelle und adäquate patientenzentrierte Entscheidungen im klinischen Setting zu finden (vgl. Collet et al. 2020; Roffi et al. 2016). Ein Rule-In hätte zur Folge, dass der Verdacht auf eine Erkrankung bestätigt wird und wei-

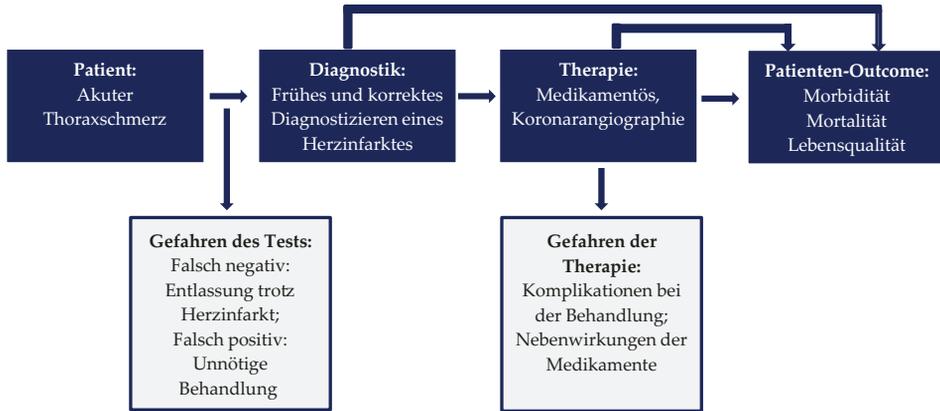


Abb. 4.27 Typischer Diagnoseprozess bei akutem Thoraxschmerz. Eigene Darstellung; Quelle: Bruno et al. (2015)

tere Tests veranlasst werden oder die Therapie beginnen kann (vgl. Abb. 4.26). Entsprechend wäre für das *Rule-Out* die Konsequenz, dass andere Diagnosen in Betracht gezogen werden sollen (Veränderung der Arbeitshypothese) oder der Patient entlassen werden könnte.

Technische Validität. Im Jahr 2007 hat die *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) zusammen mit der *National Academy of Clinical Biochemistry* Leitlinien zur Standardisierung von biochemischen Nekrosemarkern des Herzens in Bezug auf die analytische Mindestqualität für den Nachweis eines akuten Koronarsyndroms (ACS) herausgegeben.

Festgelegt wurden die Grenzwerte der einzelnen Biomarker bei Herzerkrankten im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung als Vergleichspopulation ohne bekannte Vorerkrankung des Herzens. Für das cTn wurde die Verwendung eines Tests empfohlen, der den Referenzgrenzwert am 99. Perzentil der Vergleichspopulation messen kann (*Upper Reference Limit*, URL), und gleichzeitig den *Cutoff*-Punkt zur Entscheidung für einen kardialen Gewebsuntergang darstellt. Die maximal tolerierbare analytische Ungenauigkeit wurde auf <10 % (%-VK, Variationskoeffizient) am 99. Perzentil des Referenzgrenzwerts festgelegt.

Andere Bestandteile des Blutes wie Rheumafaktoren, Biotin, Bilirubin oder Albumin dürfen nicht durch Interaktionen das Ergebnis des Troponin-Tests beeinflussen. Als Proben zur Analyse sind Serum, Plasma oder antikoaguliertes Vollblut allgemein akzeptiert (vgl. Apple et al. 2007; Thygesen et al. 2012a).

Die IFCC hat im Jahr 2015 neue Kriterien zur analytischen Qualität in Bezug auf das hs-cTn herausgegeben. Die Anforderungen aus dem Jahr 2007 wurden um eine weitere Anforderung bezüglich der Testeigenschaften erweitert. Nach der Definition der IFCC für hochsensitive Troponin-Tests sollte ein Testgerät bei >50 % der Vergleichspopulation Troponin über der Nachweisgrenze (\Rightarrow *Limit of Detection*, LoD) messen können (vgl. Apple et al. 2015).

Diagnostische Validität. Nach der Auswertung einer Vielzahl klinischer Studien zur diagnostischen Validität von cTn (vgl. Shin et al. 2018) und hs-cTn (vgl. Lee et al. 2020; Shin et al. 2018) können die in nachfolgender Tab. 4.32 angegebenen Spannweiten als weitestgehend gesichert angesehen werden.

Tab. 4.32 Diagnostische Validität der Troponine. Eigene Darstellung in Anlehnung an Shin et al. (2018) für NSTEMI und Lee et al. (2020) für AMI. Die hier zusammenfassend dargestellten Testeigenschaften zur diagnostischen Validität des cTn beruhen auf einem systematischen Review mit Patientendaten aus insgesamt 14 klinischen Studien (Shin et al. 2018); für die hs-cTn-Eigenschaften wurde eine weitere Meta-Analyse mit Patientendaten aus insgesamt 56 Studien herangezogen (Lee et al. 2020). Abkürzungen: CI, Konfidenzintervall; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert

	Hoch sensitives kardiales Troponin -hs-cTn-	Kardiales Troponin -cTn-
Sensitivität in % (CI 95 %)	86 (79–93)	71 (60–82)
Spezifität in % (CI 95 %)	76 (60–91)	96 (92–100)
PPW in % (CI 95 %)	44 (33–56)	73 (58–89)
NPW in % (CI 95 %)	97 (95–99)	96 (94–98)

Klinischer Nutzen

Nach den Resultaten einer Meta-Analyse von Lipinski et al. (2014) hat sich die Genauigkeit der Troponin-Testung mit der Einführung des hs-cTn signifikant verbessert. Durch das hs-cTn hat sich die Masszahl *Area Under the Curve* (AUC) leicht verbessert und ist von 89 % auf 92,3 % gestiegen (vgl. Tab. 4.32).

In der internationalen multizentrischen «*Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndrome Evaluation*» (APACE)-Studie wurde unter anderem gezeigt, dass Krankenhäuser, die von konventionellen Tests der vierten Generation auf hochsensitives kardiales Troponin (hs-cTn)-Tests umstellten, signifikant weniger Belastungstests durchführten und bei ambulanten Patienten 20 % niedrigere Kosten verursachten (Twerenbold et al. 2016).

In der Folge (vgl. dazu auch Müller et al. 2016) konnte auf dieser Basis das durchschnittliche Zeitintervall bis zum Start der Therapie bei Vorliegen eines AMI von 5,3 h auf 2,7 h beinahe halbiert werden (vgl. Ambavane et al. 2017). Zugleich konnte bei Nicht-Vorliegen eines AMI die Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme von durchschnittlich 6,6 h auf 4 h reduziert werden.

Das bedeutet für den Patienten, dass bei einem vorliegenden AMI die Therapie früher gestartet, und ohne AMI die Notaufnahme 2,6 h früher verlassen werden konnte (Ambavane et al. 2017). In einer australischen Studie konnte allein mit dem Ersatz von cTn durch hs-cTn (mit einer 2-Stunden-Regel) die Aufenthaltsdauer im Spital im Durchschnitt um 6,2 h gesenkt werden, mit einer Reduktion um 18 % für stationäre Aufenthalte länger als einen Tag; was sich bei Einbezug weiterer Kriterien in hs-cTn-basierte Algorithmen noch weiter verbessern liess (Jülicher et al. 2017; vgl. auch nachstehend).

4.4.5 Gesundheitsökonomische Bewertung

Die im Folgenden zusammengefassten Daten stammen aus einer internationalen Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, die eine ökonomische Analyse für England, Deutschland und die Schweiz vorlegten (Ambavane et al. 2017). Ihr zufolge hat die Umstellung vom bisherigen Standard, basierend auf einem 3-Stunden-Algorithmus (vgl. Roffi et al. 2016),

Tab. 4.33 Akuter Myokardinfarkt: Direkte Kosten im Vergleich. Aktuelle Daten für die Schweiz. HKL, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (gesamt); KHK, koronare Herzkrankheiten, AL, Analysenliste; PTCA, perkutane transluminale Coronar-Angioplastie; CABG, Koronararterien-Bypass (*coronary artery bypass grafting*). Quellen: Wieser et al. (2014); Twerenbold et al. (2016); Ambarvane et al. (2017); BAG Analysenliste (2021)

Direkte medizinische Kosten	
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	ca. 10,308 Mrd. CHF p.a. (2011)
davon ca. 27 % KHK	ca. 2,765 Mrd. CHF p.a. (2011)
davon Spitalkosten (HKL)	ca. 3,411 Mrd. CHF p.a. (2011)
davon Laborkosten (HKL)	ca. 223 Mio. CHF p.a. (2011)
Medizinische Massnahmen	
Blutentnahme	21 CHF (2016)
EKG	27 CHF (2016)
Angiographie	510 CHF (2016)
PTCA	14.800 CHF (2016)
CABG	46.000 CHF (2016)
Testkosten (2021)	
Troponin (T oder I)	23,00 CHF (AL Pos. Nr. 1734.00)
	43,70 CHF (AL Pos. Nr. 1734.01)
D-Dimere	32,00 CHF (AL Pos. Nr. 1260.00)
	45,80 CHF (AL Pos. Nr. 1260.01)

zum 1-Stunden-Algorithmus (vgl. Collet et al. 2020) mittels des hs-cTn die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme um 33 % gesenkt. Hochrechnungen gehen davon aus, dass die im Mittel eingesparten 2,12 h an freiem Bettenplatz pro Patient für England bedeuten würden, dass ungefähr 50.000 freie Bettentage pro Jahr entstehen. Zugrundeliegend für diese Hochrechnungen waren die 573.916 jährlichen Verdachtsfälle eines AMIs. Die durchschnittlichen Kosten pro Patient konnten um 46 % von 4561 GBP auf 2480 GBP gesenkt werden.

Für die Schweiz (für Kosten relevanter Massnahmen siehe Tab. 4.33) ergeben sich aus dieser aufwendigen studienbasierten Modellrechnung sogar überdurchschnittlich hohe Einsparungen von insgesamt 5807 CHF (2016) oder 40 % pro Patient durch den hs-cTn-basierten Ein-Stunden-Algorithmus und die um 2,5 h (im Durchschnitt der internationalen Studienzentren 2,1 h, siehe oben) verkürzte Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme.

Eine prospektive Implementierungsstudie für einen hs-Tn-Test liegt seit 2019 von NICE aus England vor (NICE 2019). Im *Royal Wolverhampton National Health Service Trust* in den West Midlands zeigte sich mit der Einführung des hs-cTn-Tests eine Reduktion der stationär aufgenommenen Patienten von 60,9 % auf 38,4 % der Personen mit Verdacht auf ein ACS, eine Reduktion der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 23,0 h auf 9,6 h und Einsparungen für das Spital in Höhe von rund 788.000 GBP (2016).

Die bereits zitierte australische Analyse von Paul Jülicher et al. (2017) beruht auf Daten eines Studienzentrums der ASPECT- bzw. ADAPT-Studie in Brisbane und einem Mikrosimulationsmodell unterschiedlicher hs-cTn-basierter Zwei-Stunden-Algorithmen (Than et al. 2012). Der blosse Ersatz des c-Tn-basierten Sechs-Stunden-Standards durch ein hs-cTn-basiertes Zwei-Stunden-Protokoll führte in der Modellierung zu einer Verkürzung

des durchschnittlichen Spitalaufenthalts um 6,2 h, bei Einbezug weiterer Kriterien in einfachen Algorithmen sogar um bis 13,6 (von 34,0 auf 20,4) Stunden. Eine signifikante Verminderung falsch-positiver Ergebnisse resultierte für eine der berechneten hs-cTn-basierten Strategien zu ökonomischer Dominanz gegenüber dem bisherigen Standard, bei im direkten Vergleich erwarteten Einsparungen von 486 AUS-\$ pro Patient und gleichzeitig um vier Prozentpunkte, von 90,0 % auf 94,0 %, steigender diagnostischer Genauigkeit.

Ein aktueller systematischer Review von hs-cTn-Assays zum schnellen *Rule-Out* eines AMI bei Patienten mit akutem Brustschmerz identifizierte 37 Studien mit insgesamt 123 Publikationen (Westwood et al. 2021), welche überwiegend die klinische Genauigkeit einzelner Tests adressierten. Die Voraussetzung einer minimalen akzeptablen Sensitivität von 97 % erfüllten die meisten hs-cTn-basierten multiplen Teststrategien, die eine initiale *Rule-Out*-Regel gefolgt von hs-cTn-Messungen nach ein, zwei und drei Stunden beinhalteten.

Zwei grosse randomisierte klinische Studien («High-STEACS» und «HISTORIC», beide durchgeführt in Schottland; vgl. Shah et al. 2018; Bularga et al. 2019; Chapman et al. 2020; Anand et al. 2021) bestätigten, dass eine schnelle *Rule-Out*-Strategie für AMI zu einer Reduktion sowohl der Länge als auch der Rate von Hospitalisierungen führt, ohne mit einem erhöhten Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse einherzugehen.

Die Kosteneffektivität der modellierten Strategien war in dieser Studie aus der Perspektive des britischen *National Health Service* bei Anwendung eines Schwellenwerts von 20.000 bis 30.000 GBP je gewonnenem QALY für die meisten Tests und Teststrategien grenzwertig positiv (Westwood et al. 2021).

Damit können die aus theoretischen Überlegungen heraus vorhergesagten positiven Effekte einer Einführung von hs-cTn-Tests als im Wesentlichen empirisch bestätigt gelten (vgl. St. John et al. 2018).

Nach alledem lässt sich in der Zusammenschau dieser Ergebnisse, der *ESC-Guidelines* von 2015 und 2020 (Roffi et al. 2016; Collet et al. 2020) und den Evaluationen von Vaidya et al. (2014), Westwood et al. (2015a, 2021), Ambavane et al. (2017), Jülicher et al. (2017) und Kip et al. (2017) folgern, dass für alle Nutzen-Level des Stufenkonzepts nach Fryback/Thornbury überzeugende Evidenz vorliegt.⁶

Schlussfolgerung

Unter Bezug auf das adaptierte Stufenkonzept zur Evaluation des Nutzens eines diagnostischen Tests nach Fryback und Thornbury (1991) kann somit belegt werden, dass durch die Umstellung der Diagnostik des akuten Thoraxschmerzes auf den vier Ebenen technische Validität, diagnostische Validität, klinischer Nutzen und ökonomischer beziehungsweise gesellschaftlicher Nutzen jeweils eine Verbesserung eintritt. Auch mit Blick auf die Kosten/Nutzen-Relation und mögliche Kostensenkungen kann das hs-cTn überzeugen, da sein Einsatz im Rahmen geeigneter Algorithmen zu einer finanziellen Entlastung des Ge-

⁶Dieses Ergebnis ist konkordant mit der ausführlichen Dokumentation aller durchgeführten Recherchen unter Einschluss der älteren Kosteneffektivitäts-Analysen von Collinson et al. 2013, Goodacre et al. 2013, und Thokala et al. 2012 (im projektbezogenen Archiv von InnoVal^{HC}, von den Autoren erhältlich auf Anfrage).

sundheitssystemen führen kann. Zudem können Patienten-relevante *Outcomes* aufgrund eines schnelleren Starts einer zielgerichteten Behandlung oder alternativ einer schnelleren Entlassung aus der Notaufnahme positiv beeinflusst werden.

Eckdaten «Akuter Myokardinfarkt (AMI)»

a) *Inzidenz- und Prävalenz*

Kardiovaskuläre Erkrankungen:

Prävalenz absolut:	800.181,20 (IHME 2018)
Prävalenz absolut (/100.000):	9295,90 (IHME 2018)
Prävalenz relativ (/insgesamt):	9,90 % (IHME 2018)

Akutes Koronarsyndrom (ACS) und Myokardinfarkt:

Prävalenz: 1,5 % (DEGAM 2011) – 3,5 % (Verdon et al. 2008)

Akuter Myokardinfarkt (AMI):

Inzidenz insgesamt:	17.490 (OBSAN 2017)
Inzidenz (/100.000, standardisierte Rate):	225,4 (OBSAN 2017)
Letalität (pro Erkrankte) in Prozent:	12,70 % (OBSAN 2017)

b) *Krankheitslast und Mortalität*

Akutes Koronarsyndrom (STEMI-NSTEMI) und Myokardinfarkt:

DALYs absolut:	160.979,50 (WHO 2018)
DALYs gewichtet:	7,75 % (WHO 2018)
Mortalität absolut:	11.590,62 (WHO 2018)
Mortalität gewichtet:	17,10 % (WHO 2018)

c) *Kosten aus Perspektive der OKP*

Etwa 27 % der Kosten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (2,765 Mio. CHF) sind auf koronare Herzkrankheiten zurückzuführen, worunter auch der AMI fällt (Wieser et al. 2014); direkte Kosten (ACS) betragen etwa 462 Mio. CHF für die Versicherer, welche vom AMI dominiert werden (STEMI 45,80 % und NSTEMI 35,80 %)

d) *Kosten wesentlicher medizinischer/therapeutischer Massnahmen*

Koronare Herzkrankheiten:

Direkte Medizinische Kosten:	1459 Mio. CHF–2765 Mio. CHF
Indirekte (Behandlungs-)Kosten:	2038 Mio. CHF

Die gesamte Kostenverteilung und folglich die spezifischen Kosten (pro Patient) sowohl für ACS als auch den AMI sind unbekannt (vgl. Wieser et al. 2012, 2014)

e) *Kosten relevanter Labortests/-diagnostika (vgl. Analysenliste 2021)*

Troponin (T oder I):	23,00 CHF (Pos. Nr. 1734.00)
	43,70 CHF (Pos. Nr. 1734.01)
D-Dimere:	32,00 CHF (Pos. Nr. 1260.00)
	45,80 CHF (Pos. Nr. 1260.01)

4.5 Psychiatrische Erkrankungen

Zusammenfassung

Epidemiologische Studien und Ergebnisse der Versorgungsforschung zeigen übereinstimmend, dass ein erheblicher Teil der Schweizer Bevölkerung mindestens einmal im Leben an einer psychiatrischen oder psychischen Störung erkrankt. Depressionen, die zu den am häufigsten diagnostizierten psychiatrischen Störungen zählen, gehen mit erheblichen Lebensqualitätsverlusten, mit substanziellen direkten Kosten und darüber hinaus massiven Produktivitätsverlusten einher. Aktuelle Daten legen nahe, dass psychische und psychiatrische Störungen 3–4 % des Bruttoinlandprodukts (BIP) und damit die Schweizer Volkswirtschaft mehr als 15 Mrd. CHF pro Jahr kosten.

Dessen ungeachtet erweisen sich Patienten mit depressiven Symptomen in bis zu einem Drittel der Fälle als klinisch «therapieresistent». Vielfach handelt es sich hierbei um Fehldiagnosen, etwa weil eine andere der Symptomatik zugrunde liegende Störung nicht erkannt wurde und deshalb keine kausale Therapie eingeleitet wurde. Als ein klassisches Beispiel für den stets notwendigen Ausschluss organischer Ursachen wird die Durchführung des einfachen und kostengünstigen TSH-Tests beschrieben, mit dem eine ursächliche Hypothyreose erkannt und Fehldiagnosen und ihre menschlichen/ökonomischen Folgekosten vermieden werden können. Die Hypothyreose und der TSH-Test stehen somit stellvertretend für die zahlreichen Ausschlussdiagnosen und die Rolle labormedizinischer Tests bei psychiatrischen Störungsbildern.

Das «Therapeutische Drug-Monitoring (TDM)» ist ein klinisch wichtiges Einsatzgebiet der Labordiagnostik über die Psychiatrie hinaus. Für die Therapie mit Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Index ist TDM obligat. Die hohen Kosten, die von unsachgemässer Einnahme (bis hin zu Nichteinnahme im Fall fehlender «Adhärenz») von Medikamenten verursacht werden können, begründen die Vermutung, dass das klinische und gesundheitsökonomische Nutzenpotenzial des TDM nicht ausgeschöpft wird.

4.5.1 Epidemiologie und Krankheitslast psychiatrischer Störungen

Die auf psychiatrische Erkrankungen zurückführbare Krankheitslast in der Schweiz ist hoch. Der Anteil an Schweizern und Schweizerinnen mit einer oder mehreren psychischen Erkrankungen wird in der Literatur mit 16,7 % angegeben (Datenquelle: BFS 2012). Offizielle Daten des Bundesamts für Gesundheit (BAG) bestätigen diese Angaben, demnach litten 2015 etwa 17 % der Schweizer Bevölkerung an einer psychiatrischen Erkrankung (Datenquelle: BAG 2015).

Für Europa wurde im Jahr 2005 beschrieben, dass innerhalb der gesamten Lebenszeit jede zweite Person an einer psychiatrischen Störung erkranken werde (vgl. Wittchen und Jacobi 2005). Analysen «administrativer» Daten (auf der Basis von ärztlichen Leistungs-

Tab. 4.34 Prävalenz psychischer und psychiatrischer Gesundheitsstörungen in der Schweiz (2010/2012). Eigene Darstellung in Anlehnung an Wittchen et al. (2011) und Schweizerische Gesundheitsbefragung 2012 (BFS 2012)

Kategorie	Mögliche Diagnose	Prävalenz Schweiz
Affektive Störungen	Alle affektiven Störungen	7,6 %
	Mittlere bis schwere Depression	6,5 %
Schizophrenien und Psychosen	Psychotische Störungen	1,1 %
Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	Angststörungen (Neurose)	15,6 %
	Somatoforme Störungen	4,7 %
Persönlichkeitsstörungen		1,0 %
Milde Depression		22,2 %

abrechnungen) aus Nordbaden in Südwestdeutschland zufolge wurde in den Jahren 2003 bis 2009 konstant bei jeweils etwa einem Drittel der gesetzlich krankenversicherten regionalen Bevölkerung (insgesamt 2,3 Mio. Bürgerinnen und Bürger) mindestens eine psychiatrische Störung diagnostiziert (vgl. Schwarz und Schlander 2013).

Für Erwachsene in der Schweiz wurde eine Ein-Jahres-Prävalenz der Angststörungen von 15,6 % berichtet (Wittchen et al. 2011; vgl. Tab. 4.34). Mehr als 6,5 % der Teilnehmer der Schweizerischen Gesundheitsbefragung (2012) gaben an, an einer mittleren bis starken Depression zu leiden. Werden die weiteren 22,2 % der Befragten, die das Vorliegen einer milden Depression angaben, hinzugerechnet, dann werden depressive Störungen zur Kategorie mit der höchsten Prävalenz (Datenquelle: BFS 2012).

Die Zeitspanne zwischen dem erstmaligen Auftreten einer Depression und der Erstdiagnose beträgt im Schnitt zehn Jahre (vgl. Baer et al. 2013). Die kumulative Inzidenz, bis zum 50sten Lebensjahr an einer Depression zu erkranken, wird mit 13,1 % bis 47,1 % angegeben (vgl. Angst et al. 2016; Olino et al. 2012; Takayanagi et al. 2014). Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an einer Depression nimmt überdies mit dem Vorhandensein von Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, M. Parkinson und andere) stark zu (vgl. Beise et al. 2019; Frosch et al. 2014).

Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Krankheitslast (gemessen in DALYs 2016) belegen, dass depressive Erkrankungen mit einem Anteil von 2,7 % an der Gesamtzahl «verlorener gesunder Lebensjahre» der Schweizer Bevölkerung die grösste Rolle unter den psychischen und psychiatrischen Erkrankungen spielen, gefolgt von Angststörungen (2,0 %), bipolaren Störungen (1,0 %) und Schizophrenie (0,9 %). Daneben spielen Suchterkrankungen und ihre Folgen eine wichtige Rolle (Drogenabusus, 1,1 %; Alkoholismus, 1,0 %). Tab. 4.35 bietet eine Übersicht der Krankheitslast und der Mortalität aufgrund psychischer Erkrankungen in der Schweiz (Datenquelle: WHO 2018).

Werden die Hauptgruppen der Erkrankungen aus den Daten der WHO zu den DALYs der Schweiz betrachtet, so nehmen die psychiatrischen Erkrankungen den dritten Rang mit etwa neun Prozent aller DALYs ein. Nach Krankheitsgruppen betrachtet, werden noch

Tab. 4.35 Psychische Erkrankungen in der Schweiz, Diagnosen und Krankheitslast (DALYs). Eigene Darstellung; Datenquelle: WHO (2018). «Absolut», absolute Fallzahlen der jeweiligen Diagnosen; «Gewichtet», Anteil der jeweiligen Diagnosen an der Schweizer Gesamtzahl

Psychische Erkrankungen & Substanzmissbrauch	DALYs		Todesfälle	
	Absolut	Gewichtet	Absolut	Gewichtet
Depressive Erkrankungen	56.060	2,70 %	70	0,10 %
Bipolare Störungen	20.820	1,00 %	8	0,12 %
Schizophrenie	17.820	0,86 %	490	0,72 %
Alkoholismus	20.110	0,97 %	1700	2,52 %
Drogenabusus	23.340	1,12 %	2090	3,08 %
Angststörungen	42.070	2,03 %	-	-
Essstörungen	7080	0,34 %	160	0,24 %
Autismus und Asperger Syndrom	9970	0,48 %	-	-
Kindliche Aufmerksamkeitsstörungen	5210	0,25 %	-	-
Intelligenzminderung	5070	0,24 %	140	0,21 %
Andere psychische und Verhaltensstörungen	14.910	0,72 %	-	-

Tab. 4.36 Verteilung der stationären Aufnahmen in der Schweiz (2014), nach psychiatrischen Diagnosen und Geschlecht. Quelle: Schuler et al. (2016); OBSAN (2017); Frauen, n = 47.447; Männer, n = 43.850

Diagnose	Frauen	Männer
Depressionen	28,6 %	19,7 %
Schizophrenien	12,8 %	17,1 %
Neurotische und somatoforme Störungen	16,7 %	11,8 %
Persönlichkeitsstörungen	8,2 %	4,5 %
Störungen durch Alkohol	11,9 %	22,8 %
Andere Suchterkrankungen	9,4 %	3,8 %
Andere psychiatrische Diagnosen	18,1 %	14,6 %

höhere Gesamt-DALYs nur durch maligne Neubildungen mit 17,5 % und von kardiovaskulären Ereignissen mit 13,5 % verursacht (gemäss IHME-Statistik von 2018 für das Jahr 2017; siehe Abb. 3.1).

In der Schweiz wurden im Jahr 2014 91.297 stationäre Aufenthalte mit psychiatrischer Hauptdiagnose gezählt (Datenquelle: Burla et al. 2012; Schuler et al. 2016). Das entspricht einer Rate von 12,9 Hospitalisationen pro 1000 Einwohner. Die pflegetageintensivste Diagnose innerhalb der Gruppe der psychiatrischen Erkrankungen war für beide Geschlechter die Depression, konsekutiv mit der führenden Position der Depression als Ursache einer stationären Aufnahme wegen einer psychiatrischen Diagnose (Tab. 4.36; Abb. 4.28).

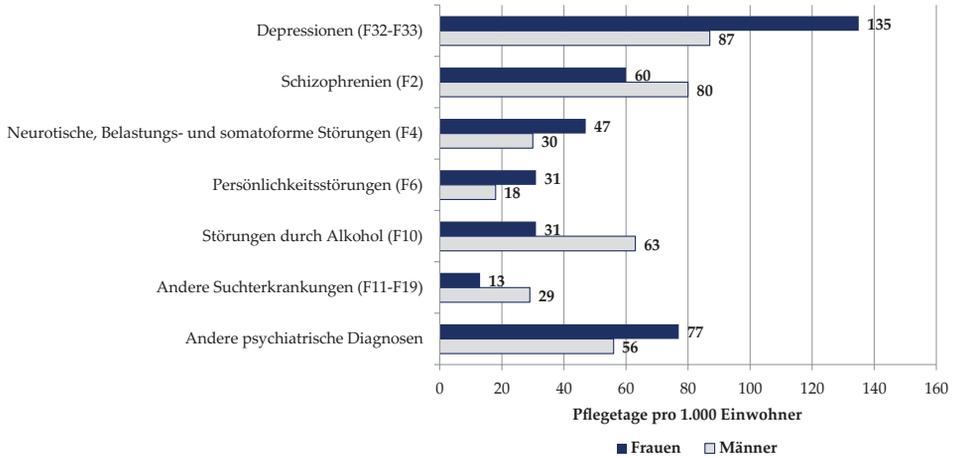


Abb. 4.28 Pflegetageraten in der Schweiz (2014), nach psychiatrischen Diagnosen und Geschlecht. Quelle: Schuler et al. (2016; mit freundlicher Genehmigung durch das Schweizerische Gesundheitsobservatorium (Obsan); vgl. auch OBSAN 2017); Pflegetage pro 1000 Einwohner; Frauen, n = 47.447; Männer, n = 43.850

4.5.2 Kosten psychiatrischer Störungen

Zu den Kosten aufgrund psychiatrischer Störungen in der Schweiz liegen divergierende Schätzungen vor, wobei sich die zugrundeliegende Heterogenität der verschiedenen Studienergebnisse nur zu einem Teil erklären lässt. Folgt man den Ergebnissen der Studie des *European Brain Council (EBC)*, dann muss für das Jahr 2010 von volkswirtschaftlichen Kosten in der Schweiz aufgrund von Erkrankungen des Zentralnervensystems (neurologische und psychiatrische Störungen zusammen) in Höhe von 15,2 Mrd. € (umgerechnet mit Kaufkraftparitäten) ausgegangen werden, wovon der EBC-Studie zufolge 1,8 Mrd. EUR auf Psychosen, 1,5 Mrd. EUR auf Angststörungen, 1,7 Mrd. EUR auf schwere Depressionen und 400 Mio. EUR auf bipolare Störungen entfielen (vgl. hierzu Gustavsson et al. 2011; Maercker et al. 2013; siehe auch Tab. 4.37).

Eine frühere Studie der Universität Zürich schätzte die Kosten von psychiatrischen Erkrankungen auf über 12 Mrd. CHF (vgl. Jäger und Rösler 2008). Die Schätzungen von Jäger und Rösler aus dem Jahr 2008 korrespondieren nur teilweise mit aktuelleren Angaben des BAG aus dem Jahr 2015, welches die jährlichen volkswirtschaftlichen Kosten für die Schweiz auf mehr als 7 Mrd. CHF beziffert (Datenquelle: BAG 2015).

Eine für das Bundesamt für Gesundheit (BAG) erarbeitete Studie ergab für das Jahr 2011 im Zusammenhang mit psychischen Störungen Gesamtkosten von mehr als 15 Mrd. CHF (Wieser et al. 2014). Diesen Daten folgend stellten psychische Erkrankungen die zweitgrösste Gruppe der Kostenverursacher innerhalb der sieben wichtigsten nichtübertragbaren Krankheiten («NCDs»).

Tab. 4.37 Gesellschaftliche Kosten ausgewählter psychiatrischer Störungen in der Schweiz.
 Quelle: EBC-Studie (2010/2013); vgl. auch Maercker et al. (2013) Fallzahl in Tausend (2010) laut EBC; Kosten pro Fall in EUR (2010); gesellschaftliche Gesamtkosten in Mio. EUR (2010); Umrechnung jeweils mittels Kaufkraftparitäten (2010)

Diagnose	Gesamtkosten (2010/in Mio. €)			
	Direkte Gesundheitskosten	Direkte nichtmedizinische Kosten	Indirekte Kosten	Gesamtkosten
Psychosen	622	0	1227	1849
Angststörungen	987	2	511	1499
Schwere Depressionen	517	274	952	1743
Bipolare Persönlichkeitsstörungen	40	34	328	402
Störungen durch Alkoholabhängigkeit	422	284	455	1161
Diagnose	Fallkosten (2010/in €)			
	Direkte Gesundheitskosten	Direkte nichtmedizinische Kosten	Indirekte Kosten	Gesamtkosten
Psychosen	8174	0	16.140	24.314
Angststörungen	935	2	485	1422
Schwere Depressionen	1121	593	2062	3775
Bipolare Persönlichkeitsstörungen	870	733	7125	8727
Störungen durch Alkoholabhängigkeit	1904	1285	2055	5244

Verursacht werden die indirekten volkswirtschaftlichen Kosten wesentlich von einer Verringerung der Leistungsfähigkeit und Arbeitsproduktivität der Patienten. Hierunter fallen die Probleme der Fehlzeiten (Absentismus), aber auch des Präsentismus. Die Kosten des Absentismus machen demnach ein Drittel der Kosten aus, für zwei Drittel der Kosten ist der Präsentismus, also die Anwesenheit bei der Arbeit trotz Krankheit, verantwortlich. Die Depression zählt hierbei zu den teuersten Krankheiten, da sie zu einem vergleichsweise hohen Verlust an Arbeitsqualität durch allgemeine Antriebsstörungen, Fehleranfälligkeit durch verminderte Konzentration, andere kognitive Einschränkungen und zu mehr Unfällen führt (vgl. Steinke und Badura 2011).

Wittchen et al. berichteten 1999, dass in Deutschland die Gesamtheit der Arbeitnehmer monatlich durchschnittlich 0,3 Tage mit eingeschränkter Arbeitsproduktivität und 0,1 Arbeitsunfähigkeitstage hatten. Im direkten Vergleich waren diese Tage bei Arbeitnehmern mit psychiatrischen Erkrankungen mit 3,5 bzw. 0,6 Tagen deutlich erhöht. Die am meisten eingeschränkte Arbeitsfähigkeit mit 7,2 Tagen je Monat wiesen die Arbeitnehmer mit affektiven Störungen auf (vgl. Wittchen et al. 1999). Auch nach administrativen Daten der Deutschen Angestellten Krankenkasse (DAK) waren depressive Episoden als Einzeldiagnose für die meisten Arbeitsausfalltage (AU-Tage) verantwortlich (vgl. IGES 2014).

Für die Schweiz wurden Folgekosten affektiver Störungen bei Personen im erwerbsfähigen Alter in Höhe von über 11 Mrd. CHF errechnet, wiederum mehrheitlich bedingt durch Fehlzeiten und verringerte Produktivität (vgl. Tomonaga et al. 2013). Tomonaga et al. (2013) schätzten mittels einer retrospektiven Datenerhebung und einem *Bottom-Up*-Ansatz, dass in der Schweiz durchschnittliche medizinische Kosten je Patient mit einer leichten, mittelschweren bzw. schweren Depression in Höhe von 4850 CHF, 13.270 CHF, bzw. 22.116 CHF (2011) entstanden. Daraus errechnen sich für die Schweiz direkte medizinische Kosten der Depression in Höhe von insgesamt mehr als 5 Mrd. CHF, wovon etwa 200 Mio. CHF auf leichte, 1,6 Mrd. CHF auf mittelschwere Fälle und zirka 3,3 Mrd. CHF (2011) auf schwere Erkrankungsfälle zurückzuführen sind. Hiervon entfielen wiederum rund 1,2, 2,7 bzw. 3,9 Mrd. CHF auf stationäre Behandlungskosten, während ambulante Kosten (mit 107, 149 bzw. 323 Mio. CHF), Psychotherapiekosten (mit 168, 217 bzw. 519 Mio. CHF) und Medikamentenkosten (mit 127, 214 bzw. 388 Mio. CHF, jeweils kumuliert für leichte, mittelschwere bzw. schwere Fälle in der Schweiz, 2011) entfielen (vgl. Wieser et al. 2014).

Psychiatrische und psychische Erkrankungen sind damit eine wesentliche Ursache von Morbidität, verursachen hohe direkte Krankheitskosten und Produktivitätsausfälle. Isoliert man aus den Berechnungen der EBC-Studie die Anteile psychiatrischer Ursachen an den betrachteten (auch neurologischen) Diagnosen, dann entfielen 2010 auf diese umgerechnet etwa 11 Mrd. CHF, wovon 37 % auf direkte medizinische Kosten im Gesundheitssystem, 13 % auf direkte nicht-medizinische Kosten (Sozialdienste, informelle Betreuung) und 50 % auf Arbeitsausfälle durch Krankheit und vorzeitige Pensionierungen («indirekte Kosten») entfielen (vgl. Maercker et al. 2013; Schuler et al. 2016).

Besonders aus volkswirtschaftlicher Perspektive verursachen psychiatrische Erkrankungen also hohe Kosten. Orientiert man sich an den Schätzungen der WHO, dann werden in der Europäischen Union zirka drei bis vier Prozent des Bruttoinlandsprodukts (BIP) für die gesellschaftlichen Kosten von psychiatrischen Erkrankungen verbraucht (Datenquelle: WHO 2008). Übertrüge man die Schätzungen der WHO (konservativ mit 3 %) auf die Schweiz, dann könnten psychische und psychiatrische Probleme im Jahr 2010 bei einem BIP von 551 Mrd. CHF Kosten von mehr als 16 Mrd. CHF verursacht haben; hochgerechnet auf das Jahr 2020 (bei einem BIP von 706 Mrd. CHF) dann schon bis zu 21 Mrd. CHF.

4.5.3 Labormedizin in der Psychiatrie

Viele psychiatrische Erkrankungen gehen mit Fehlfunktionen des zentralen Nervensystems (ZNS) einher. Häufig lassen sich genetische Prädispositionen ausmachen, weshalb der Neurogenetik bei der Entstehung eine wichtige Rolle zukommt. Jedoch stehen derzeit keine Biomarker zur Verfügung; die Diagnosen werden primär anhand klinischer Beobachtungen gestellt (vgl. Suttorp et al. 2016).

Im Folgenden werden zwei spezifische Einsatzgebiete der Laboratoriumsmedizin, einerseits im Rahmen der Diagnostik depressiver Störungen und ihrer zielgerichteten Therapie, andererseits im Rahmen des therapeutischen Drug-Monitoring («*Therapeutic Drug Monitoring*», TDM), skizziert.

Beide Beispiele stehen jeweils für einen auch in Fachkreisen vielfach unterschätzten Beitrag labormedizinischer Verfahren zum patientenbezogenen und gesellschaftlichen Nutzen der psychiatrischen Versorgung. Das erste Beispiel, der geradezu klassische Spezialfall des Entstehens einer depressiven Störung auf dem Boden einer Hypothyreose, steht stellvertretend für die grosse Bedeutung des Ausschlusses organischer Ursachen einer psychiatrischen Symptomatik (vgl. zum Beispiel Preskorn 2021; Anfinson und Kathol 1992), etwa durch andere endokrinologische Ursachen, aber auch inflammatorische Geschehen (Meningitiden, Meningoenzephalitiden, Neuroborreliose, Neurolyues, HIV-Enzephalopathie, Autoimmunerkrankungen wie multiple Sklerose und Enzephalopathien auf dem Boden von Leber- oder Nierenerkrankungen, Alkoholabusus, u. v. a. m.).

Das zweite betrachtete Fallbeispiel des TDM hat Bedeutung weit über den Bereich der Psychiatrie hinaus: wichtige Anwendungsfälle betreffen zahlreiche Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite – genannt seien hier nur die Antikoagulantientherapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten wie Cumarin oder Warfarin und die immunsuppressive Therapie mit Wirkstoffen wie Cyclosporin oder Tacrolimus (Ageno et al. 2012; Zhang und Zhang 2018; Kahan et al. 2002). Das dem TDM zugrundeliegende Rationale ist regelmässig geleitet von der Erkenntnis, dass eine geringe therapeutische Breite mit erhöhten Risiken einher geht, einerseits im subtherapeutischen Dosisbereich zu verbleiben und damit die für die gewünschte Wirkung notwendige Minimaldosis zu verfehlen, andererseits aber bei zu hoher Dosierung toxische Nebenwirkungen zu provozieren. Das ist besonders relevant für Arzneimittel mit individuell variabler Metabolisierung. Ein weiterer wiederkehrender Aspekt ist das TDM für die Überprüfung der Therapie-Adhärenz, zumal es Grund zu der Vermutung gibt, dass mangelnde Adhärenz auch in anderen Situationen als nach einer Organtransplantation nicht «nur» den direkt angestrebten Therapieerfolg zu vereiteln vermag, sondern in der Folge zu schlechteren patientenrelevanten *Outcomes*, mithin erhöhter Morbidität und Mortalität führen kann (vgl. Leven et al. 2017; Lieber et al. 2015; u. a.). Eine Diskussion dieser und weiterer Aspekte und Indikationen hätte indes den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt.

4.5.4 Depressive Störungen: Diagnose und Differenzialdiagnose

Für die Diagnostik einer Depression stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung (vgl. APA Task Force 2000). Über lange Zeit wurde das *Depression Screening Questionnaire* (DS Q-10) bevorzugt angewendet. Teilweise wird auch nach der Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen (ICD-10, Kapitel V [F]) und/oder dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* der *American Psychiatric Association* (DSM) verfahren.

Seit 2012 wird in der Schweiz das *Brief Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) bevorzugt, da dieses Instrument einerseits international weit verbreitet angewendet wird und andererseits eine sehr hohe Testgüte aufweist (vgl. Rüesch et al. 2011). Für die Verlaufskontrolle wird regelmässig der sogenannte *PHQ-9-Monitoring*-Fragebogen eingesetzt (vgl. Frosch et al. 2014).

Labortests spielen bei der Diagnostik zunächst keine dominante Rolle. Der aktuellen Guideline des Schweizer mediX-Netzes, einem Zusammenschluss von regionalen Ärztenetzwerken mit Sitz in Zürich, folgend können beim Verdacht auf eine Depression indiziert sein (Beise et al. 2019; Frosch et al. 2014): Hämatogramm, CRP, Blutzucker, Elektrolyte, Kreatinin, GPT, TSH; bei Müdigkeit oder Leistungsschwäche auch Bestimmung von Ferritin (im menstruierenden Lebensabschnitt), BSR, evtl. HIV, Hepatitis C-IgG (auch bei normaler GPT) und Kalzium. Sie können als eine Komponente eines dreiteiligen diagnostischen Abklärungsprozesses verstanden werden:

Die dreiteilige diagnostische Abklärung einer Depression wird in einer Empfehlung des Schweizer Hausärzte-Netzwerks mednetbern aus dem Jahr 2017 wie folgt beschrieben.

<i>Teil 1:</i>	<i>Symptome der Depression</i>
	Die Haupt- und Zusatzsymptome der Depression werden mit klaren, leicht verständlichen und unverfänglichen Fragen bestimmt.
<i>Teil 2:</i>	<i>Somatische Krankheiten und Medikamente</i>
	Da hier die Ursache einer depressiven Episode liegen könnte, wird empfohlen, einen Laborbefund mit Differentialblutbild, Chemie, TSH, EKG (hier ist auf ein verlängertes QT-Intervall zu achten), Vitamin B12 und MMS (<i>Mini Mental Status</i>) bei älteren Menschen einzuholen.
<i>Teil 3:</i>	<i>Psychische Begleiterkrankungen und Ressourcen</i>
	Die Fragen zum psychiatrischen Zustand zielen auf Angst-, Zwangs- und manische Symptome ab und erfragen gleichzeitig Ressourcen. Hierunter fallen soziale Beziehungen, ein Arbeitsverhältnis, finanzielle Absicherung, Wohnform oder sportliche Betätigung und Aktivitätslevel (vgl. Giani et al. 2016, 2018).

4.5.5 Depressionen mit organischer Ursache: Beispiel Hypothyreose

Betreffend den hier mit Blick auf die Dokumentation seines Nutzens hin analysierten Einsatz des TSH-Tests zum Ausschluss einer gestörten Schilddrüsenfunktion finden die Empfehlungen der Schweizer Ärztenetzwerke (Beise et al. 2019; mednetbern 2017) eine klare Unterstützung in den *Clinical Practice Guidelines* der *American Association of Clinical Endocrinologists* und der *American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in*

Adults, welche feststellen: «*The diagnosis of subclinical or overt hypothyroidism must be considered in every patient with depression*» (Garber et al. 2012).⁷

Die klinische Relevanz der gestörten Schilddrüsenfunktion für affektive Störungen ist seit langem bekannt. Schon früh wurde beschrieben, dass in einer Gruppe «therapieresistenter» Patienten in 19 % bis 27 % der Fälle eine Hypothyreose vorlag, während das in jenen Fällen, die auf eine adäquate Therapie ansprachen, nur zu zwei Prozent zutraf (Hickie et al. 1996). Epidemiologischen Daten zufolge muss davon ausgegangen werden, dass ein bis vier Prozent aller Patienten mit affektiven Störungen an einer manifesten Schilddrüsenunterfunktion leiden, während mit einer subklinischen Hypothyreose sogar bei vier bis vierzig Prozent der Patienten zu rechnen ist (Wolkowitz und Rothschild 2003). Umgekehrt gelten Depressionen als die häufigste neuropsychiatrische Folge von Schilddrüsenfunktionsstörungen (Ingram 2009); Patienten mit Hypothyreose bieten häufig depressive Symptome und sind psychomotorisch verlangsamt; in schweren Fällen können sich Zeichen von Melancholie und Demenz einstellen (vgl. Hage und Azar 2012).

Eine Vielzahl klinischer Studien untersuchte das Auftreten einer Depression als abhängige Variable einer Schilddrüsendysfunktion. Die Mehrzahl dieser Untersuchungen belegt statistisch signifikante Abweichungen der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum im Zusammenhang mit depressiven Störungen (vgl. hierzu u. a. bei Delitala et al. 2016; Latha et al. 2019; O’Shea 2002; Stipcevic et al. 2008; Talaei et al. 2017).

Schilddrüsenhormone:

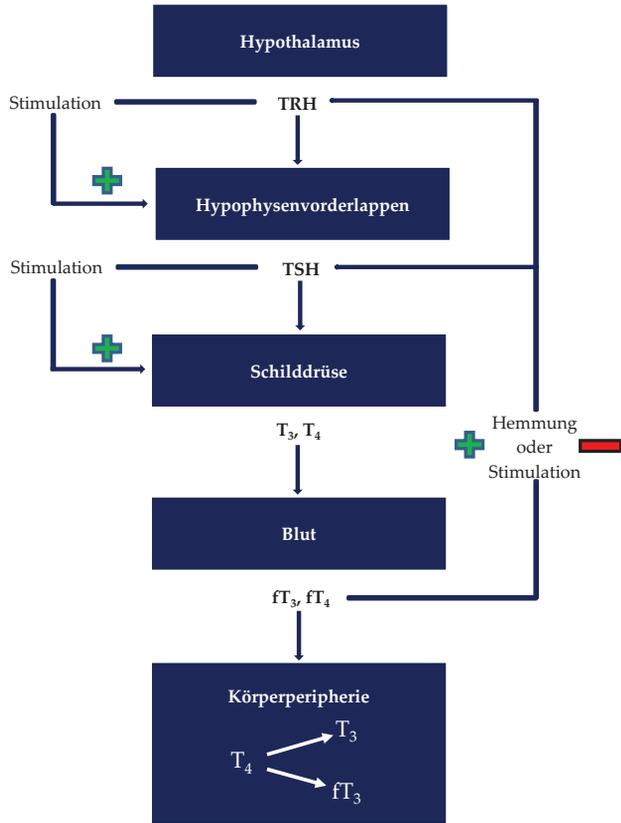
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon (synonym auch «Thyreotropin» oder «thyreotropes Hormon»),
T3	Triiodthyronin bzw. freies T3, FT3,
T4	Tetraiodthyronin (oder «Thyroxin»), bzw. freies T4, FT4.

Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 werden in das Blut abgegeben und liegen dort ganz überwiegend an Transportproteine gebunden vor. Nur ein kleiner Prozentsatz liegt in freier, ungebundener Form vor und ist biologisch aktiv. Deshalb korreliert der freie Anteil besser als die Gesamtkonzentration mit der aktuellen Stoffwechsellage und wird daher bevorzugt bzw. heute nahezu ausschliesslich gemessen (vgl. Suttorp et al. 2016; Abb. 4.29).

Aktuelle Meta-Analysen zeigen einen Zusammenhang von autoimmunen Thyreoiditiden und dem Vorliegen einer Depression mit einer *Odds Ratio* von 3,56 (95 %-Konfidenzintervall von 2,14 bis 5,94; Siegmann et al. 2018). Sie finden auf der Basis der Daten von mehr als 12.000 (Loh et al. 2019) bzw. sogar 100.000 (Tang et al. 2019) Patienten weiter, dass Patienten mit einer subklinischen Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) mit statistisch signifikant erhöhter Wahrscheinlichkeit eine Depression aufweisen (Loh et al. 2019; Tang et al. 2019).

⁷Weniger eindeutig sind die einschlägigen Aussagen in der «S3-Leitlinie/Nationale[n] Versorgungsleitlinie» (DGPPN et al. 2015) zur unipolaren Depression.

Abb. 4.29 Vereinfachte Steuermechanismen der Schilddrüsenhormonsynthese. Eigene Darstellung in Anlehnung an Suttorp et al. (2016). Die peripheren Hormone T_3 und T_4 werden in der Praxis nahezu ausschliesslich in ihrer freien Form (fT_3 und fT_4) bestimmt



4.5.6 Nutzen der TSH-Bestimmung im Rahmen der Abklärung einer Depression

Nach gängiger Praxis ist bei Verdacht auf eine depressive Episode immer die Labordiagnostik Bestandteil des diagnostischen Prozesses. Denn die Ursache einer Depression kann in der Funktionsstörung der Schilddrüse gefunden werden. Als wichtigster Laborparameter steht das TSH stets zu Anfang der Diagnostik einer Schilddrüsendysfunktion. Aufgrund der über die Jahre weiter verbesserten, hervorragenden Testeigenschaften (siehe Tab. 4.38) wird das TSH-Testverfahren bevorzugt genutzt, es gilt als dasjenige mit der höchsten Zuverlässigkeit (vgl. de los Santos et al. 1989).

Da es bei einem T_3 - und T_4 -Mangel zu einem konsekutiv erhöhtem TSH und bei einer Hyperthyreose zu einem erniedrigtem TSH kommt, schliesst ein normaler TSH-Wert in aller Regel sowohl eine Hyperthyreose als auch eine primäre Hypothyreose aus (der übliche Normwert liegt zwischen 0,27 und 4,20 mU/l; vgl. Thomas 2005).

Tab. 4.38 Testeigenschaften der verschiedenen TSH-Assay-Generationen. [Die exakten Werte können laborspezifischer Variation unterliegen.] Eigene Darstellung; Datenquelle: Carvalho et al. (2013)

	TSH Assay 1. Generation	TSH Assay 2. Generation	TSH Assay 3. Generation
Sensitivität in %	75	96	97
Spezifität in %	90	93	93
LR+ (CI 95 %)	7,5(4,12–13,65)	13,71 (6,71–28,05)	13,86(6,78–28,33)

Tab. 4.39 Kosten relevanter Labortests in der Schweiz. Eigene Darstellung; Datenquelle: BAG Analysenliste (2021)

Labortest	Kosten	Pos. Nr.
TSH	9,00 CHF	Pos. Nr. 1718.10
fT ₃ /T ₃	jeweils 10,40 CHF	Pos. Nr. 1732.00 und 1733.00
fT ₄ /T ₄	jeweils 9,00 CHF	Pos. Nr. 1720.00 und 1721.00

Die weit verbreitete Praxis der parallelen Durchführung mehrerer dieser Tests lässt sich im Rahmen des Screenings von depressiven Patienten auf das Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung weder klinisch noch ökonomisch begründen. Eine rationale Teststrategie beginnt initial mit der Durchführung eines TSH-Tests (vgl. Garber et al. 2012; Ross et al. 2016; Sheehan 2016). Erst bei Abweichungen vom Normbereich sind weitergehende Tests indiziert (Nordyke et al. 1998); bei nur geringfügig erweitertem Referenzbereich (vgl. Henze et al. 2017) lässt sich die überwiegende Zahl nachfolgender FT₄-Bestimmungen vermeiden, so dass ohne klinisch relevante Nachteile Einspareffekte erzielt werden können (vgl. u. a. Kasonga et al. 2018; Kluesner et al. 2018; Volpé 1997).

Über den TSH-Test hinausgehende Laboruntersuchungen sind daher nur mehr zur Differenzialdiagnose der Ursache einer Schilddrüsenfehlfunktion indiziert (vgl. Soh und Aw 2019).

Die geringen Mehrkosten für einen TSH-Test im Rahmen der Abklärung einer depressiven Symptomatik werden durch den klinischen Nutzen mehr als ausgeglichen (vgl. Schectman und Pawlson 1990). Da depressive Patienten vorwiegend mit körperlichen Beschwerden vorstellig werden und es vom ersten Auftreten der Symptomatik bis zur letztendlichen Diagnose bis zu zehn Jahre brauchen kann, wird empfohlen, schon bei Verdacht auf eine Depression den TSH-Wert zu bestimmen. Unter der Berücksichtigung der möglichen wirtschaftlichen Folgen eines jährlichen Produktivitätsverlusts von bis zu 2000 EUR (indirekte Kosten pro Fall einer schweren Depression in der Schweiz, 2010; vgl. Tab. 4.37) oder – nach US-amerikanischen Studien – etwa 1782 EUR (Kostendaten in USD für 2012 und mittels Kaufkraftparitäten umgerechnet) pro Patient bei schwerer Depression stehen die Laborkosten (vgl. Tab. 4.39) in keinem Verhältnis zu den Belastungen, die entstehen, sollte eine Depression übersehen oder fehldiagnostiziert werden (vgl. Grochtdreis et al. 2015).

Eckdaten «Depression»**a) Inzidenz und Prävalenz****Psychiatrische Störungen:**

Prävalenz:	>50 % (Maercker et al. 2013; SGB 2012)
------------	--

Milde Depression

Prävalenz:	22,2 % (Maercker et al., 2013; SGB 2012)
------------	--

Affektive Störungen/Mittlere bis schwere Depression

Prävalenz:	6,5 % [>310.000] (Maercker et al. 2013; SGB 2012)
------------	---

Psychiatrische Störungen/Depression

Inzidenz (kumulativ, Erkrankung bis 50. Lebensjahr): 13,1 % – 47,1 % (Angst et al. 2016; Olino et al. 2012; Takayanagi et al. 2014)

b) Krankheitslast und Mortalität

DALYs absolut:	56.056 (WHO 2018)
DALYs gewichtet:	2,7 % (WHO 2018)
Mortalität absolut:	7,0 (WHO 2018)
Mortalität gewichtet:	0,1 % (WHO 2018)

c) Kosten (aus Perspektive der OKP)

Gesundheitsausgaben insgesamt im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen liegen bei mehr als 15 Mrd. CHF; Volkswirtschaftliche Kosten psychiatrischer Erkrankungen liegen bei mehr als 7 Mrd. CHF pro Jahr (BAG 2015)

d) Kosten wesentlicher medizinischer/therapeutischer Massnahmen

Direkte medizinische Kosten pro Patient:	4850–22.116 CHF
Medikamentenkosten pro Patient:	644–1443 CHF

(vgl. Wieser et al. 2014)

e) Kosten relevanter Labortests/-diagnostika (vgl. Analysenliste 2021)

TSH:	9,00 CHF (Pos. Nr. 1718.10)
fT ₃ /T ₃ :	jeweils 10,40 CHF (Pos. Nr. 1732.00 und 1733.00)
fT ₄ /T ₄ :	jeweils 9,00 CHF (Pos. Nr. 1720.00 und 1721.00)

4.5.7 Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie

Die Möglichkeiten und die klinische Bedeutung des «Therapeutischen Drug-Monitoring» (TDM) in der Psychiatrie werden vermutlich ähnlich wie der Nutzen des TSH-Tests in der Schweiz vielfach unterschätzt,⁸ obschon das Konzept in wesentlichen Aspekten in Laus-

⁸Sowohl der TSH-Test bei (Verdacht auf) eine(r) depressive(n) Störung als auch die Anwendungsbreite des Konzepts des *Therapeutic Drug Monitoring* stehen für einen auch in Fachkreisen weithin unterschätzten Beitrag labormedizinischer Verfahren zum patientenbezogenen und gesellschaftli-

anne inauguriert wurde (vgl. Baumann et al. 2004). Auch ausserhalb der Fachdisziplin «Neurologie und Psychiatrie» bekannt und anerkannt ist die Bedeutung der regelmässigen Überwachung der Serumspiegel bei einer Therapie mit Lithiumsalzen, dem traditionellen «Goldstandard» für die Behandlung bipolarer Störungen (vgl. u. a. Amdisen 1977; Collins et al. 2010; Delva und Hawken 2001; Grandjean und Aubry 2009; Malhi et al. 2013), für die es wegen ihrer geringen therapeutischen Breite als obligat gilt. Ähnlich verhält es sich mit der neuropsychiatrischen Therapie mit dem Antiepileptikum Carbamazepin (vgl. u. a. Bertilsson et al. 1986; Brahmi et al. 2008; Kerr et al. 1994; Li et al. 2016; Spina et al. 1996).

Die **therapeutische Breite** oder das «therapeutische Fenster» ist der Konzentrationsbereich eines Arzneistoffs oder seiner wirksamen Metaboliten, der sich zwischen der minimalen effektiven Konzentration (*minimum effective concentration*, MEC) und der minimalen toxischen Konzentration (*minimum toxic concentration*, MTC) befindet. Der Abstand (oder genauer, der Quotient) zwischen beiden Grenzen wird auch als therapeutischer Index bezeichnet. Aufgrund inter- (und intra-) individueller Variabilität der Pharmakokinetik (vgl. Preskorn et al. 1993; Preskorn 2008), Störungen durch Komorbiditäten und Komedikationen (Arzneimittelinteraktionen) und weiteren Faktoren wie Genpolymorphismen ist die verabreichte Dosis eines Medikaments in vielen Fällen nicht hinreichend prädiktiv für die erreichte Wirkstoffkonzentration im Blut und am Wirkort (bei zentral wirksamen Substanzen nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke; vgl. Abb. 4.30).

Ein evidenzbasierter **therapeutischer Referenzbereich** ist eine wesentliche Voraussetzung für die Durchführung des TDM. Er definiert eine obere Grenze, bei deren Überschreiten die Verträglichkeit abnimmt oder toxische Nebenwirkungen drohen, und eine untere Grenze, unterhalb derer keine therapeutische Wirksamkeit erwartet werden kann. Die empfohlenen Referenzbereiche für Psychopharmaka beziehen sich in der Regel auf die Talspiegelkonzentration eines Wirkstoffs im Blut und in vielen tabellarischen Zusammenstellungen auf die Hauptindikation des jeweiligen Arzneimittels.

Ein TDM ist, wie alle diagnostischen Massnahmen, genau dann sinnvoll, wenn daraus ein konkreter Nutzen für die Patientenversorgung und deren Effektivität (oder, in Anlehnung an das KVG, deren Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) erwächst. Das ist in den Fällen einer Therapie mit Lithium oder Carbamazepin aus medizinischen Gründen regelmässig der Fall und betrifft übrigens, jenseits des TDM im engeren Sinn, auch die labormedizinische Überwachung der Therapie auf das Auftreten unerwünschter

chen Nutzen der psychiatrischen Versorgung. Mit der Konzentration auf ihren Nutzen in der Psychiatrie im Kontext der vorliegenden Arbeit soll keinesfalls der teils enorme Nutzen beider Verfahren in anderen Therapiegebieten negiert werden. TDM ist beispielsweise als sehr nützlich erwiesen für bestimmte Antibiotika (Gentamicin, Tobramycin, Vancomycin), bei der Verwendung von Herzglykosiden (Digoxin, Digitoxin), Antiasthmatica (Theophyllin), Antikonvulsiva (neben Carbamazepin auch Phenytoin), Zytostatika (zum Beispiel Methotrexat) und Antiarrhythmika (zum Beispiel Chinidin und Amiodaron). Die Konsensusleitlinien für TDM der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) von 2017 geben therapeutische Referenzbereiche, Indikationen und Empfehlungsgrade für das TDM von 154 Neuropsychopharmaka an (Hiemke et al. 2018).

Abb. 4.30 Therapeutisches *Drug-Monitoring* in der Psychopharmakologie: Der lange Weg von der Verordnung bis zur Wirkung. Eigene Darstellung in Anlehnung an Hiemke et al. (2018)



Nebenwirkungen betreffend Stoffwechsel- und Organfunktionen (die Bestimmung von Elektrolyten einschliesslich Calcium, Harnsäure, Kreatinin, TSH und weiteren Parametern; vgl. Malhi et al. 2013; Nederlof et al. 2018).

Neben **obligatorischen Indikationen** aus Gründen der Arzneimittelsicherheit (wie in den beispielhaften Fällen von Lithium und Carbamazepin) halten die aus der Schweiz, Österreich, Südtirol und Deutschland kommenden Autoren der aktuellen «*Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017*» ein TDM auch für Psychopharmaka mit einem «hohen Empfehlungsgrad» (Tab. 4.40 und 4.41) für obligat indiziert (Hiemke et al. 2018). Von den 154 untersuchten Neuropsychopharmaka fallen demzufolge 17 in die höchste Stufe («*Level of Recommendation*») «dringend empfohlen[es]» TDM und weitere 45 in die zweithöchste Stufe «empfohlen[es]» TDM. In *Level 1* (dringend empfohlen) fallen dem zitierten, umfangreich dokumentierten Experten-Konsensus zufolge die meisten trizyklischen Antidepressiva, während die neueren selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) in *Level 2* («empfohlen») eingruppiert wurden.

Zu den **spezifischen Indikationen** für ein TDM zählen dem Konsensus zufolge insbesondere ein Verdacht auf unzureichende Adhärenz («*adherence*», früher auch «*Compliance*» oder «*Therapietreue*» des Patienten) sowie ausserdem ungenügendes Ansprechen

Tab. 4.40 Empfehlungsgrade für das TDM von Psychopharmaka. Korrespondierend mit der schwächeren Evidenzlage ist die Beschreibung der klinischen Konsequenzen bei einer «Level 2»-Empfehlung deutlich zurückhaltender. Eigene Darstellung; angelehnt an Hiemke et al. (2018), S. 50 f., und Hefner (2018)

	Empfehlungsgrad	
Evidenzstärke	<i>Level 1</i>	Die therapeutischen Referenzbereiche sind durch Studien <i>validiert</i> . Kontrollierte klinische Studien haben positive Effekte eines TDM nachgewiesen.
	<i>Level 2</i>	Die therapeutischen Referenzbereiche wurden aus Studien gewonnen, bei denen die klinische Wirkung mit Arzneistoffkonzentrationen im Blut <i>korreliert</i> wurden.
Empfehlung	<i>Level 1</i>	Ein TDM ist für die Dosisfindung und für spezielle Indikationen <i>dringend empfohlen</i> .
	<i>Level 2</i>	Ein TDM ist für die Dosisfindung und für spezielle Indikationen <i>empfohlen</i> .
Klinische Konsequenzen	<i>Level 1</i>	Bei Arzneistoffkonzentrationen innerhalb der therapeutischen Referenzbereiche besteht die <i>höchste Wahrscheinlichkeit</i> für ein Therapieansprechen, unterhalb der Referenzbereiche ist die Ansprechrate bei Akutbehandlung mit <i>Placebo</i> vergleichbar, bei chronischer Therapie besteht ein erhöhtes <i>Rückfallrisiko</i> ; oberhalb der Referenzbereiche besteht ein erhöhtes Risiko für Unverträglichkeiten oder sogar Toxizität.
	<i>Level 2</i>	<i>Ein TDM erhöht die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens bei Nonrespondern.</i> Bei Arzneistoffkonzentrationen unterhalb der therapeutischen Referenzbereiche besteht ein Risiko schwachen Ansprechens auf die Therapie; oberhalb der Referenzbereiche besteht ein erhöhtes Risiko für Unverträglichkeiten oder sogar Toxizität.

Tab. 4.41 Neuropsychopharmaka mit dringend empfohlenem TDM. Wirkstoffe mit einem Empfehlungsgrad «Level 1». Quelle: Hiemke et al. (2018)

Substanzklasse	Wirkstoffe
Antidepressiva	Amitriptylin, Amitriptylin-Oxid, Citalopram, Clomipramin, Imipramin, Nortriptylin
Antipsychotika	Amisulprid, Clozapin, Fluphenazin, Haloperidol, Olanzapin, Perazin, Perphenazin, Thioridazin
Stimmungsstabilisierer	Carbamazepin, Lithium, Valproinsäure
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure

oder Auftreten unerwünschter Ereignisse bei empfohlener Dosis, Verschlechterung der Symptomatik und weitere besondere Umstände (Hiemke et al. 2018).

In der Summe bietet das Konsensus-Dokument mit insgesamt 1358 verarbeiteten wissenschaftlichen Einzelreferenzen eine eindrucksvolle Analyse der verfügbaren Evidenz für das sachgerechte Vorgehen und für den resultierenden patientenbezogenen Nutzen von

TDM-Massnahmen, der in den Empfehlungsgraden «Level 1» und «Level 2» als gut (oder, betreffend «Level 2», zumindest recht gut – oder zumindest plausibilisiert, bei bestehenden Einschränkungen gemessen an den Standards der evidenzbasierten Medizin) belegt gelten darf.

4.5.8 Gesundheitsökonomische Bewertung

Auch für den **gesellschaftlichen Nutzen** gibt es – bei insgesamt allerdings deutlich schwächerer gesundheitsökonomischer Studienlage – gute Hinweise. Einer Modellierung zufolge sollen sich die Kosten, die alleine in den Vereinigten Staaten dem Gesundheitssystem aufgrund nicht-optimierter Arzneimitteltherapien – nicht nur wegen des Dosisregimes, sondern unter Einschluss fehlender Therapie-Adhärenz der Patienten – entstehen, auf jährlich 495 bis 673 Mrd. USD (2016) addieren, was 16 % der gesamten nationalen Gesundheitsausgaben entspräche (vgl. Watanabe et al. 2018). In die Modellierung eingerechnet wurden Therapieversager ebenso wie Nebenwirkungen und ihre Folgen für die Kosten der medizinischen Versorgung aus der Perspektive der Kostenträger, nicht dagegen direkte nichtmedizinische, indirekte und intangible Kosten. Zu letzteren errechneten die Autoren eine potenziell vermeidbare Mortalität von 276.000 Fällen im Jahr 2016 (Watanabe et al. 2018).

Da TDM sowohl zur Dosisoptimierung als auch zur Adhärenz beitragen kann, erscheint es angesichts dieser Zahlen hochgradig plausibel, von dessen gezieltem Einsatz nicht nur eine gute Kosten/Nutzen-Relation, sondern in geeigneten Fällen sogar Kosteneinsparungen zu erwarten (vgl. Tyson et al. 2020). Einschränkend angemerkt werden muss, dass ein systematischer Review aus dem Jahr 2005 aufzeigte, dass für TDM mindestens zu diesem Zeitpunkt nur sehr wenige formale Evaluationen der Kosteneffektivität vorlagen (Touw et al. 2005).⁹

Die beklagenswerte Evidenzlage, die erheblichen weiteren Forschungsbedarf signalisiert, hat sich zwar mittlerweile spürbar verbessert, so dass jetzt Kosteneffektivitätsanalysen (mit positiven Ergebnissen) für etliche Anwendungen von TDM vorliegen – beispielsweise für Anti-TNF-Therapie bei rheumatoider Arthritis (vgl. bei Mould 2016 und Martelli et al. 2017) und entzündlichen Darmerkrankungen (ulzerative Kolitis und M. Crohn) und für Adalimumab-Therapie der rheumatoiden Arthritis (vgl. bei Gomez-Arango et al. 2021), wobei sich TDM jeweils als kostensenkend zeigte (vgl. auch bei Steenholdt et al. 2014 und Guidi et al. 2018). Weniger eindeutig sind dagegen Ergebnisse für die inkrementelle Kosteneffektivität eines proaktiven TDM der Infliximab-Therapie bei M. Crohn (vgl. Negoescu et al. 2020), während für TDM vor allem bei hochpreisigen Biologika-Therapien von entzündlichen Darmerkrankungen weithin Kosteneffektivität aufgezeigt werden konnte (vgl. McNeill und Barclay 2020).

Bezogen auf die Therapie mit trizyklischen Antidepressiva wurde schon früh belegt, dass TDM zu einer Reduktion schwerer Nebenwirkungen beiträgt (vgl. Preskorn und Fast

⁹Touw et al. (2005) wörtlich: «*Very few studies have been performed that document the cost-effectiveness of TDM, and TDM has been demonstrated to be cost-effective only for aminoglycosides*».

1991, 1992). Eine in den Vereinigten Staaten durchgeführte retrospektive Analyse aufgrund von Daten aus Krankenakten (Simmons et al. 1985) ergab, dass mit trizyklischen Antidepressiva behandelte Patienten im Durchschnitt 6,1 Tag früher aus dem Spital entlassen wurden und 55,4 Tage früher ihre Berufstätigkeit wieder aufnahmen, wenn ihre Dosis anhand pharmakokinetischer Parameter titriert wurde – ein nicht nur statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe mit «empirischer Dosierung».

Für die Citalopram-Therapie wurde in einer Mainzer Studie an 55 Patienten eine Hospitalisierungsdauer von 49 Tagen versus 72 Tagen (Unterschied $p < 0,03$) beobachtet, wenn Serumkonzentrationen über 50 ng/mL erreicht wurden. Angesichts von Testkosten in Höhe von 210 EUR über zehn Wochen (offizieller Preis eines *Assay*: 21 EUR) kann man mit den Autoren vermuten, dass ein Teil der verkürzten stationären Aufenthalte in einem kausalen Zusammenhang mit dem Erreichen hoher Serumkonzentrationen stand und damit auch als ökonomisch vorteilhaft bewertet werden kann (vgl. Ostad Haji et al. 2011, 2013a, 2013b).

Ein eindeutiger erkennbares Potenzial bietet das TDM für die Messung der Adhärenz, deren frühzeitige Erkennung Interventionen ermöglicht, von denen ihrerseits erwartet werden kann, dass sie die Zahl der Rückfälle und folglich auch die Zahl der Hospitalisierungen vermindern. Angesichts der im Vergleich zu den Spitalkosten niedrigen Testkosten (Tab. 4.42) erscheint ein gutes Kosten/Nutzen-Verhältnis, vielleicht sogar ein kostensenkender Effekt bei gleichzeitig besseren *Outcomes* für die Patienten (gesundheitsökonomisch «Dominanz») nicht unwahrscheinlich, wird aber im Einzelfall zu beweisen sein.

Tab. 4.42 Kosten in der Neuropsychiatrie in der Schweiz. Eigene Darstellung. Datenquellen: Testkosten, Analysenliste (2021); Medikamentenkosten, Spezialitätenliste (2021); direkte Kosten pro Patient, Wieser et al. (2014); Kosten pro Behandlungstag, Gesundheitsstatistik 2019 (BFS 2019)

Testkosten(vgl. BAG Analysenliste 2021)	
Tricyclische Antidepressiva (=> nicht spezifizierte Analysentechnik)	84,00 CHF
Antidepressiva der SL/ALT (=> HPLC, GC)	86,00 CHF
Antidepressiva der SL/ALT (=> HPLC-MS, GC-MS)	140,00 CHF
Antidepressiva der SL/ALT (=> Immunologisch)	14,30 CHF
Medikamentenkosten/Antidepressiva (Abgabepreise je Packung)	
Amitriptylin (=> SAROTEN Filmtabl 10 mg)	6,25 CHF
Citalopram (=> CITALOPRAM Sandoz Filmtabl 20 mg)	26,70 CHF
Trimipramin (=> SURMONTIL Tablette 25 mg)	9,70 CHF
Direkte medizinische Kosten pro Patient/Depression (vgl. Wieser et al. 2014)	
Gesamt (in 2011; Schweregrad: leicht – schwer)	4850–22.116 CHF
Stationär (in 2011; Schweregrad: leicht – schwer)	1842–18.206 CHF
Medikamente (in 2011; Schweregrad: leicht – schwer)	644–1443 CHF
Kosten pro Behandlungstag/Psychiatrische Erkrankung (vgl. BFS 2019)	
Aufenthalt in Psychiatrischer Klinik	710 CHF
Aufenthalt in Spital mit Zentrumsversorgung	734 CHF

4.5.9 Schlussfolgerung

Nach alledem lässt sich konstatieren, dass TDM in der Psychiatrie (und in zahlreichen weiteren Anwendungsgebieten) nicht nur bei Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Index (*Narrow Therapeutic Index*, NTI) zu einer wirksamen und verträglichen Arzneimitteltherapie entscheidend beitragen kann (vgl. Tyson et al. 2020).

Das enorme Potenzial von TDM, die Versorgungsqualität und *Outcomes* für Patienten zu verbessern und zugleich Kosten zu senken, wurde bisher ganz offensichtlich nicht ausgeschöpft (siehe auch den Abschn. 5.1, «Zukunftspotenziale/Pharmakogenomik»).

Weitere gesundheitsökonomische Studien sollten prioritär der Frage gelten, unter welchen Bedingungen der Einsatz von TDM die beste Kosteneffektivität aufweist. In der Einzelfallbetrachtung werden die absoluten und relativen Testkosten (einschliesslich Logistik), die Therapiekosten sowie der Einfluss auf patientenrelevante *Outcomes* eine grosse Rolle spielen. Dafür wird es eine Einbettung der Analytik in die realen medizinischen Versorgungspfade brauchen, die angesichts der Komplexität der Prä- und Postanalytik mit einem interdisziplinären Ansatz, vorrangig der engen Kooperation von klinisch tätigen Medizinerinnen, Biostatistikern, Gesundheitsökonominnen und Laborärztinnen, am besten gelingen wird (vgl. Hiemke et al. 2018; Tyson et al. 2020).

4.6 Infektionskrankheiten

Zusammenfassung

Infektionskrankheiten und ihre wirksame Bekämpfung spielen nicht nur in Ländern mit einem vergleichsweise niedrigen Entwicklungsstand eine unverändert grosse Rolle. Neben der Gefahr des Auftretens neuer Pathogene und von ihnen ausgehender pandemischer Ereignisse muss auch in einem hochentwickelten Land wie der Schweiz davon ausgegangen werden, dass Patienten – bei stationärer wie auch bei ambulanter medizinischer Behandlung – einem Risiko des Erwerbs nosokomialer Infektionen ausgesetzt sind. Davon betroffen sind nahezu sechs Prozent aller stationär behandelten Patienten in der Schweiz.

Generell ist eine Diagnostik und zielgerichtete Therapie von Infektionskrankheiten ohne geeignete Labordiagnostik nicht denkbar. Vorliegend wird exemplarisch die einflussreiche Rolle der Labormedizin bei viralen Hepatitiden und bei Sepsis beleuchtet.

Hepatitiden werden anhand von Labortests diagnostiziert, therapiert und verlaufsüberwacht. Bei der Hepatitis C ermöglichen insbesondere eine Genotypisierung und Resistenzbestimmung die gezielte Pharmakotherapie. Auf dieser Grundlage werden Heilungsraten von bis zu 95 % und mehr erreicht.

Im Fall der Sepsis handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Erkrankung, deren Prognose von ihrer schnellstmöglichen Diagnose entscheidend beeinflusst wird. Die aktuelle labormedizinische Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung und Etablierung hochspezifischer Schnelltests. Derzeit hängt eine spezifische antimikrobielle Therapie noch vom Vorliegen von Blutkulturen ab; zuvor ist nur eine «empirische» (nicht auf den Einzelfall bezogene erregerspezifische) Antibiose möglich.

4.6.1 Einleitung

Infektionskrankheiten stellen weltweit eine der häufigsten Todesursachen dar. Das Erregerspektrum umfasst Bakterien, Pilze, Viren (auch Prionen) und Parasiten. Es variiert stark je nach Entwicklungsstand der jeweiligen Regionen und Länder. Hochentwickelte Länder wie die Schweiz sehen sich zunehmend mit Herausforderungen durch multiresistente Erreger und nosokomiale Infektionen konfrontiert (Datenquelle: WHO 2019). Hinzu tritt das Risiko des Auftretens neuer Erreger, wofür die zum Zeitpunkt des Abschlusses der vorliegenden Arbeit noch nicht überwundene COVID-19-Pandemie ein eindrückliches Beispiel bietet. Auf sie wird in den Abschn. 4.7 («COVID-19-Pandemie») und 5.7.1 zur Krisenprävention («*Crisis and Pandemic Preparedness*») eingegangen werden.

Generell ist eine Diagnostik und zielgerichtete Therapie von Infektionskrankheiten ohne geeignete Labordiagnostik nicht denkbar. Vorliegend wird exemplarisch die eindrucksvolle Rolle der Labormedizin bei viralen Hepatitiden und bei Sepsis beleuchtet.

Hepatitiden

Hepatitis B und C sind die aus epidemiologischer und *Public Health*-Perspektive wichtigsten Formen infektiöser Lebererkrankungen. Ihre Folgeschäden – Leberzirrhosen und Leberzellkarzinome – zählen weltweit zu den führenden Todesursachen. Die von Hepatitiden verursachte Krankheitslast ist regional ungleich verteilt und trifft vor allem die Bevölkerung in Entwicklungs- und Schwellenländern. Schätzungen für das Jahr 2015 zufolge werden von vermuteten 257 Mio. mit dem Hepatitis B-Virus Infizierten nur 22 Mio. (neun Prozent) diagnostiziert. Für Hepatitis C geht die WHO für das Jahr 2015 von 71 Mio. Infizierten aus, von denen 14 Mio. (20 %) diagnostiziert wurden. Nur ein kleiner Teil davon erhielt eine hochwirksame antivirale Therapie. Für die Schweiz wird die Zahl der mit HBV und HCV Infizierten auf 44.000 bzw. 40.000 (im Jahr 2017) geschätzt – mit einer vergleichsweise geringen Krankheitslast.

Aus *Public Health*-Perspektive zählt es zu den grossen Leistungen der Labormedizin, dass das Ziel einer Elimination der schweren viralen Hepatitiden B und C in greifbare Nähe gerückt ist: Eine Übertragung durch medizinische Instrumente oder Bluttransfusionen spielt in der Schweiz keine Rolle mehr; der klinische Nutzen von Screening-Massnahmen steht ausser Frage und ihr Kosten-Nutzen-Verhältnis ist gut untersucht bzw. bestätigt. Zugleich ermöglicht die Labordiagnostik sowohl eine effektive Therapie als auch die Unterbindung von Übertragungswegen.

4.6.2 Hepatitiden: Epidemiologie und Krankheitslast

Hepatitiden werden nach dem ursächlichen Pathogen als Typen A, B, C, D und E differenziert. Die Erreger von Hepatitis A und E werden nahezu ausschliesslich auf fäkal-oralem Weg übertragen, Hepatitis B, C und D dagegen über den Austausch von Körperflüssigkeiten. Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und Hepati-

Tab. 4.43 Weltweite Prävalenz der HBV- und HCV-Infektionen. Eigene Darstellung; Datenquelle: WHO (2017); Abkürzungen: HBV, Hepatitis B-Virus; HCV, Hepatitis C-Virus

WHO-Region	Prävalenzrate [%] (mit 95 %-Unsicherheitsintervall)		Prävalenz [absolut in Mio.] (mit 95 %-Unsicherheitsintervall)	
	HBV	HCV	HBV	HCV
Afrika	6,1 (4,6–8,5)	1,0 (0,7–1,6)	60 (45–84)	11 (7–16)
Nord- und Südamerika	0,7 (0,4–1,6)	0,7 (0,6–0,8)	7 (4–16)	7 (6–8)
Östliche Mittelmeerregion	3,3 (2,6–4,3)	2,3 (1,9–2,4)	21 (17–28)	15 (13–15)
Europa	1,6 (1,2–2,6)	1,5 (1,2–1,5)	15 (11–23)	14 (11–14)
Südostasien	2,0 (1,5–4,0)	0,5 (0,4–0,9)	39 (29–77)	10 (8–18)
Westliche Pazifikregion	6,2 (5,1–7,6)	0,7 (0,6–0,8)	115 (93–140)	14 (10–15)
Weltweit	3,5 (2,7–5,0)	1,0 (0,8–1,1)	257 (199–368)	71 (62–79)

tis-D-Virus (HDV) sind für 96 % der weltweiten Hepatitis-assoziierten Mortalität (1,34 Mio. Todesfälle im Jahr 2015) verantwortlich. Von Hepatitis B besonders betroffen sind Afrika und die westliche Pazifikregion, während HCV-Infektionen weltweit ein grosses Problem darstellen, wenn auch mit regionalen Unterschieden (Datenquelle: WHO 2017; Tab. 4.43).

Hepatitis B und C sind die aus epidemiologischer und *Public Health*-Perspektive mit Abstand wichtigsten Formen infektiöser Lebererkrankungen. Ihre Folgeschäden – Leberzirrhosen und Leberzellkarzinome – zählen weltweit zu den führenden Todesursachen.

Die **Krankheitslast** («*Burden of Disease*») ist regional ungleich verteilt und trifft vor allem die Bevölkerung in Entwicklungs- und Schwellenländern.

Schätzungen für das Jahr 2015 zufolge werden von vermuteten 257 Mio. mit dem HBV Infizierten nur 22 Mio. (oder neun Prozent) diagnostiziert. Für Hepatitis C geht die WHO (2017) für das gleiche Jahr von 71 Mio. Infizierten aus, von denen 14 Mio. (20 %) diagnostiziert wurden. Nur ein kleiner Teil davon erhielt eine mittlerweile zur Verfügung stehende hochwirksame antivirale Therapie.

4.6.3 Hepatitis B und C in der Schweiz

Für die Schweiz wird die Zahl der mit HBV und HCV Infizierten auf 44.000 bzw. 40.000 (im Jahr 2017) geschätzt – mit einer vergleichsweise geringen Krankheitslast.

Aus *Public Health*-Perspektive hat sich die WHO die Elimination der Hepatitiden des Typs B und C bis zum Jahr 2030 zum Ziel gesetzt (Datenquelle: WHO 2017); in der Schweiz hat sich diesem Ziel das Stakeholder-Netzwerk «*Swiss Hepatitis*» verschrieben (vgl. Müllhaupt et al. 2018; *Swiss Hepatitis* 2019). Es zählt zu den grossen Leistungen der Labormedizin, dass das Ziel einer Elimination der schweren viralen Hepatitiden in greifbare Nähe gerückt ist. Die Labordiagnostik ermöglicht sowohl eine effektive Therapie als auch die Unterbindung von Übertragungswegen.

Sowohl bei den gemeldeten HBV- als auch bei den HCV-Infektionen dominieren die chronischen Fälle; wobei für viele der HBV-Fälle sexuelle Kontakte und Immigration bereits infizierter Personen aus Regionen mit erhöhter Endemizität verantwortlich gemacht

Tab. 4.44 Virale Hepatitiden in der Schweiz (2019): Neuinfektionen, Fallmeldungen und Inzidenzrate; Krankheitslast (DALYs) und Mortalität (p.a.). Eigene Darstellung; Datenquellen: BAG (2020); WHO (2018)

Virus: Hepatitis	A	B	C	E
Neuinfektionen/Jahr	40	40	50	-
Fallmeldungen	79	1098	1030	113
Inzidenz/100.000 Einwohner	0,920	12,790	12,000	1,320
DALYs/100.000 Einwohner	0,274	0,285	0,005	1,137
Anzahl Todesfälle/ 100.000 Einwohner	0,010	0,007	-	0,075
Anzahl Todesfälle/ 100.000 Einwohner (altersstandardisiert)	0,059	0,050	-	0,341

werden (vgl. Richard et al. 2017; vgl. auch bei BAG 2018). Anders als bei HBV war der vermutlich häufigste Ansteckungsweg mit HCV in der Schweiz in den Jahren 2015 bis 2018 intravenöser Drogenkonsum (47 % der akuten Fälle/72 % der nicht akuten Fälle), gefolgt von sexueller Übertragung (39 %/8 %) sowie seltener Bluttransfusionen (nur noch bei den nicht akuten Fällen; unter diesen 6 %; Datenquelle: BAG 2019).

Zur Anzahl tödlicher Verläufe und zu den gesamten Kosten der Hepatitiden liegen beim Bundesamt für Statistik nur unvollständige Daten vor. Als massgebliche Kostentreiber sind aber sicher HBV-/HDV- und HCV-Infektionen anzunehmen. Während beispielsweise die WHO (2018) für die Schweiz mehr als 135 nachgewiesene Todesfälle pro Jahr angibt, liegt die Zahl der verlorenen gesunden Lebensjahre (*Disability-Adjusted Life Years*, DALYs) bei rund 1701 (nach konservativen Berechnungen zu viralen Hepatitiden für das Jahr 2016). Nach aktuelleren Schätzungen sterben in der Schweiz jährlich bis zu 200 Personen an HBV und HCV, wobei die Sterbefälle insbesondere aufgrund von Hepatitis C weitgehend zu stagnieren scheinen (vgl. Keiser et al. 2018; Tab. 4.44).

Zu den direkten medizinischen Kosten der HCV-Infektionen und ihren Folgen liegen Informationen aus mehreren Schweizer Studien vor (vgl. hierzu auch bei Wieser et al. 2014 und Blach et al. 2019). Eine Studie aus dem Universitätsspital Zürich (Müllhaupt et al. 2015) kam zu dem Ergebnis, dass im Jahr 2013 von 74 Mio. EUR (Unsicherheitsbereich von 36 bis 157 Mio. EUR) in der Schweiz auszugehen sei.

Die direkten medizinischen Kosten der Folgen einer HCV-Infektion können dabei im Einzelfall sehr hoch sein (zum Beispiel, dekompensierte Leberzirrhose ca. 16.500 EUR pro Fall und Jahr; hepatozelluläres Karzinom ca. 13.600 EUR; Lebertransplantation ca. 100.200 EUR im ersten Jahr und ca. 15.500 EUR in den Folgejahren; vgl. Müllhaupt et al. 2015).

4.6.4 Hepatitis B und C: Screening und Prävention

Eine effektive Präventionsstrategie einer Infektionskrankheit wird an den Übertragungswegen ansetzen. Im Fall von HBV-Infektionen gelingt das mittels primärer Prävention. In der Schweiz führten die Empfehlungen zur HBV-Impfung von Jugendlichen (seit 1997) zu

einer Reduktion der Hepatitis-B-Fälle um 78 %; schweizweit sind mittlerweile 70 % der 16-Jährigen gegen Hepatitis B geimpft, auch wenn die Variation zwischen den Kantonen mit einer Spanne von 12 bis 89 % sehr erheblich ist (Datenquelle: BAG 2019).

Eine Übertragung durch medizinische Instrumente gibt es nur noch ausnahmsweise; Blutprodukte sind weitestgehend sicher bezüglich einer Kontamination, selbst wenn in Entwicklungsländern ein Restrisiko verbleibt. In der Schweiz geht von medizinischem Personal und medizinischen Eingriffen keine Gefahr mehr aus für die Übertragung von HBV und HCV (Grob 2012). Dazu hat insbesondere die Entwicklung von kombinierten Antigen-/Antikörper-Assays («Assays der vierten Generation») sowie die Einführung der Polymerase-Kettenreaktion-(PCR)-Untersuchungen in das Blutspender-Screening beigetragen, womit das diagnostische Fenster für Hepatitis B und C, aber auch für Hepatitis A, HIV- und Parvovirus B19-Infektionen auf ein Minimum reduziert werden konnte. Dies kann als ein grosser Erfolg labormedizinischer Technologieentwicklung gewertet werden (vgl. Schmidt und Seifried 2017).

Die Infektionsübertragung erfolgt daher überwiegend innerhalb spezifischer Populationen. In der Schweiz sind Präventionsmassnahmen für den Drogenbereich seit 2015 in der «Nationalen Strategie Sucht» und ausserdem im Rahmen der Bekämpfung der Ausbreitung sexuell übertragbarer Infektionen verankert und gelten neben HIV-Infektionen besonders der Prävention von Hepatitis B und C.

Anders als im Fall von HBV-Infektionen steht keine wirksame Impfung gegen Hepatitis C zur Verfügung, so dass für eine erfolgreiche Prävention das Unterbrechen der Übertragungswege unerlässlich ist. Neben dem beschriebenen Fokus auf das Verhalten von Risikogruppen steht das Erkennen Infizierter durch geeignete Teststrategien im Vordergrund.

Für positiv Getestete mit einer chronischen Hepatitis C stehen seit 2014 hochwirksame Medikamente zur Verfügung («*direct acting antivirals*», DAAs), mit denen unabhängig vom Genotyp des Virus Heilungsraten von über 90 % erzielt werden können (siehe zum Beispiel Zeuzem 2017). Vor 2014 konnten von den sechs Genotypen der Hepatitis C nur die Varianten 1, 2 und 3 mit einer Wahrscheinlichkeit von 75 bis 80 % geheilt werden, so dass eine gezielte Therapie die Bestimmung des jeweiligen Genotyps zur Voraussetzung hatte (Bruggmann 2018).

Vor dem Hintergrund des Ziels, Hepatitis C bis 2030 zu eliminieren, stellt sich die Frage nach dem Kosten/Nutzen-Verhältnis von Screening-Programmen, um symptomlose Virusträger zu identifizieren; insbesondere nach der Kosteneffektivität einer bevölkerungsweiten Screening-Strategie im Vergleich zu zielgruppenspezifischen Tests (Patel et al. 2021). Als allgemein anerkannt gelten Tests von Schwangeren, um eine vertikale Transmission auf Ungeborene zu vermeiden, von Blutspendern und von Risikopersonen (Fretz et al. 2013). Zahlreiche gesundheitsökonomische Studien (vgl. hierzu bei Helsper et al. 2012; Nakamura et al. 2008; Stein et al. 2004; Wong et al. 2015; Tatar et al. 2020) stimmen im Ergebnis überein, dass risikobasierte Screening-Strategien fast immer eine attraktive Kosten/Nutzen-Relation aufweisen, während bevölkerungsweite Screening-Pro-

gramme zurückhaltender bewertet werden, weil sie in vielen Kontexten die üblichen Schwellenwerte für die geforderte Kosteneffektivität nicht erreichen.

Das könnte einem systematischen Review der Kosteneffektivität von Screening-Strategien zufolge unter Umständen sogar für Programme, die Schwangere oder Gefängnisinsassen adressieren (anders als eindeutig kosteneffektive Screening-Strategien, die sich an Neugeborene, Drogenabhängige oder andere Risikogruppen wenden), die Kosteneffektivität in Frage stellen (Coward et al. 2016). Diese Bewertung würde sich allerdings bei einer – für die Schweiz anzunehmenden – höheren Zahlungsbereitschaft als der in England und Wales üblichen Grenze von 30.000 GBP/QALY oder dem für die Niederlande zitierten Schwellenwert von 20.000 EUR/QALY für *Public Health*-Interventionen (vgl. hierzu bei Helsper et al. 2017) ins Positive umkehren (siehe Abb. 4.31).

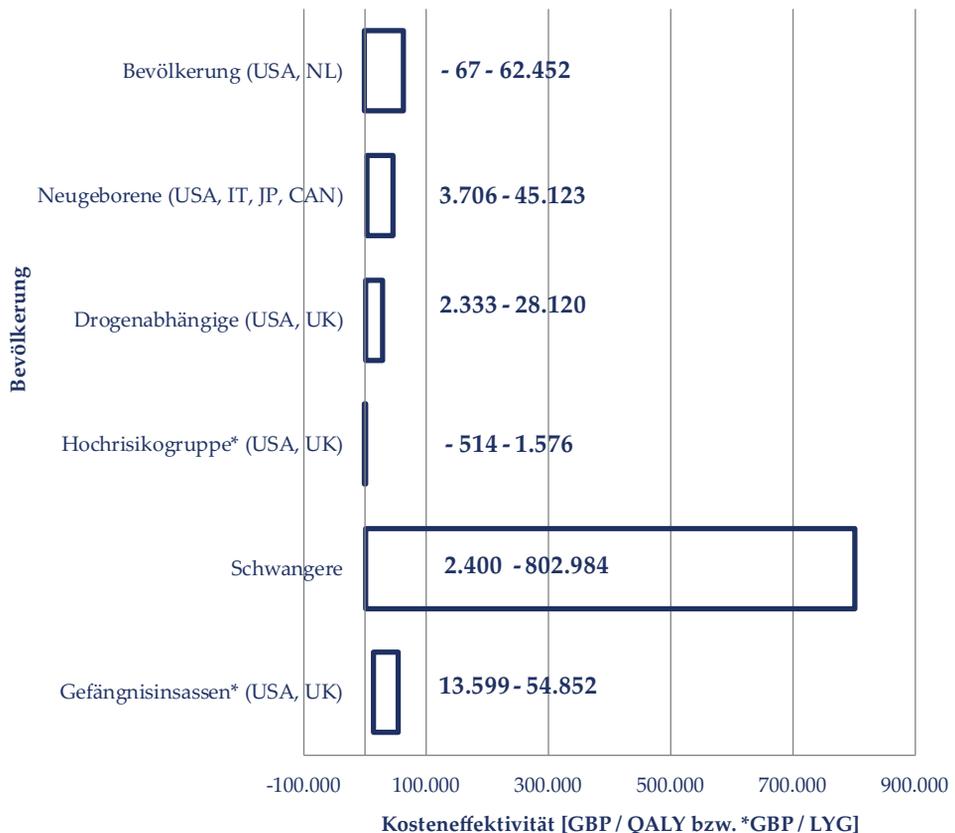


Abb. 4.31 Screening-Strategien auf Hepatitis C: Kosteneffektivität in Abhängigkeit von der Zielgruppe. «Hochrisikogruppe» war je nach in den Review eingeschlossener Studie unterschiedlich definiert; primär Drogenabhängige und Empfänger von Blutprodukten; GBP, Pfund Sterling; LYG, *Life Year Gained*; negative ICER-Werte bedeuten «Dominanz» (höhere Effektivität bei geringeren Kosten). Eigene Darstellung in Anlehnung an Coward et al. (2016)

In den USA mit zirka 2,7 Mio. an chronischer Hepatitis C Erkrankten (nach Angaben des *Center for Disease Control*, CDC 2013) empfiehlt das CDC seit 2020, dass alle Einwohner im Alter über 18 Jahren mindestens einmal im Leben auf Hepatitis C getestet werden sollten (Havens und Anderson 2020). Eine US-amerikanische Studie zeigte, dass ein einmaliges bevölkerungsweites Screening (in Verbindung mit DAA-Therapie; vgl. Abschn. 4.6.6) verglichen mit Neugeborenen-Screening kosteneffektiv ist, sofern die Rate Antikörper-positiver Menschen 0,07 % übersteigt (Eckman et al. 2019).

In einer aktuellen französischen Studie wurde die Kosteneffektivität von fünf alternativen Screening-Strategien untersucht; in dieser Arbeit auf der Grundlage einer Markov-Modellierung erwies sich ein universelles Screening Erwachsener als wirksamer und ökonomisch vorteilhaft, freilich unter der Voraussetzung, dass eine Therapie frühzeitig, mithin vor der Entwicklung einer Leberfibrose, initiiert wird (Deuffic-Bourban et al. 2018).

In sämtlichen ökonomischen Modellierungen beeinflussen die Prävalenz in der Zielgruppe (=> «*pre-test probability*») und die Kosten der medikamentösen Therapie die Kosteneffektivität entscheidend, während die Kosten der Labortests selbst nicht entscheidend ins Gewicht fallen (vgl. Tab. 4.45).

Als Zwischenfazit lässt sich an dieser Stelle festhalten, dass weder die Eindämmung der Hepatitis B noch der Hepatitis C ohne leistungsfähige labormedizinische Verfahren denkbar wären, ganz zu schweigen von der Chance, eine Elimination dieser häufig einen schweren chronischen Verlauf nehmenden Erkrankungen in den Blick zu nehmen. Der gesellschaftliche Nettonutzen entsprechender Programme wird massgeblich von der Prävalenz der HBV- und HCV-Infektionen in einer Population bestimmt und von den Kosten der medikamentösen Behandlung, sowie schliesslich der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft für Gesundheitsgewinne.

Tab. 4.45 Direkte medizinische Kosten in der Schweiz. Eigene Darstellung; Datenquellen: Blach et al. (2019); BAG Analysenliste (2021)

Medikamentöse Therapie	
Therapiekosten pro HCV-Patient (2017)	31.000 CHF
<i>plus</i> Kosten für Basisdiagnostik	640 CHF
Labortests/-diagnostika	
HAV Ig oder IgG, ql/qn	15,20/23,00 CHF
HAV/HBV IgM	23,00 CHF
HBV HBc Ig, ql/qn	15,20/20,00 CHF
HBV HBs Ig oder IgG	20,00 CHF
HBV HBe Ig oder IgG	23,00 CHF
HCV Ig oder IgG, ql/qn	17,40/25,00 CHF
HCV Ig- oder IgG-Spezifikation	66,00 CHF
HCV Genotypisierung	180,00 CHF
HDV/HEV Ig oder IgG	29,00 CHF
HEV IgM	44,00 CHF

4.6.5 Labordiagnostik bei Verdacht auf Hepatitis

Bei Verdacht auf eine Hepatitis ist Diagnostik hinsichtlich einer viralen Genese unerlässlich. Virale Hepatitiden zählen zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten (Datenquelle: BAG 2019). Eine Identifikation des Erregers der Hepatitis ist für das weitere therapeutische Vorgehen erforderlich (Pondé 2017).

Der klinische Befund und unspezifische Laborwerte lassen eine differenzierte Diagnose, um welche Art der Hepatitis es sich handelt, nicht zu.

Eine eingehende Anamnese kann erste wertvolle Hinweise bezüglich des Infektionswegs geben (Impfstatus, Reisegewohnheiten, soziokulturelle Faktoren), setzt aber ein hohes Mass an Kooperation des Patienten voraus. Serologische akute Phase Marker (Antikörpertest) zum Nachweis von anti-HAV-IgM, anti-HBc, anti-HCV, anti-HDV, anti-HEV-IgM sind verfügbar (Pondé 2017). Der Nachweis ist allerdings erst einige Zeit nach Infektion möglich. Es steht eine Vielzahl hoch-sensitiver und spezifischer serologischer sowie molekularer «*nucleic acid detection*»-Detektionsmethoden zur Verfügung (vgl. bei Prasadhrathsint und Stapleton 2019).

Die Diagnose einer HAV- oder HEV-Infektion hat zwar primär keine therapeutische Konsequenz, ist aber unter epidemiologischen Gesichtspunkten sinnvoll. Auch in Anbetracht der geringen Kosten lässt sich ein HAV- und HEV-Screening bei Verdacht auf virale Hepatitis so begründen.

Wegen der Gefahr der Chronifizierung und Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms ist bei Verdacht auf HBV- und HCV-Infektion eine entsprechende Labordiagnostik zwingend. Diese hat unmittelbaren Einfluss auf das therapeutische Vorgehen. Im Folgenden sollen wesentliche Aspekte bezugnehmend auf Hepatitis C näher betrachtet werden.

4.6.6 Spezielle Aspekte der Hepatitis C

Die Diagnose einer Infektion mit dem Hepatitis C Virus basiert auf dem Nachweis von HCV-RNA mittels sensitiver Methoden (Detektionsuntergrenze ≤ 15 IU/ml). Die Serokonversion zu Anti-HCV Antikörper, bestimmt mittels Enzym-Immunoassay (EIA), belegt das Vorliegen einer Hepatitis C (EASL 2017). Beide Parameter sind geeignet, zwischen gegenwärtiger und vorangegangener Infektion zu unterscheiden. Sie erlauben aber nicht die Differenzierung von akuter und chronischer HCV-Infektion (Pondé 2017). Ein Persistieren beider Parameter über vier bis sechs Monate begründet die Diagnose einer chronischen Hepatitis C (siehe hierzu EASL-Guideline 2016). Die gegenwärtig verfügbaren Tests zur Detektion von Anti-HCV-Antikörpern weisen eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität auf, welche jeweils bei etwa 99 % liegt (vgl. Alborino et al. 2011; Sarrazin et al. 2018).

Die Genotypisierung ist wichtig für die Definition und Dauer einer auf den individuellen Patienten zugeschnittenen Therapie (Moradpour et al. 2018). Denn die sogenannten

«*direct acting antivirals*» (DAAs) entfalten ihre Wirksamkeit zum Teil hochspezifisch nur gegen definierte Geno- oder gar Subtypen (vgl. Prasadthratsint und Stapleton 2019; Schmidt et al. 2014). Erreicht man mit dieser Therapie keine *Sustained Viral Response* (SVR), dann sollte eine Resistenzbestimmung gegenüber DAAs folgen (vgl. Schweizerische «*Association for the Study of the Liver*», SASL; zum Beispiel Moradpour et al. 2018).

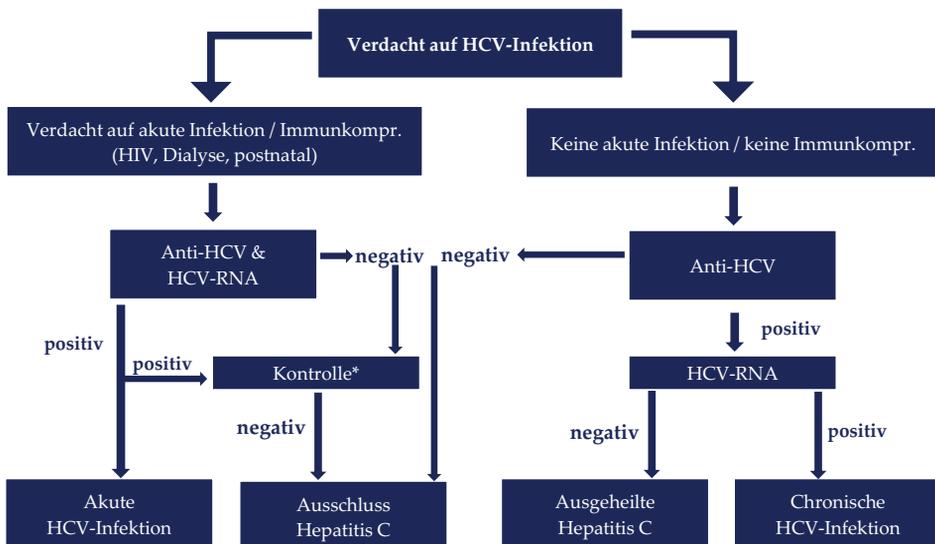
Diagnostischer Stufenprozess

Anti-HCV Nachweis. Zum Screening oder zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose HCV-Infektion wird mittels serologischer Assays auf anti-HCV Antikörper untersucht. Die Spezifität und Sensitivität dieser Assays ist extrem hoch. Gleiches gilt für die Detektion einer Serokonversion (Alborino et al. 2011).

Sollte das Ergebnis des Tests auf Anti-HCV-Antikörper positiv ausfallen, dann muss die Diagnose gemäss S3-Leitlinie durch einen HCV-RNA-Nachweis gesichert werden (vgl. Abb. 4.32).

HCV-RNA Bestimmung. Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration soll vor Beginn einer Therapie und zur Kontrolle des Therapieerfolgs durchgeführt werden. Diese Kontrollen haben unmittelbaren Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen. Etablierter Parameter bezüglich der Ausheilung einer HCV-Infektion ist die nachgewiesene HCV-RNA-Negativität nach 12- bzw. 24-wöchiger Therapie (EASL 2017).

Geno-Typisierung. Vor Beginn einer Therapie soll eine Geno-Typisierung erfolgen (Moradpour et al. 2018). Eine korrekte Typisierung ist labordiagnostisch in mehr als 90 % aller Fälle möglich (Liu et al. 2015; vgl. auch Verbeeck et al. 2008). Eine Resistenztestung



* Bei vor allem akuter Infektion Kontrolle nach 2-4 und 6-8 Wochen (Therapieindikation?)

Abb. 4.32 Virologisch-serologische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion. Quelle: S3-Leitlinie Hepatitis C (Sarrazin et al. 2018)

wird empfohlen zur Auswahl einer Re-Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Kombinationstherapie (Sarrazin 2016). Eine virale Resistenzeanalyse vor Ersttherapie mit einem Interferon-freien Therapieregime gilt dagegen nicht als generell indiziert.

Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert. Die Sensitivität von Anti-HCV-Suchtests der dritten Generation wird mit etwa 98 % angegeben und die Spezifität erreicht in Risikogruppen nahezu 100 % (Colin et al. 2001). In der Allgemeinbevölkerung weisen wegen der sehr geringen HCV-Prävalenz (d. h. Prä-Test-Wahrscheinlichkeit) negative (nicht-reaktive) Resultate im Anti-HCV-Immunoassay zwar negativ-prädiktive Werte von mehr als 95 % auf, positive (reaktive) Ergebnisse bedeuten jedoch lediglich positiv-prädiktive Werte von weniger als 20 % (Alter et al. 2003).

Im Rahmen der medizinischen Versorgung an Hepatitis C Erkrankter sind labormedizinische Untersuchungen von der Diagnose bis zur Beendigung des therapeutischen Vorgehens unverzichtbar; sie bestimmen Differenzialdiagnose, Optimierung des Therapiekonzepts, Monitoring der Therapie, gegebenenfalls nötige Anpassungen der Therapie, Feststellung der Ausheilung (Tab. 4.46).

Mit den seit 2014 verfügbaren hochwirksamen DAAs können Heilungsraten von über 90 % erzielt werden (Zeuzem 2017).

Seit dem 1. Oktober 2017 wurde nach Preissenkungen (die Medikationskosten betragen anfänglich 60.000 CHF bis 120.000 CHF und wurden auf rund 30.000 CHF reduziert) eine bis dahin geltende Limitation auf fortgeschrittene Lebererkrankungen aufgegeben, so dass die DAAs heute in der OKP-finanzierten Grundversorgung allen Schweizern zugänglich sind. Neben dem medizinischen Nutzen einer Therapie der Hepatitis C mit DAAs belegen zahlreiche Kosteneffektivitätsstudien, dass diese in fast allen Fällen ein mindestens akzeptables, wenn nicht gutes Kosten/Nutzen-Verhältnis aufweisen oder bei mittel- bis langfristiger Betrachtung sogar Gesundheitskosten einsparen können (für die Genotypen 2 bis 6 siehe zum Beispiel He et al. 2017; spezifisch auch für die Beendigung der früheren Schweizer Limitation auf fortgeschrittene Fälle Blach et al. 2019).

Tab. 4.46 Laboruntersuchungen im Verlauf einer HCV-Infektion. Eigene Darstellung in Anlehnung an Moradpour et al. (2018)

Phasen der HCV-Infektion	Labordiagnostik nötig?	Bemerkung
Diagnosestellung	+	Screening auf anti-HCV, wenn positiv -> HCV-RNA Nachweis
Therapeutisches Vorgehen	+	Genotypisierung, bei GT1 zusätzlich differenzieren nach 1a oder 1b
Monitoring der Therapie	+	Verlauf von HCV-RNA (non-)response
Therapieoptimierung	+	Resistenzanalyse, insbesondere bei «non-respondern»
Therapeutisches Ergebnis	+	Ausheilung? (HCV-RNA negativ nach Ende der Therapie)
Nachsorge	+	HCV-RNA neg. mindestens 6 Monate nach Therapieende = geheilt

Den Kosten der Behandlung von über 30.000 CHF je Patient in der Schweiz (2017) stehen Kosten der erweiterten Basisdiagnostik (Anti-HCV, PCR, Genotypisierung, *Staging*) von etwa 640 CHF gegenüber (Blach et al. 2019).

Nach alledem lässt sich konstatieren, dass – nicht nur im Zusammenspiel mit wirksamen therapeutischen Optionen, sondern auch mit Blick auf das *Public Health*-Ziel der Elimination der übertragbaren Hepatitiden – der Labormedizin eine überragende Rolle zukommt. Wenn man mit Philip Bruggmann (2018) die Bekämpfung der Hepatitis C in der Schweiz als eine «Erfolgsgeschichte» beschreiben will, dann muss man im gleichen Moment anerkennen, dass diese erst durch die moderne hochempfindliche und spezifische Labordiagnostik der Hepatitis-Virus-Infektionen bis hin zur Genotypisierung der Varianten ermöglicht worden ist.

Deren Nutzen kann auf allen sechs von Fryback und Thornbury (1991) vorgeschlagenen Ebenen der Evidenz («*Level*») als belegt gelten, von der technischen und diagnostischen Validität der Testverfahren über den therapeutischen *Impact* bis hin zum patientenrelevanten Nutzen und einem entscheidenden Beitrag zu einer guten Kosten/Nutzen-Relation der medizinischen Versorgung.

Eckdaten «Hepatitiden»**a) Inzidenz und Prävalenz****Gesamt:** > 130 Neuinfektionen/Jahr mit Hepatitis-Viren (BAG 2019)

A:	Inzidenz/100.000:	0,92 (BAG 2019; WHO 2018)
B:	Inzidenz/100.000:	12,79 (BAG 2019; WHO 2018)
C:	Inzidenz/100.000:	12,00 (BAG 2019; WHO 2018)
E:	Inzidenz/100.000:	1,32 (BAG 2019; WHO 2018)

b) Krankheitslast und Mortalität

Gesamt:	DALYs/100.000:	1,701 (BAG 2019; WHO 2018)
Gesamt:	Mortalität/100.000:	0,091 (BAG 2019; WHO 2018)
HAV:	DALYs/100.000:	0,274 (BAG 2019; WHO 2018)
HAV:	Mortalität/100.000:	0,010 (BAG 2019; WHO 2018)
HBV:	DALYs/100.000:	0,285 (BAG 2019; WHO 2018)
HBV:	Mortalität/100.000:	0,007 (BAG 2019; WHO 2018)
HCV:	DALYs/100.000:	0,005 (BAG 2019; WHO 2018)
HCV:	Mortalität/100.000:	N/A (BAG 2019; WHO 2018)
HDV:	DALYs/100.000:	1,137 (BAG 2019; WHO 2018)
HDV:	Mortalität/100.000:	N/A (BAG 2019; WHO 2018)

c) Kosten aus Perspektive der OKP

Gesamtkosten können nicht konkret beziffert werden; als massgebliche Kostentreiber sind jedoch HBV-/HDV- und HCV-Infektionen anzunehmen

d) Kosten wesentlicher medizinischer/therapeutischer Massnahmen

Durchschnittliche Therapiekosten pro Patient (2017): **HCV:** 31.000 CHF plus Kosten für Basisdiagnostik: 640 CHF (Blach et al. 2019)

e) Kosten relevanter Labortests/-diagnostika (vgl. Analysenliste 2021)

HAV Ig oder IgG, ql/qn:	15,20/23,00 CHF (Pos. Nr. 3049.00/3050.00)
HAV/HDV IgM:	23,00 CHF (Pos. Nr. 3051.00/Pos. Nr. 3055.00)
HBV HBc Ig, ql/qn:	15,20/20,00 CHF (Pos. Nr. 3053.00/3054.00)
HBV HBs Ig oder IgG:	20,00 CHF (Pos. Nr. 3057.00)
HBV HBe Ig oder IgG:	23,00 CHF (Pos. Nr. 3066.00)
HCV Ig oder IgG, ql/qn:	17,40/25,00 CHF (Pos. Nr. 3068.00/3069.00)
HCV Ig- oder IgG-Spezifikation:	66,00 CHF (Pos. Nr. 3070.00)
HCV Genotypisierung:	180,00 CHF (Pos. Nr. 3072.00)
HDV/HEV Ig oder IgG:	29,00 CHF (Pos. Nr. 3074.00/3076.00)
HEV IgM:	44,00 CHF (Pos. Nr. 3077.00)

Sepsis

Die Sepsis ist ein schweres, in seiner Häufigkeit und in seinen Folgen für die betroffenen Patienten, für das Gesundheitssystem und gesamtgesellschaftlich vermutlich immer noch massiv unterschätztes Krankheitsbild, auf das neueren Studien zufolge weltweit jeder fünfte Todesfall unmittelbar zurückgeführt werden kann. Mindestens zum Teil hängt diese Unterschätzung zusammen mit den konventionellen Standards der Gesundheitsberichterstattung, welche primär auf die Dokumentation der Grundkrankheit bzw. Grundursache von Morbidität und Mortalität ausgerichtet sind und deshalb neben Komorbiditäten auch die Sepsis als «gemeinsame Endstrecke» verschiedener Grunderkrankungen zu niedrig ausweisen.

Schweizer Meldedaten für das Jahr 2019 zufolge verstarben von 11.557 im Spital mit Sepsis behandelten Patienten 1947 oder 16,8 %. Eine Schweizer Krankheitskostenstudie wies für im Jahr 2001 intensivmedizinisch behandelte Sepsis-Patienten Spitalkosten von durchschnittlich 41.790 CHF pro Fall nach, wovon nur 9,5 % auf labormedizinische Routine-Untersuchungen und 5 % auf mikrobiologische Diagnostik entfielen, obwohl dieser eine wesentliche Rolle für die prognostisch entscheidende schnelle Diagnose und zielgenaue Therapie zukommen.

Präventionsstrategien zielen über die Umsetzung multimodaler Hygienekonzepte hinaus vor allem auf die Verhinderung vermeidbarer nosokomialer bzw. «*Health Care*-assoziierter» Infektionen («*HAIs*») und auf die Eindämmung von Antibiotikaresistenzen – in der Schweiz stehen hierfür die Programme «*NOSO*» und «*StAR*» des Bundesamts für Gesundheit.

4.6.7 Sepsis: Krankheitslast und -kosten

Die Sepsis ist ein schweres, in seiner Häufigkeit und in seinen Folgen für die betroffenen Patienten, für das Gesundheitssystem und gesamtgesellschaftlich vermutlich immer noch erheblich unterschätztes Krankheitsbild, auf das neueren Studien zufolge weltweit jeder fünfte Todesfall unmittelbar zurückgeführt werden kann; 49 Mio. Erkrankte verursachten demzufolge 11 Mio. Todesfälle im Jahr 2017 (vgl. hierzu bei Rudd et al. 2020).

Zum Teil lässt sich die Unterschätzung mit den konventionellen Standards der Gesundheitsberichterstattung erklären, die primär auf die Dokumentation der Grundkrankheit bzw. Grundursache von Morbidität und Mortalität ausgerichtet ist und deshalb neben Komorbiditäten auch die Sepsis als «gemeinsame Endstrecke» verschiedener Grunderkrankungen systematisch zu niedrig ausweist.

So ging man auf der Basis epidemiologischer Studien noch bis vor kurzem von weltweit 31 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr und einer Mortalität («*Case Fatality Rate*», CFR) von etwa 17 % oder fünf Millionen aus (vgl. Angus et al. 2001; Fan et al. 2016; Fleischmann et al. 2016; Hotchkiss et al. 2013; Rangel-Fraustro et al. 1995). Erst eine Reanalyse von Daten der *Global Burden of Disease*- (GBD-) Studie unter Berücksichtigung aller bekannten Sepsis-Ursachen, einschliesslich Verletzungen und nicht-übertragbarer Krankheiten, ergab die korrigierte, deutlich höhere Schätzung (Rudd et al. 2020). Dieser Studie folgend

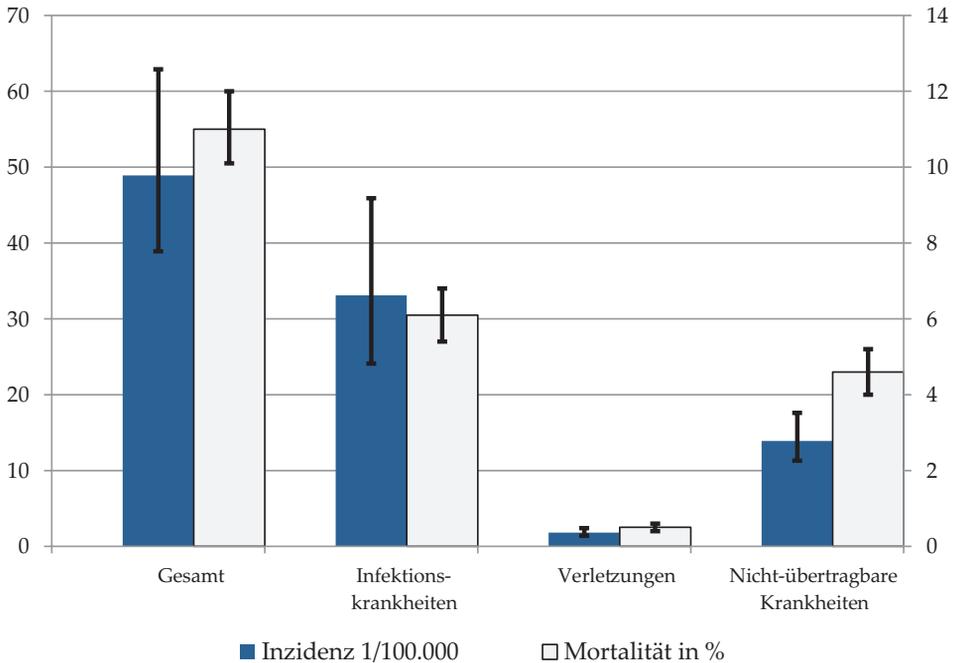


Abb. 4.33 Weltweite Inzidenz und Mortalität der Sepsis (2017). Inzidenz (Mio. Fälle; links, blaue Balken) und Mortalität (davon Prozent; rechts, graue Balken) gesamt und aufgliedert nach ursächlichen Grundkrankheiten (Infektionskrankheiten, Verletzungen und nichtübertragbare Krankheiten). Eigene Darstellung; Analyse auf Basis der GBD-Daten für das Jahr 2017; Datenquelle: Rudd et al. (2020)

waren neben Infektionskrankheiten nichtübertragbare Krankheiten weltweit für 13,9 Mio. Sepsis-Neuerkrankungen und für 4,6 Mio. Sepsis-Todesfälle verantwortlich (Abb. 4.33).

Damit stehen fast doppelt so viele Todesfälle als früher angenommen in einem kausalen Zusammenhang mit Sepsis (Rudd et al. 2020). Die wichtigsten Ursachen sind Durchfallerkrankungen und – mit weitem Abstand – Infektionen der unteren Atemwege; 41 % aller weltweiten Sepsisfälle (und 26 % der Sepsis-assoziierten Mortalität) entfallen auf Kinder unter fünf Lebensjahren (WHO 2020a).

Weltweit wird derzeit von einer jährlichen Inzidenz von 189 hospitalisierten Fällen je 100.000 Einwohner (95 %-Konfidenzintervall von 133 bis 267) und von einer *Case Fatality Rate* von 26,7 % (95 %-Konfidenzintervall von 22,9 % bis 30,7 %) ausgegangen, mit erheblichen regionalen Unterschieden (Abb. 4.34). Ein noch düsteres Bild ergibt sich aus Analysen der Sterblichkeit intensivmedizinisch behandelter Sepsis-Patienten, die sich weltweit um 42 % bewegt (Fleischmann-Struzek et al. 2020).

Für die Schweiz liegt eine im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit (BAG) durchgeführte Studie des Schweizerischen Gesundheitsobservatoriums vor, der zufolge sich die 30-Tage-Mortalität von stationär behandelten Sepsis-Patienten in Schweizer Spitälern unter 25 % und damit im europäischen Rahmen bewegt (vgl. Tuch et al. 2018).

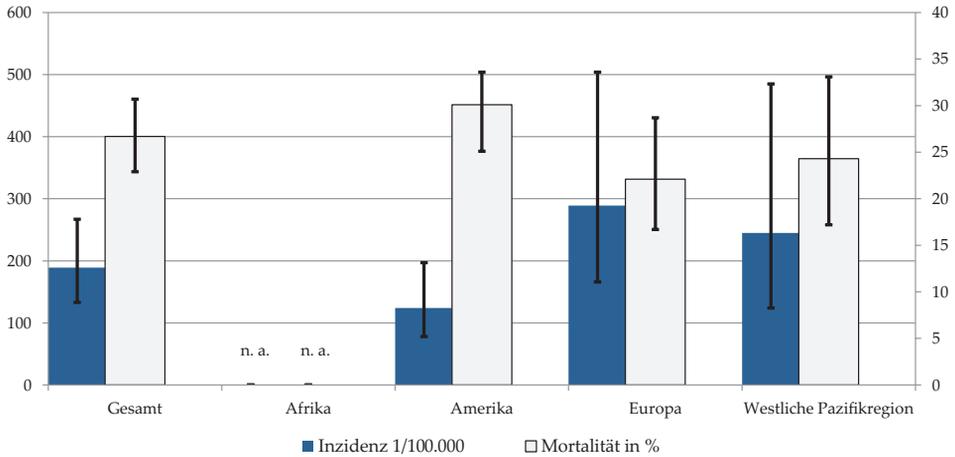


Abb. 4.34 Inzidenz und Mortalität der Sepsis nach Weltregionen (Spitalfälle). Inzidenz (1/100.000; links, blaue Balken) und Mortalität (davon Prozent; rechts, graue Balken) gesamt und aufgegliedert nach Regionen (n.a., nicht anwendbar/keine Studiendaten verfügbar). Eigene Darstellung; Datenquelle: Fleischmann-Struzek et al. (2020)

Über die Akutmortalität hinaus zieht eine Sepsis häufig schwere gesundheitliche Langzeitfolgen nach sich, die mit der wachsenden Zahl Sepsis-Überlebender zunehmend ins Bewusstsein rücken. Diese verlässlich zu erfassen und zu quantifizieren, ist ein methodisch anspruchsvolles Unterfangen, weil Sepsis-bedingte Einschränkungen von den gesundheitlichen Effekten allfälliger Grund- und Begleiterkrankungen abgegrenzt werden müssen (vgl. Shankar-Hari und Rubenfeld 2016). So wird in *Follow Up*-Studien regelmäßig eine hohe Langzeitsterblichkeit gefunden (Schmidt et al. 2020; vgl. dazu auch Prescott et al. 2016).

Zu den gut dokumentierten Gesundheitsrisiken nach Überleben einer Sepsis zählen eine reduzierte Lebensqualität (z. B. Nessler et al. 2013; Uthbertson et al. 2013), kognitive Einschränkungen (z. B. Iwashyna et al. 2010) und kardiovaskuläre Komplikationen (Ou et al. 2016; Yende et al. 2014). Für sie alle gilt, dass die kausale Rolle der Sepsis für diese Ereignisse letztendlich klärungsbedürftig bleibt (Shankar-Hari et al. 2016a). Gut belegt (aufgrund des Vorliegens einer Studie mit der *Propensity Score*-Methode unter Heranziehung einer Kontrollgruppe von «gematchten» hospitalisierten Patienten ohne Sepsis) ist der Zusammenhang zwischen dem Erleiden einer Sepsis und der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer alsbaldigen Rehospitalisierung (von 40 % bis zu 63 % innert eines Jahres; Prescott et al. 2014, 2015), meistens aufgrund einer Infektionskrankheit (vgl. Krumholz et al. 2013).

Angesichts der Unklarheiten hinsichtlich der einer Sepsis kausal zuschreibbaren Gesundheitsfolgen bestehen zwangsläufig erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der spezifischen Krankheitslast, welche über die Kennziffern Inzidenz und Mortalität hinaus die wegen Sepsis verlorene Lebenserwartung und -qualität quantifizieren müsste. Das gilt dann erst recht für die volkswirtschaftlichen Kosten der Sepsis, weshalb im Mittelpunkt der

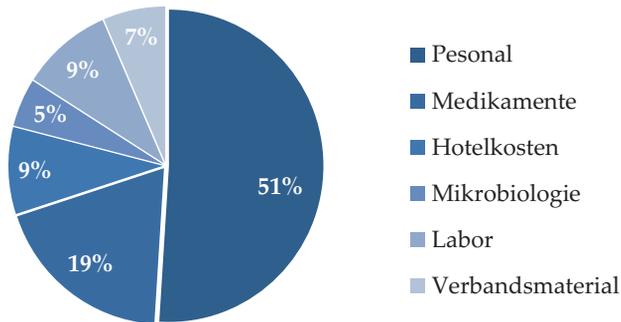


Abb. 4.35 Direkte medizinische Kosten der Sepsis in der Schweiz (2001). Kostenartenanalyse: Intensivmedizinische Behandlung der schweren Sepsis in der Schweiz (Daten von n = 61 erwachsenen Patienten aus den Universitätsspitalern Basel, Genf und Zürich im Jahr 2001). Eigene Darstellung; Datenquelle: Schmid et al. (2004)

umfangreichen Literatur die direkten Kosten der Gesundheitsversorgung stehen. Der Median der Spitalkosten bewegte sich in den europäischen Studien um 37.400 US-\$ (2014) pro Patient (Interquartilbereich von 16.800 bis 62.700 US-\$; Arefian et al. 2017).

Eine Schweizer Untersuchung aus dem Jahr 2004 (Schmid et al. 2004) dokumentiert den Ressourcenverbrauch und die Kosten für 61 erwachsene Sepsis-Patienten auf den Intensivstationen der Universitätsspitäler Basel, Genf und Zürich im Jahr 2001 (siehe Abb. 4.35). Die direkten Gesamtkosten pro Patient betragen im Mittel 41.790 CHF. Bei einer mittleren Verweildauer von 12,9 Tagen auf der Intensivstation entstanden Kosten pro Patient in Höhe von 8020 CHF (oder 622 CHF pro Tag) für Medikamente, 21.229 CHF (/ pro Tag 1648 CHF) für Personal, 2726 CHF (/212 CHF) für Verbrauchsmaterial und 3803 CHF (/295 CHF) für Aufenthalt («Hotelkosten»). Für Routine-Laborleistungen entstanden Kosten in Höhe von 3982 CHF (/309 CHF), für mikrobiologische Untersuchungen zusätzlich 2030 CHF (/158 CHF).

Interessant ist der Vergleich mit den Daten einer Vorgängerstudie der gleichen Autoren in Deutschland (Moerer et al. 2002); die augenfälligsten Unterschiede bestehen in den höheren Gesamtkosten und in dem höheren Anteil an Personal- gegenüber niedrigeren Medikationskosten in der Schweiz. Der Anteil der Laborkosten einschliesslich Mikrobiologie lag in beiden Studien insgesamt bei unter 15 %.

Prävention vermeidbarer Infektionen und septischer Komplikationen

Effiziente präventive Strategien müssen sich an der epidemiologischen Ausgangslage orientieren. Sepsis bei Neugeborenen – speziell frühe *post partum* auftretende *Early Onset*-Fälle – und septische Komplikationen im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt gelten als Indikator für Qualitätsmängel in der Gesundheitsversorgung und spielen aus *Public Health*-Sicht in hochentwickelten Ländern wie der Schweiz eine vergleichsweise geringe Rolle (vgl. Fleischmann-Struzek et al. 2018). Hier stehen demgegenüber vermeidbare nosokomiale (beziehungsweise «*Health Care*-assoziierte») Infektionen («*HAI*s») und die Eindämmung von Antibiotika-Resistenzen im Vordergrund (vgl. WHO 2020a).

4.6.8 Health Care-assozierte Infektionen (HAIs)

SwissNOSO, die auf Anregung des Bundesamts für Gesundheit 1994 entstandene Gruppe von Experten auf den Gebieten der Infektionskrankheiten und der Spitalhygiene, schätzt auf der Basis von Punktprävalenzerhebungen, dass HAIs in der Schweiz jährlich rund 70.000 Menschen neu betreffen und für 2000 Todesfälle verantwortlich sind (Sax und Pittet 2005). In Schweizer Spitälern mussten 5,9 % aller Patienten damit rechnen, eine nosokomiale Infektion zu erleiden – womit die Schweiz knapp über dem Mittelwert der Europäischen Union von 5,5 % lag (vgl. BAG 2019). Noch für das Jahr 2004 wurde sogar eine HAI-Rate von 7,2 % aller hospitalisierten Patienten berichtet (Sax und Pittet 2005). Neben den unmittelbaren gesundheitlichen Folgen führen HAIs nach Daten aus Jena zu sieben bis zehn Tage längeren Spitalaufenthalten und um 5800 EUR bis 15.200 EUR höheren direkten medizinischen Kosten (vgl. Arefian et al. 2016; Findeisen et al. 2018).

Es wird davon ausgegangen, dass zwischen 20 und 50 % aller HAIs mit gezielten Überwachungs- und Verhütungsmassnahmen vermieden werden könnten (Bundesrat 2016; vgl. auch Harbarth et al. 2003). Folgerichtig machte der Bundesrat mit der Strategie «Gesundheit2020» die Bekämpfung von HAIs zu einer gesundheitspolitischen Priorität (Bundesrat 2016). Die «Nationale Strategie zur Überwachung, Verhütung und Bekämpfung von healthcare-assozierten Infektionen (Strategie NOSO)» beinhaltet ein multimodales Vorgehen, beginnend mit Standardhygienemassnahmen und Impfungen bis hin zu Governance-, Struktur- und Monitoringmassnahmen. Das Strategiedokument des Bundes setzt implizit eine funktionierende Labormedizin als gegeben voraus. Besonders augenfällig ist das beim Handlungsfeld Monitoring, das eine standardisierte Beobachtung und Erfassung in drei Bereichen erfordert: (a) HAI-*Outcomes*, (b) Bestimmung der Erreger und (c) Strukturen und Prozesse (Bundesrat 2016). So werden schon seit 2004 in der Schweiz Antibiotikaresistenzdaten von Mikrobiologie-Laboratorien systematisch gesammelt und im Schweizerischen Zentrum für Antibiotikaresistenzen (ANRESIS) am Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern analysiert (ANRESIS 2021; siehe unten).

Hier ergibt sich ein direkter Bezug zur Strategie des Bundes, der Verbreitung von Antibiotika-resistenten Erregern entgegenzuwirken (Projekt «Strategie Antibiotikaresistenzen», kurz «StAR»; Bundesrat 2015).

4.6.9 Antibiotika-Resistenzen

Eine Quantifizierung der gesellschaftlichen Auswirkungen des Problems der zunehmenden Antibiotika-Resistenzen ist aufgrund der Heterogenität und Unvollständigkeit der verfügbaren Daten derzeit nur in der Form von Schätzungen möglich. Die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) geben 35.000 Todesfälle aus diesem Grund an; die Kosten für das Gesundheitssystem sollen sich auf 4,6 Mrd. US-Dollar pro Jahr belaufen (CDC 2019). Das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) bezifferte die ökonomische Belastung für Europa für das Jahr 2007 auf 1,5 Mrd. €, wovon 40 % auf Produktivitätsver-

luste entfallen sollten (ECDC 2009). Für das Jahr 2015 liegt eine Schätzung des ECDC von 670.000 mit Antibiotika-resistenten Bakterien infizierten Patienten in Europa vor, woraus 33.000 Todesfälle und eine Krankheitslast von 870.000 verlorenen gesunden Lebensjahren (*Disability-Adjusted Life Years*, DALYs) abgeleitet wurden (Cassini et al. 2019).

Ein vergleichsweise klareres Bild ergibt sich, wenn erfolgversprechende Eindämmungsstrategien betrachtet werden. Die Strategie des Bundesrates setzt auf einen sachgemässen, umsichtigen Antibiotikaeinsatz, ausgehend von der Feststellung: «Da der Einsatz von Antibiotika die Bildung von Resistenzen fördert, gehört die Senkung des Antibiotikaverbrauchs zu den wirksamsten Massnahmen.» Dafür braucht es neben der Infektionsvermeidung und gezielten Impfungen in der Wortwahl des Bundesrates (2015) «praxisnahe Laboruntersuchungen, [die dabei helfen,] den Entscheid für oder gegen den Einsatz eines bestimmten Antibiotikums zu fällen» (Bundesrat 2015). In der Schweiz erfolgt ein Monitoring auftretender Antibiotikaresistenzen im Humanbereich bereits seit 2004 durch ANRESIS am Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern (www.anresis.ch), das auf Routinedaten aus Spitälern und aus ambulanter Versorgung zurückgreift (Abb. 4.36).

Über die vom Bundesrat erklärte Priorität einer Intensivierung «interdisziplinäre[r] Forschung und Entwicklung zur Entstehung, Verbreitung und Bekämpfung von resistenten Bakterien», einschliesslich einer «gezielte[n] Produkteentwicklung in den Bereichen antimikrobielle Substanzen und kosteneffiziente Diagnostik» (Bundesrat 2015) hinaus

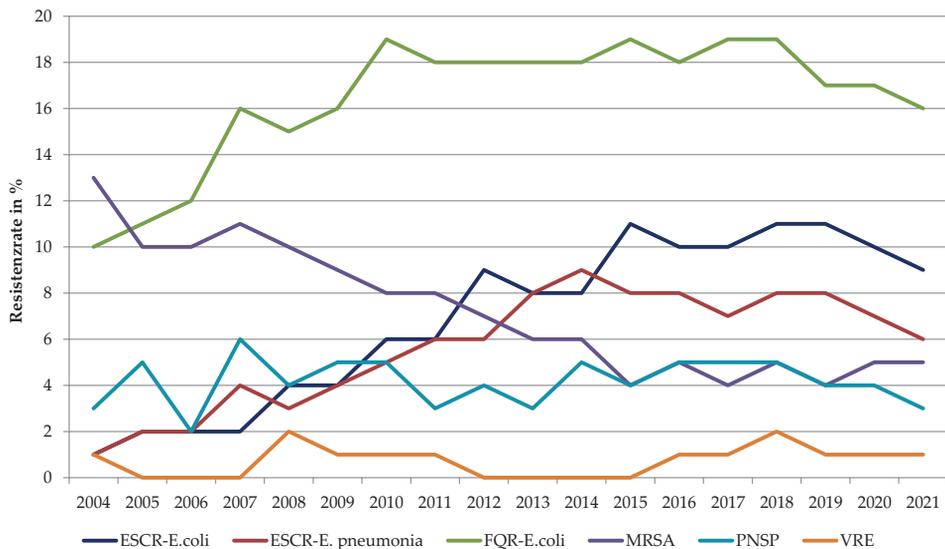


Abb. 4.36 Entwicklung wichtiger Antibiotika-Resistenzraten in der Schweiz. braun, ESCR-E.coli: *Extended-spectrum cephalosporin-resistant Escherichia coli*; gelb, ESCR-K.pneumoniae: *Extended-spectrum cephalosporin resistant Klebsiella pneumoniae*; rot, FQR-E.coli: *Fluoroquinolone-resistant Escherichia coli*; hellblau, MRSA: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*; blau, PNSP: *Penicillin-non-susceptible Streptococcus pneumoniae*; grau, VRE: *Vancomycin-resistant enterococci*. Datenquelle: Swiss Centre for Antibiotic Resistance. (www.anresis.ch; Stand: 18. September 2021)

wird es vor allem auf eine konsequente Translation wissenschaftlicher Erkenntnisse in die medizinische Praxis ankommen. Das impliziert die Nutzung des Potenzials labordiagnostischer Tests für einen rationalen Antibiotika-Einsatz und die Zurückdrängung der immer noch verbreiteten «empirischen» Verschreibungen (vgl. Antonanzas und Goossens 2019; siehe auch O’Neill 2016).

Die **zentrale Stellung der Labordiagnostik** und hier vor allem der Mikrobiologie ist somit nicht auf die Identifikation der einer Infektion zugrundeliegenden Keime beschränkt, sondern umfasst die Prüfung der Erreger auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika, wofür verschiedene *in vitro*-Methoden zur Verfügung stehen, die eine Klassifikation in sensible, intermediär oder mässig empfindliche und resistente Bakterien erlauben. Bei gewissen Erregergruppen ist zusätzlich aus spitalhygienischen und epidemiologischen Gründen die Bestimmung des Resistenzmechanismus erforderlich (zum Beispiel für den Nachweis der Produktion von *extended-spectrum* Betalaktamasen, ESBL, und Carbapenemasen).

Diese **Laboranalysen** erlauben patientenbezogen eine schnelle und präzise Erreger-Diagnostik, die zielsichere Auswahl geeigneter Antibiotika und die Vermeidung unnötiger und schädlicher Antibiotika-Verordnungen. Auf *Public Health*-Ebene liefert sie unverzichtbare epidemiologische Informationen über die Ausbreitung von Erregern und Resistenzmechanismen, ohne die eine Konzeption effizienter Präventions- und Kontrollprogramme nicht möglich wäre (vgl. CDC 2013, 2019; Bundesrat 2015; O’Neill 2016).

Voraussetzung der Evaluation der Kosteneffektivität einer medizinischen Massnahme ist deren belegte klinische Effektivität. Einerseits spielen dafür test- und indikationsspezifische Parameter eine kritische Rolle, darunter die Testgenauigkeit (Sensitivität, Spezifität) und der Zeitbedarf bis zum Vorliegen eines Testresultats und der Einleitung therapeutischer Konsequenzen. Andererseits hängt der prädiktive Wert eines Tests auf Antibiotika-Resistenz entscheidend von deren Prävalenz (oder Prä-Test-Wahrscheinlichkeit) in einem bestimmten *Setting* ab.

Ein viel diskutiertes Beispiel für die **Kosteneffektivität von Screening-Strategien** auf Antibiotika-Resistenzen ist die Anwendung von Tests auf Methizillin-Resistenz von *Staphylococcus aureus* (MRSA). Gängige Techniken für das Screening auf MRSA basieren auf der PCR-Methode oder auf Kulturtechniken, die sich in ihren Testeigenschaften deutlich unterscheiden (Tab. 4.47).

Zahlreiche ökonomische Evaluationen des Screenings auf **MRSA-Infektionen (oder Kolonisation)** belegen – trotz Heterogenität – ein insgesamt gutes bis sehr gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis für Interventionen, die der Prävention nosokomialer MRSA-Infektionen dienen (siehe zum Beispiel Farbman et al. 2013). Die beste Wirksamkeit erzielen ge-

Tab. 4.47 Screening auf MRSA: PCR-Tests und mikrobiologische Kulturen. Testeigenschaften von PCR-Tests und Kulturtechniken nach Tübbicke et al. (2012) und Harbarth et al. (2008)

	PCR-Tests	Kulturen
Sensitivität	91,0 %	89,0 %
Spezifität	95,8 %	93,2 %
<i>Turn-Around-Zeit</i>	15 h	48 bis 72 h

nerell Strategien, die Screening, Dekolonialisierungsmassnahmen und Isolation der betroffenen Patienten kombinieren.

Für die **Schweiz** liegen aussagekräftige Analysen der Genfer Arbeitsgruppe um Stephan Harbarth vor (Murthy et al. 2010), die die Kosteneffektivität von drei Screening-Strategien auf MRSA bei Aufnahme auf eine chirurgische Station (PCR-Test-basiertes Screening aller Patienten; Screening auf MRSA-Risikofaktoren und Isolation; Aufnahme ohne Screening) aus der Perspektive eines Schweizerischen Spitals verglichen. Bei kalkulierten Vollkosten pro durchgeführten PCR-Test von 41,36 CHF erwies sich eine PCR-Test-basierte Screening-Strategie aller neu aufgenommenen Patienten als nur marginal teurer als kein Screening (Fallkosten 10.503 CHF versus 10.358 CHF; Jahr 2006), halbierte aber das Risiko einer nosokomialen MRSA-Infektion von 0,88 % auf 0,41 %.

Daraus liessen sich **inkrementale Kosten** von rund 31.000 CHF je statistisch vermiedene nosokomiale MRSA-Infektion errechnen (Murthy et al. 2010), was die Autoren auch unter Berücksichtigung der Limitationen ihrer Untersuchung mit Rekurs auf internationale Konventionen der Gesundheitsökonomie nicht als Beleg hinreichender Kosteneffektivität verstanden wissen wollen. Das Ergebnis steht im Gegensatz zu einem entscheidungsanalytischen Simulationsmodell einer Arbeitsgruppe der *University of Pittsburgh* (Pennsylvania) zu einer unmittelbar vergleichbaren Fragestellung (siehe Lee et al. 2009), welches eine geschätzte Kosteneffektivität von unter 50.000 US-Dollar je zusätzlich gewonnenem «qualitätsadjustierten Lebensjahr» (*Quality-Adjusted Life Year*, QALY) ergab.

Die **Effektivität** von PCR-Test-basierten Screening-Strategien zeigt eine ausgeprägte Abhängigkeit von der epidemiologischen Prävalenzlage; bei marginalen Mehrkosten hängt die Kosteneffektivität PCR-Test-basierter Strategien dann auch von der gewählten Perspektive (zum Beispiel Spital versus Kostenträger versus gesamtgesellschaftlich) und weiteren Randbedingungen ab (vgl. Farbman et al. 2013; Harbarth et al. 2011). Für die Sinnhaftigkeit der Durchführung allgemeiner PCR-Tests auf MRSA in Schweizer Spitälern wurde daher ein Schwellenwert für die lokale Prävalenz von mindestens 5 % vorgeschlagen.

4.6.10 Diagnostik bei Sepsis-Verdacht

Die Hauptursachen einer Sepsis sind Pneumonien, intraabdominelle und den Harnwegs-trakt betreffende Infektionen als Ursprung der Erregerausbreitung (Angus et al. 2001); am häufigsten werden die Erreger *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* isoliert (Liesenfeld et al. 2014; Abb. 4.36). Das Verständnis der «Sepsis» und ihre Definition haben sich seit 1992 («*Systemic Inflammatory Response Syndrome*», SIRS) mehrfach weiterentwickelt; mit Einführung der Sepsis-3-Definition im Jahr 2016 wurde der Begriff der «schweren Sepsis» offiziell abgeschafft (Seymour et al. 2016; Shankar-Hari et al. 2016b; Weis et al. 2017; Caraballo und Jaimes 2019).

Definitionen (nach «Sepsis-3»-Standard von 2016):

- **Sepsis:** Lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Wirtsantwort durch Infektionen;
- **Organdysfunktion:** akute Veränderung des SOFA-Scores ≥ 2 Punkte als Folge einer Infektion (bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion Ausgangs-SOFA-Score = 0);
- **Septischer Schock:** Vasopressorengabe erforderlich um bei persistierender Hypotonie einen \Rightarrow MAD ≥ 65 mmHg aufrechtzuerhalten und Serum-Laktat >2 mmol/l trotz adäquater Volumensubstitution.

Mit der Fokussierung auf Organschädigungen gilt die neue Definition als wegweisend für die Entwicklung neuer Behandlungskonzepte. Damit ist die Hoffnung verknüpft, dass deren Umsetzung – informiert durch mikrobiologische Diagnostik und Biomarker (vgl. Esposito et al. 2017, sowie die aktuelle Übersicht bei Heilmann et al. 2019) – zu verbesserter Organprotektion, besseren *Outcomes* und besserem Überleben sowie – durch geringeren Selektionsdruck auf Erreger – «zumindest theoretisch zu weniger Resistenzen gegenüber den eingesetzten Substanzen» (Weis et al. 2017) führen wird.

Bei Verdacht auf Sepsis sollte der SOFA-Score erhoben, als Baseline-Wert dokumentiert und mehrfach wiederholt werden. Verschlechtert sich der SOFA-Score über die Zeit akut um ≥ 2 Punkte, so liegt eine Sepsis vor (Singer et al. 2016).

Der SOFA-Score beinhaltet Erhebungen mehrerer Organ- und Funktionssysteme (Tab. 4.48). Das sind Atmung, Herzkreislauffunktion, Koagulation, Leber- und Nierenfunktion und der *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Score. Für die Bestimmung des SOFA-Scores sind labormedizinische Untersuchungen unerlässlich. Dabei handelt es sich um Parameter, die im Rahmen der Notfallmedizin routinemässig bestimmt werden (Singer et al. 2016).

Bei Verdacht auf Sepsis ist bezüglich der Diagnostik und dem Einleiten therapeutischer Massnahmen grundsätzlich grösste Eile geboten. Die Diagnosestellung kann mittels dem «qSOFA-Score» unter rein klinischen Gesichtspunkten binnen Minuten erfolgen. Mit einer antimikrobiellen Therapie soll innert einer Stunde nach Diagnosestellung begonnen werden. Diese muss dann in der Regel zunächst «empirisch» erfolgen, da binnen einer Stunde noch kein spezifischer Erregernachweis vorliegt.

Blutkulturen, unverändert ein «Goldstandard», müssen vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie angelegt werden, wobei Ergebnisse in der Regel erst nach 24 bis 72 h vorliegen. Sobald Erreger definiert wurden, ist die antimikrobielle Therapie entsprechend anzupassen (vgl. WHO 2020a).

Stufenprozess der Diagnostik und «Ein-Stunden-Bundle»

Als massgeblich gilt die «*Surviving Sepsis Campaign 2016*» (vgl. Rhodes et al. 2017; Levy et al. 2018). Zielsetzung dieser Leitlinie ist es, Menschen mit Sepsis bereits eine Stunde nach Diagnosestellung möglichst optimal zu versorgen («*Hour-1 Bundle*»).

Tab. 4.48 Sepsis-Diagnostik: SOFA-Score. Quelle: SwissDRG AG (2018; mit freundlicher Genehmigung durch die SwissDRG AG)

Organ-system	Parameter	1	2	3	4
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂	<400 mmHg	<300 mmHg	<200 mmHg und künstliche Beatmung	<100 mmHg und künstliche Beatmung
Nerven-system	Glasgow Coma Scale (GCS)	13–14	10–12	6–9	<6
Herz-Kreislauf-System	(Dosis-rungenin µg/kg/min)	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin >5 oder Adrenalin ≤0.1 oder Nor-adrenalin ≤0.1	Dopamin >15 oder Adrenalin >0.1 oder Nor-adrenalin >0.1
Leber	Bilirubin	1,2 – 1,9 mg/dl [20 – 32 µmol/l]	2,0 – 5,9 mg/dl [33 – 101 µmol/l]	6,0 – 11,9 mg/dl [102 – 204 µmol/l]	>12,0 mg/dl [>204 µmol/l]
Gerinnung	Thrombozyten	<150.000/µl	<100.000/µl	<50.000/µl	<20.000/µl
Niere	Kreatinin	1,2 – 1,9 mg/dl [110 – 170 µmol/l]	2,0 – 3,4 mg/dl [171 – 299 µmol/l]	3,5 – 4,9 mg/dl [300 – 440 µmol/l]	>5,0 mg/dl [>440 µmol/l] (oder Urin <200 ml/d)

Das Augenmerk ist demzufolge auf die folgenden Aspekte zu richten:

- Laktatkonzentration zu bestimmen (wenn initial >2 mmol/l, Kontrolle),
- Blutkulturen anzulegen vor Antibiose,
- Volumensubstitution (frühzeitig 30 ml/kg KG isotonische Kochsalzlösung),
- Gabe von Vasopressoren (wenn der mittlere arterielle Druck ≤65 mm Hg beträgt),
- Breitspektrum-Antibiotika- und gegebenenfalls antimykotische Therapie umgehend einzuleiten («empirische Therapie»).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung sind regelmässige laborchemische Untersuchungen obligat, einschliesslich jener Parameter, die in die Berechnung des «SOFA-Scores» Eingang finden (vgl. Tab. 4.48). Ein Multiorgan-dysfunktionssyndrom ist mit dem SOFA-Score erkennbar, gegebenenfalls kann durch frühzeitige Intervention (zum Beispiel durch Beatmung oder Hämo-filtration) einem Multiorganversagen vorgebeugt werden.

Nach Eingang der Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung soll auf eine «gezielte Schmalspektrumantibiose» umgestellt werden (sogenannte «Deeskalationsstrategie»). Hintergrund hierfür ist, dass

1. die jeweiligen Erreger zielgerichteter angegangen werden können,
2. möglichen Resistenzen-entwicklungen entgegengewirkt wird, sowie
3. die Zeitdauer der Antibiose verkürzt werden kann (mit entsprechendem Einfluss auf die direkten Kosten).

Spezielle Aspekte der labormedizinischen Diagnostik bei Sepsis

Auch wenn mit dem einfachen «qSOFA»-Score eine schnelle Diagnose gestellt und frühzeitige therapeutisch interveniert werden kann, ist über die bereits angesprochenen Aspekte hinaus eine engmaschige Überwachung des Krankheitsgeschehens mittels laborchemischer, immunologischer und mikrobiologischer Untersuchungen unverzichtbar.

Neben den Routinebestimmungen von «Laborparametern 1. Ordnung» können «Laborparameter 2. Ordnung» und «Sepsiskenngrößen» für differentialdiagnostische Abklärungen indiziert sein, darunter Interleukin-6 (IL-6), Tumor Nekrose Faktor (TNF α , Kachektin, Lymphotoxin) und Lipopolysaccharid-bindendes Protein oder toxikologische Untersuchungen bei Verdacht auf Vergiftung (siehe u. a. bei Chen et al. 2019; Gressner und Arndt 2019). Zu den weiteren Kenngrößen zählen das C-reaktive Protein (CRP), die Interleukine 8 und 10 und Procalcitonin (vgl. Gressner und Arndt 2019).

Dabei unterscheidet sich die Wertigkeit der einzelnen Parameter durchaus. Das Anlegen von Blutkulturen (auf An- und Aerobier, gegebenenfalls Pilze) stellt auch heute noch den Goldstandard der Erregeridentifikation dar und sollte in jeden Fall vor Beginn einer antimikrobiellen, insbesondere antibiotischen oder antimykotischen Therapie erfolgen (vgl. Brunkhorst et al. 2018, S3-Leitlinie).

Diagnostischer Goldstandard: Blutkultur

Neben der Erregeridentifikation kann mit Keimwachstum in den Blutkulturen auch eine exakte Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeiten und -resistenzen der Sepsiserreger durchgeführt werden. Ein entscheidender Nachteil der Blutkulturen ist es allerdings, dass die Ergebnisse erst nach 12 bis 72 h vorliegen (Kumar et al. 2006), mit einer (Breitspektrum-)Antibiose aber innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung begonnen werden soll (Dellinger et al. 2013).

CRP und Procalcitonin (PCT)

Das **C-reaktive Protein (CRP)** ist ein unspezifischer Entzündungsparameter. Bei einer Sepsis ist es meist deutlich erhöht, unter suffizienter antimikrobieller Therapie dann schnell und deutlich rückläufig. CRP kann daher zu Verlaufskontrollen herangezogen werden.

Das **Procalcitonin (PCT)**, die Vorstufe des Schilddrüsenhormons Calcitonin, ist bei gesunden Menschen im Serum nicht nachweisbar, aber bei massiven bakteriellen Infektionen deutlich erhöht. PCT steigt innerhalb weniger Stunden an und erreicht das Maximum bereits nach 24 h. Mittels PCT-Bestimmung ist eine akkurate Diagnose einer bakteriellen Sepsis in Abgrenzung zum «*Systemic Inflammatory Response Syndrom*» (SIRS) möglich mit einer (Metaanalysen zufolge) durchschnittlichen Sensitivität von 77 % (95 %-Konfidenzintervall von 0,72 bis 0,81) und Spezifität von 79 % (95 %-KI von 0,74 bis 0,84; siehe Wacker et al. 2013). PCT-Werte von $<0,5$ ng/mL schliessen eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock mit hoher Wahrscheinlichkeit aus, PCT-

Werte >2 ng/mL machen eine schwere Sepsis beziehungsweise septischen Schock höchstwahrscheinlich.

Deshalb wurde zunächst angenommen, dass mit der PCT-Bestimmung ein idealer Test zur Identifikation von Sepsis-Patienten zur Verfügung stünde (vgl. Aloisio et al. 2019). Die Interpretation gemessener PCT-Werte erfordert jedoch die Berücksichtigung von Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen, die ebenfalls zu erhöhten PCT-Werten führen können (Covington et al. 2018). Dessen ungeachtet handelt es sich bei PCT um den derzeit vermutlich am besten untersuchten Biomarker für Sepsis mit einer guten Fähigkeit, schnell zwischen bakterieller und viraler Genese einer Entzündungsreaktion zu differenzieren (Gregoriano et al. 2020).

Kommerziell verfügbare PCT-Tests wurden von der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen für die Bewertung des Risikos, eine Sepsis zu entwickeln, bei Patienten, die eine intensivmedizinische Versorgung benötigen. Beschränkt ist dies allerdings auf den Tag der Aufnahme (Fan et al. 2016).

Die tägliche Bestimmung von PCT während der ersten fünf Tage stellt einen unabhängigen Indikator für die Mortalitätsrate bei Patienten mit Sepsis (Schuetz et al. 2017). Gegenwärtig verfügbare Daten zeigen, dass bei einem PCT-Wert $<0,25$ µg/l eine Antibiose nicht nötig ist und dass das regelmässige Bestimmen des PCT-Werts hilfreich ist, um zu bestimmen, wann eine Antibiose beendet werden kann.

Metaanalysen bei Patienten mit schweren respiratorischen Infektionen und auf Intensivstationen haben bestätigt, dass die regelmässige Bestimmung von PCT als Entscheidungshilfe zum therapeutischen Vorgehen zu einer Reduktion der 30-Tage Mortalität führt, dass eine Antibiose durchschnittlich 1,2 bis 2,4 Tage früher beendet werden kann, und dass die Nebenwirkungen von Antibiotika so um 25 % gesenkt werden können (Wirz et al. 2018; Schuetz 2018).

Unbedingt zu beachten bleibt aber, dass PCT-Werte immer zusammen mit weiteren diagnostischen Instrumenten bewertet werden. Die Kosten einer PCT-Bestimmung belaufen sich in der Schweiz derzeit auf etwa 84 CHF.

4.6.11 Innovationsdynamik der Labormedizin

Eine adäquate antimikrobielle Therapie ist ein eigenständiger Prädiktor der *Outcomes* (oder der Prognose) bei Sepsis (Bloos et al. 2014). Die *Surviving Sepsis Campaign 2016* fordert demzufolge, eine antimikrobielle Therapie innert einer Stunde nach Diagnosestellung einer Sepsis einzuleiten (vgl. Rhodes et al. 2017; Levy et al. 2018). Zu diesem Zeitpunkt liegen Ergebnisse von Blutkulturen naturgemäss noch nicht vor.

In den letzten Jahren wurde daher grosse Anstrengungen auf die Entwicklung von Schnellmethoden zur Detektion von Erregern und von antimikrobiellen Resistenzen fokussiert. Zunächst standen nur Schnelltests zur Verfügung, die an aus Blutkulturen gewonnenem Material angewendet werden konnten. Daher wurden Methoden entwickelt, die

eine sofortige Erregerdetektion und Identifikation aus Vollblut, ohne vorherige Anlage einer Blutkultur, ermöglichen (Liesenfeld et al. 2014).

Der eigentliche revolutionäre Fortschritt bestand in der Entwicklung und Einführung von Nukleinsäureamplifikationstests mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) – nach ihrer Erstbeschreibung 1985 – seit Mitte der 1990er-Jahre. PCR- und Sequenzierverfahren gehören heute zum Standardrepertoire mikrobiologischer Diagnostik. Jüngeren Datums ist die Einführung massenspektroskopischer Verfahren in die Routinediagnostik. Die Techniken zum direkten Erregernachweis aus Vollblut werden ständig weiterentwickelt und im nachfolgenden Abschn. 5.5.2, «Entwicklungspotenziale» aufgegriffen werden (vgl. hierzu u. a. bei Idelevich et al. 2018).

An dieser Stelle sei exemplarisch eine komplexe und sehr aufwendige Multiplex-PCR-Methodik benannt. Mit Hilfe des Assays «SeptiFast®» lassen sich bis zu 25 Mikroorganismen (Bakterien und Pilze) schnell und zuverlässig nachweisen. Das Spektrum deckt etwa 90 % der als Ursache für eine Sepsis infrage kommenden Erreger ab (Lehmann et al. 2008). Es wird eine Sensitivität von etwa 80 % (95 %-Konfidenzintervall von 0,70 bis 0,88) und eine Spezifität von etwa 95 % (95 %-Konfidenzintervall von 0,93 bis 0,97) angegeben (Chang et al. 2013).

4.6.12 Nutzen der labormedizinischen Diagnostik bei Sepsis

Die unverzichtbare Rolle der Labordiagnostik im Rahmen der Diagnose und des Managements von Sepsispatienten ist nahezu selbst-evident. Angesichts der Komplexität der Diagnostik und der Bedeutung eines sehr schnellen Behandlungsbeginns für die Prognose bei Sepsis haben sich – erwartbar – Managementprotokolle und Massnahmen zur zielgerichteten Implementierung von *Guidelines* und Qualitätssicherung als kosteneffektiv oder sogar kostensparend und *Outcomes*-verbessernd erwiesen (zum Beispiel Asuncao et al. 2014; Calvert et al. 2017; Majid et al. 2019).

Positive Studienergebnisse liegen vor sowohl für den patientenbezogenen als auch für den gesellschaftlichen Nutzen des PCT-basierten Monitoring einer antibakteriellen Therapie. PCT-Messungen unterstützen vor allem die Unterscheidung von bakteriellen und viralen Infektionen und nichtinfektiösen Entzündungsprozessen; darüber hinaus wurde berichtet, dass sie die notwendige Dauer einer antimikrobiellen Therapie verkürzen helfen. Das reduziert das Risiko der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen, führt zu kürzeren Spitalaufenthalten der Patienten, spart damit direkte medizinische Kosten – und kann zahlreichen im Aussagetrend übereinstimmenden Studien zufolge sogar die klinischen *Outcomes* verbessern (vgl. u. a. bei Collins et al. 2019; Covington et al. 2018; De Oro et al. 2019; Gregoriano et al. 2020; Higgins et al. 2020; Iankova et al. 2017; Voermans et al. 2019; Westwood et al. 2015b; Wirz et al. 2018).

Besonders ermutigend sind erste positive gesundheitsökonomische Evaluationen der aufwendigen neuen molekularen Tests (vgl. Pliakos et al. 2018; Zacharioudakis et al. 2019).

Eckdaten «Sepsis»**a) Inzidenz- und Prävalenzdaten**

Internationale Daten (Fleischmann et al. 2016; Rudd et al. 2020):

73,6 bis 1180 spitalbehandelte Sepsis-Fälle je 100.000 Einwohner (2013); jährlich knapp 49 Mio. Sepsisfälle weltweit (2017), entspricht etwa 677,5 pro 100.000 Personenjahren

Schweizer Daten (BAG 2021):

Stationäre Sepsisfälle (2019): 18.900; davon >12.600 als Hauptdiagnose

b) Krankheitslast und Mortalität

Weltweit 11 Mio. Sepsis-assoziierte Todesfälle (2017), das entspricht knapp 20 % aller jährlichen Todesfälle (Rudd et al. 2020);

durchschnittlich 154.000 Sepsisfälle (in Deutschland) pro Jahr mit rund 60.000 Todesfällen (2013; vgl. Fleischmann et al. 2016)

c) Kosten (aus Perspektive der OKP)

Jährliche Gesamtkosten (2013) der Sepsis (in Deutschland) werden auf 7,7 Mrd. EUR geschätzt (Fleischmann et al. 2016; vergleichbare Daten für die Schweiz liegen nicht vor)

d) Kosten wesentlicher medizinischer/therapeutischer Massnahmen

Mittlere Leistungsausgaben pro Sepsisfall: Europa, 37.400 USD (2014), nach Arefian et al. (2017); Deutschland, 27.500 EUR (2013) nach Fleischmann et al. (2016); Schweiz, 47.800 CHF (2001) nach Schmid et al. (2004)

e) Kosten relevanter Labortests/-diagnostika (vgl. Analysenliste, 2021)

Procalcitonin:	84,00 CHF (Pos. Nr. 1619.00)
CRP:	10,00 CHF (Pos. Nr. 1245.00)
	14,20 CHF (Pos. Nr. 1245.01)
Blutkulturen:	50,00–155,00 CHF (Pos. Nr. 3304.00–3308.00)
Schnelltests:	14,80 CHF (Pos. Nr. 3469.00)
	18,00 CHF (Pos. Nr. 3469.01)

4.7 Labordiagnostik in der COVID-19-Pandemie

Die zu Jahresanfang 2020 über Europa und die Schweiz hereingebrochene COVID-19-Pandemie hat die Bedeutung einer leistungsfähigen Laboratoriumsmedizin schlagartig ins Bewusstsein der Öffentlichkeit gerückt. Vermutlich nie zuvor wurde in dieser Breite und angesichts der offenkundigen Konsequenzen so heftig über die Verfügbarkeit von Labortests, ihren Nutzen und ihre Aussagekraft diskutiert.

Vor dem Hintergrund der Dynamik des medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns im Verlauf der Pandemie, die mit der entscheidenden Phase der Recherchen für die vorliegende Arbeit zusammenfiel, stehen in diesem Abschnitt statt tagesaktueller Debatten vorrangig grundsätzliche Einsichten zur Bedeutung der Labormedizin und elementare Prinzipien der Testinterpretation im Zentrum der Betrachtung. Dazu gehören die Rolle der Labormedizin als Teil der kritischen Infrastruktur der Schweiz, die Abhängigkeit der Interpretation eines Testergebnisses vom jeweiligen Kontext, namentlich von der Fragestellung, von der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit oder Prävalenz in einer bestimmten Zielpopulation, von der Sensitivität und der Spezifität des Tests, sowie von deren Ableitung aus der Genauigkeit des jeweiligen Testverfahrens.

Zudem werden die wesentlichen Eigenschaften der verfügbaren Tests (Antigentests, mit Fokus auf der meist eingesetzten Variante als Schnelltest; molekularbiologische Nukleinsäure-Amplifikations-Tests; Sequenzierung zur Mutationsanalyse des Virus; Antikörper-Nachweis-Tests) auf eine Infektion mit SARS-Cov-2 beschrieben.

4.7.1 Einleitung

Wahrscheinlich gab es kein Ereignis in der jüngeren Geschichte der Schweiz, das ähnlich der vom «Corona-Virus» SARS-CoV-2 verursachten und seit dem 1. Quartal 2020 in ganz Europa ausgebrochenen COVID-19-Pandemie die Bedeutung der Laboratoriumsmedizin ins Bewusstsein einer breiten Öffentlichkeit rückte.

Dabei zeigte sich sehr früh, dass die Verfügbarkeit ausreichender Kapazitäten – von einfachsten Materialien bis hin zu labortechnischer Ausrüstung und kompetentem Personal – keinesfalls in hinreichender Breite und Tiefe als selbstverständlich gegeben vorausgesetzt werden kann.

Daraus ergeben sich wichtige Folgerungen für eine zukünftig bessere «*Crisis and Pandemic Preparedness*» (vgl. Abschn. 5.7.1). Über die blosser Erkenntnis hinaus, dass die Funktionsfähigkeit des Gesundheitssystems entscheidend von der Verfügbarkeit leistungsfähiger Diagnostik abhängt, gehört dazu zwingend eine konsequente Vorbereitung auf potenzielle zukünftige Krisensituationen.

4.7.2 Kritische Infrastruktur

In der Tat wurde die Laboratoriumsmedizin vom Bundesrat bereits mit der «Nationalen Strategie zum Schutz kritischer Infrastrukturen 2018–2022» («SKI-Strategie 2018–2022») als Bestandteil der kritischen Infrastrukturen in der Schweiz benannt. Unter deren sechs «besonders relevanten Gefährdungen» wurde das Auftreten einer «Epidemie/Pandemie» aufgelistet, auch wenn offenkundig ein besonderes Augenmerk

möglichen «nuklearen und radiologischen, biologischen und chemischen Ereignissen, den sogenannten ABC-Ereignissen,» galt (zum Beispiel Bundesamt für Bevölkerungsschutz 2016).

Acht Prozesse wurden als «für die Leistungserbringung der Laboratorien von zentraler Bedeutung» identifiziert (nachstehend wörtlich zitiert aus Bundesamt für Bevölkerungsschutz 2016):

1. Kernprozesse:

a) *Prä-Analytik*:

Probenvorbereitung

(inkl. Entnahme, Lagerung und Transport);

b) *Analytik*:

Analyse von Proben

Analyseverfahren entwickeln

Rollout von Analyseverfahren

c) *Post-Analytik*:

Ergebnisübermittlung

(inkl. Befunddarstellung und Ausübung der Meldepflicht)

2. Supportprozesse:

Unterhalt und Qualitätssicherung der Laborgeräte und -systeme

Workflow-Management

Abfallentsorgung):

Die Beurteilung, inwieweit die getroffenen Vorkehrungen zur Vorbereitung auf eine Ausnahmesituation wie die COVID-19-Pandemie hinreichend waren, und vor allem, welche Schlussfolgerungen daraus für die Vorbereitung auf ein effektives Krisenmanagement in der Zukunft zu ziehen sein werden, ist ausdrücklich nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Einige allgemeine, nicht abschliessende Hinweise mit Bezug auf die Rolle der Laboratoriumsmedizin finden sich im nachfolgenden Kap. 5, «Zukunftspotenziale», unter Abschn. 5.7.1.

4.7.3 Sachgerechte Anwendung und Interpretation diagnostischer Tests

Stattdessen sollen im Folgenden am Beispiel der COVID 19-Pandemie grundlegende Prinzipien der sinnvollen Anwendung und sachgerechten Interpretation diagnostischer Tests betrachtet werden. Das erscheint deshalb geboten, weil zwar «Testen, Testen, Testen» wortwörtlich als Strategie der Pandemie-Bekämpfung allgemein anerkannt worden

ist (Tedros Adhanom Ghebreyesus 2020; in der Folge, Kumleben et al. 2020, Manabe et al. 2020, u. v. a. m.), aber zugleich bis in Fachkreise hinein nicht durchgängig davon ausgegangen werden kann, dass Testergebnisse richtig interpretiert und daraus sachgerechte Schlussfolgerungen gezogen werden (vgl. Seifried et al. 2021).

So untersuchte eine Arbeitsgruppe um den Risikoforscher Gerd Gigerenzer im Sommersemester 2016 das für die korrekte Interpretation diagnostischer Tests notwendige statistische Verständnis von Medizinstudenten im letzten Studienjahr ($n = 169$, 62,5 % weiblich, Alter [im Median] 25 Jahre) sowie von Professoren und erfahrener Lehrpersonal ($n = 16$ Universitätsprofessoren und Oberärzte) an der Berliner Vorzeiginstitution Charité mittels eines 10 *Items* (mit je vier Antwortmöglichkeiten) umfassenden *Multiple Choice-Tests* («*Quick Risk Test*»; Jenny et al. 2018).

Die Studierenden gaben im Median nur 53,8 % (Interquartilbereich, IQR, von 44,4 % bis 68,5 %) richtige Antworten; je eine Frage zum Bayes-Theorem und zu Mortalitätsraten als wichtigstem Erfolgsmass für Krebs-Screening-Massnahmen wurde sogar nur zu 22,5 % bzw. 17,2 % richtig beantwortet, also mit weniger als der Zufallswahrscheinlichkeit von 25 %.

Aber auch die 16 «*Senior Educators*» an der Charité erzielten nur eine Quote von 75 % richtigen Antworten bei einer Zufallswahrscheinlichkeit von 1:4 oder 25 %. Die Studienautoren folgerten, dass sowohl Studierende als auch erfahrene Lehrpersonal an dieser Universität Schwierigkeiten hatten mit der Anwendung des Bayes-Theorems für die Bestimmung des positiven prädiktiven Werts diagnostischer Tests und mit wichtigen Screening-bezogenen Konzepten.

4.7.4 Ziele von Tests

Die Anwendung diagnostischer Tests ist kein Selbstzweck, sondern dient der Unterstützung von Entscheiden durch die Bereitstellung relevanter Informationen. Eine klare Vorstellung vom Ziel einer Testdurchführung – also eine definierte Fragestellung – ist entscheidende Voraussetzung für ein sinnvolles Vorgehen. Dabei muss grundsätzlich unterschieden werden zwischen Diagnostik, Screening und *Surveillance* (vgl. CDC 2021).

Diagnostik dient der Bestätigung oder dem Ausschluss einer SARS-CoV-2-Infektion bei einem **Individuum**, das zum Beispiel eine verdächtige Symptomatik zeigt oder das in engem Kontakt mit infizierten oder unter Infektionsverdacht stehenden Personen stand.

Screening dient der Identifikation infizierter Personen, bei denen kein spezieller Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion besteht, also weder Symptome vorliegen noch ein Kontakt mit dem Erreger bekannt ist. Ziel von Screening-Massnahmen ist insbesondere die Aufdeckung unbekannter, asymptomatischer Fälle, um die Weiterverbreitung des Virus durch diese zu unterbinden. Typische Beispiele sind Tests am Arbeitsplatz, in Einrichtungen der Gesundheitsversorgung, in Bildungseinrichtungen wie Schulen und Universitäten, oder bei Reiserückkehrern aus Risikogebieten.

Surveillance (oder «*Public Health Surveillance*») dient der systematischen Datensammlung und -analyse zum Zweck der epidemiologischen Forschung und der Ableitung und Evaluation von Massnahmen der Pandemiebekämpfung (vgl. Thacker und Birkhead 2008). Ziele sind das Erkennen von Trends, Abschätzung der Dimension des Problems, Monitoring von Varianten (Auftreten, Häufigkeit, Infektiosität, Pathogenität, Resistenzen und «*Immune Escape*», usw.), Messung der Wirksamkeit von Interventionen und Programmen zur Bekämpfung der Pandemie (Vandenberg et al. 2020).

Public Health Surveillance findet auf der Populationsebene statt und dient nicht (oder jedenfalls nicht direkt) individuellen diagnostischen oder therapeutischen Entscheiden. Datensammlung und -analyse im Rahmen epidemiologischer Forschung wird im Regelfall in anonymisierter oder pseudonymisierter Form durchgeführt.

4.7.5 Verfügbare Tests auf SARS-CoV-2-Infektion

Grundsätzlich stehen Tests zur Verfügung, die auf dem Nachweis des Virus oder typischer Bestandteile desselben beruhen (Antigen-Tests) oder die Abwehrreaktion des infizierten Organismus erfassen (Antikörper-Tests).

Zum direkten Virusnachweis geeignet sind Antigentests, molekularbiologische PCR- oder Nukleinsäure-Amplifikations-Tests (NAATs) und die SARS-CoV-2-Genomsequenzierung zum Nachweis von Virusvarianten (siehe zum Beispiel Vandenberg et al. 2020; Peeling et al. 2021).

4.7.5.1 Antigentests (überwiegend Schnelltests)¹⁰

Antigentests («*Antigen-Detection Rapid Diagnostic Tests*», Ag-RDTs) sind **Immunoassays**, die Virus-spezifische Proteine in einer Probe nachweisen, die entweder von der Person selbst oder von einer speziell geschulten Fachkraft (zum Beispiel in einer Apotheke) aus der Nase oder (besser) aus dem Nasen-Rachen-Raum («nasopharyngeal») entnommen wird. Sie sind demzufolge im Regelfall für die «*Point-of-Care*» («PoC»)-Anwendung geeignet. Wird die Probe, deren Entnahme als unangenehm empfunden wird, nicht ordnungsgemäss gewonnen, kann der Test falschnegativ ausfallen; das heisst, dass aufgrund eines typischen präanalytischen Fehlers die diagnostische Verlässlichkeit statistisch schlechter ausfallen wird als die analytische Validität der Schnelltests das ermöglichen würde. Das gilt besonders für Selbsttests, deren Kosten in der Schweiz vom Bund folgerichtig nicht übernommen werden.

Die meisten Schnelltests bestehen aus **Teststreifen**, auf denen sich an zwei Stellen Antikörper befinden; an einer Stelle gegen Proteine des Virus, an einer zweiten Stelle zur Kontrolle der Funktion des Tests Proteine der normalen Schleimhaut. Es ist möglich (und

¹⁰Im Folgenden wird auf die häufige Variation des Antigentests als Schnelltest fokussiert und insoweit von der Existenz anderer, weniger gebräuchlicher Varianten – mit zum Teil etwas besserer Testcharakteristik – abstrahiert.

wurde am Beispiel der «Omikron-Variante» des SARS-CoV-2-Virus von einer Genfer Arbeitsgruppe belegt; vgl. Bekliz et al. 2021), dass verschiedene Mutanten des Virus unterschiedlich gut erkannt werden.

Antigen-Schnelltests haben den **Vorteil**, dass sie vergleichsweise kostengünstig sind (zum Zeitpunkt des Abschlusses der Recherchen für diesen Text bestehende Regelungen zur Kostenübernahme waren in einem BAG Faktenblatt vom 18. Dezember 2021 zusammengefasst; siehe dort) und ein Testergebnis innert 15 bis 30 min liefern.

Im Rahmen der «**Nationalen Teststrategie SARS-CoV-2**», die vom BAG seit dem Beginn der Pandemie fortlaufend angepasst wurde, um die jeweils aktuelle epidemiologische Lage und die Verfügbarkeit geeigneter Analyse-Methoden zu reflektieren, übernahm der Bund zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit mit dem Jahresanfang 2022 nur die Kosten für SARS-CoV-2-Schnelltests zur Fachanwendung, die in der EU für die Ausstellung des digitalen COVID-Zertifikats zugelassen und auf einer «*White List*» des BAG namentlich aufgeführt sind, nicht aber für Selbsttests (BAG «Faktenblatt» vom 18. Dezember 2021).

4.7.5.2 Molekularbiologische Nukleinsäure-Amplifikations-Tests (NAATs)

Nukleinsäure-Amplifikations-Tests (*Nucleic Acid Amplification Tests*, NAATs) beruhen auf molekularbiologischen Verfahren, die durch die Vermehrung auch kleinster Mengen von Nukleinsäuren (DNA oder RNA) den Nachweis der Erbsubstanz von Pathogenen erlauben, im Fall von COVID-19 des SARS-CoV-2-Virus. Die wichtigste Methode ist die Polymerase-Kettenreaktion (*Polymerase Chain Reaction*, PCR), mit der sich mit flankierenden «*Primern*» (Oligonukleotiden) definierte DNA-Abschnitte mittels sich zyklisch wiederholender Replikation *in vitro* automatisiert exponentiell vervielfältigen lassen. Nach erfolgter Amplifikation können die PCR-Produkte aufgereinigt und analysiert werden. Zu den wichtigsten Weiterentwicklungen und Varianten der klassischen PCR-Reaktion zählen die *Realtime*-PCR, Multiplex-PCR und die RT-PCR.

Nachdem es sich bei SARS-CoV-2 um ein RNA-Virus handelt, muss das virale Genom zunächst in sein DNA-Komplement transkribiert werden, welches dann mit den üblichen PCR-Assays detektiert werden kann. Genau dies leistet das **Reverse Transkriptase-PCR** («*Reverse Transcriptase*»-, kurz RT-) PCR-Verfahren. Nach Isolierung der mRNA wird diese mittels des Enzyms reverse Transkriptase in komplementäre cDNA umgeschrieben, die dann als Matrize in die eigentliche PCR-Reaktion eingesetzt werden kann, unter Verwendung von Primern, die spezifisch für die gesuchte Zielsequenz sind.

Realtime- oder [Quantitative] Echtzeit-PCR (auch «qPCR») ermöglicht durch den Einsatz von Fluoreszenz-markierten Sonden und Kalibratoren eine Quantifizierung des PCR-Produkts, was im Fall der SARS-CoV-2-Diagnostik in Kombination mit dem RT-PCR-Verfahren eine näherungsweise Bestimmung der «Viruslast» erlaubt und deshalb für Abschätzungen der Infektiosität verwendet wird. Das ist deshalb von Bedeutung, weil das PCR-Verfahren so sensitiv ist, dass damit nicht nur das Erbgut von vermehrungsfähigen Viruspartikeln, sondern auch das Vorhandensein von gar nicht mehr vermehrungsfähigen Viren nachgewiesen werden kann.

Bei einem **typischen PCR-Test auf SARS-CoV-2** wird dieses «*RT-qPCR*»-Verfahren eingesetzt. Das Viruserbgut aus einer Probe, wie einem Rachenabstrich, wird dann also in einen DNA-Doppelstrang transkribiert und in wiederholten Replikationszyklen vermehrt. Mit jedem PCR-Zyklus verdoppelt sich die Zahl der DNA-Stränge. Nutzt man zur Markierung SARS-CoV-2-spezifischer Gensequenzen exakt «passende» fluoreszierende Signalmoleküle, dann nimmt mit der Zahl der spezifischen cDNA-Stränge auch das Fluoreszenzsignal zu. Die Zahl von Zyklen, ab der das Signal messbar wird, wird als «**Cycle Threshold**» (oder **Schwellenwertzyklus**) oder **C_t-Wert** bezeichnet. Je grösser der C_t-Wert, desto geringer ist folglich die «Viruslast» und damit *ceteris paribus* die Infektiosität. Ein hoher C_t-Wert bedeutet aber nicht immer, dass ein Patient eine geringe Viruslast im Nasopharynx aufweist. Ausser einer schwachen, erst beginnenden oder bereits abklingenden Infektion kann insbesondere auch eine suboptimale Probenentnahme Ursache eines hohen C_t-Werts sein. Weitere Faktoren wie zum Beispiel unterschiedliche Kontagiosität der verschiedenen Virusvarianten, unterschiedliche PCR-Verfahren in verschiedenen Laboratorien und damit verknüpfte Herausforderungen hinsichtlich einer Standardisierung erschweren die Ermittlung von belastbaren allgemeingültigen *Cutoff*-Werten (Gressner und Arndt 2019; Rao et al. 2020a, b; Vandenberg et al. 2020; Engelmann et al. 2021; Stang et al. 2021; u. a. m.).

Grundsätzlich sind **RT-qPCR-Assays**¹¹ zutreffender als **semiquantitativ** denn als «quantitativ» zu charakterisieren; sie waren ursprünglich als qualitative (dichotome oder «Ja/Nein») Tests konzipiert. Es ist vor allem nicht eindeutig, ab welchem Wert keine relevante **Infektiosität** mehr gegeben ist. Inka Engelmann und ein Team von Wissenschaftlern der Universitäten Lille und Aix-Marseille in Frankreich (2021) nennen einen *Cutoff*-Wert von 34 und zitieren weitere Studien, denen zufolge bei C_t-Werten über 35 in geeigneten Zellkulturen klinische Isolate nurmehr in weniger als 8 % zytopathische Effekte verursachten. Das Nationale Zentrum für Infektionsprävention (Swissnoso) hat sich in einer «Entscheidungshilfe zu diagnostischen Methoden für COVID-19-Infektionen in der Akutversorgung (Version 2, Stand 18. Mai 2021)» der Empfehlung eines *Cutoff* von ≥ 35 («sehr niedrige Viruslast») angeschlossen; demzufolge sind aus derzeitiger Sicht nur C_t-Werte unter 35 mit Blick auf das Infektionsrisiko als richtig-positiv («*true positive*») einzustufen.

Bei an COVID-19 erkrankten Patienten wurde ein **prognostischer Zusammenhang** gefunden zwischen niedrigeren C_t-Werten und einem ungünstigen Krankheitsverlauf, etwa vermehrter Notwendigkeit intensivmedizinischer Versorgung, längeren stationären Aufenthalten und höherer Kurzzeitmortalität (Rajyalakshmi et al. 2021; u. a. m.). In einer

¹¹Einer Anmerkung von Dieter Burki (Niederwangen) verdanken die Autoren den Hinweis, dass qPCR im Kontext von SARS-CoV-2 missverständlich sein kann, denn es ist u. a. auch eine herstellerseitig verwendete Markenbezeichnung: «Im Prinzip ist jede Real Time PCR in einem gewissen Sinn quantitativ, da sich die exponentielle Signalvermehrung messen lässt. Allerdings braucht eine echte Quantifizierung (im Sinne von «x Viren pro mL») eine gleichzeitige Bestimmung der Signale von Referenzmaterialien bekannter Viruslast, was in der aktuellen Routine nicht stattfindet. Daher wird üblicherweise der ct-Wert als Surrogat-«Quantifizierung» beigezogen, ist aber eigentlich nur eine Semiquantifizierung».

retrospektiven klinischen Studie (von im März 2020 SARS-CoV-2-infizierten Patienten aus dem Referenzlabor des Amedeo di Savoia-Spitals an der Universität Turin im Piemont, Norditalien) unterteilten Mattia Trunfio und Kollegen (2021) 200 COVID-19-Patienten in drei Gruppen anhand des C_t -Werts in nasopharyngealen Proben, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und maximal fünf Tage nach Symptombeginn gewonnen wurden. Sie definierten die Gruppen wie folgt: Gruppe A mit einem C_t -Wert ≤ 20 (Median, 18,9; $n = 55$), Gruppe B mit $20 < C_t \leq 28$ (Median 22,9; $n = 55$); Gruppe C mit $C_t > 28$ (Median 34,0; $n = 90$). Die Gruppen unterschieden sich in Krankheitsschwere (Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,023$), Mortalität ($p = 0,023$), Zahl der Symptome ($p < 0,01$) und den Langzeit-*Outcomes* nach sechs Monaten ($p < 0,01$) auch nach *Confounder*-Kontrolle (untersuchte intervenierende Variablen oder «*Confounder*» waren Alter, Geschlecht, Zahl der Begleiterkrankungen bzw. Komorbidität, sowie Zeit zwischen Symptombeginn bis Probenentnahme) in einer multivariaten Analyse statistisch signifikant, mit durchgängig schlechteren *Outcomes* bei niedrigeren C_t -Werten (und $p = 0,022$ in der linearen Regression; Trunfio et al. 2021). Bei der Interpretation dieser interessanten Ergebnisse ist zu beachten, dass sich die Situation abhängig von der jeweiligen Virusvariante und ihrer Pathogenität wie auch beispielsweise der Immunkompetenz der Infizierten erheblich unterscheiden kann.

Damit hängt die **Interpretation** und die Aussagekraft der C_t -Werte von zahlreichen Parametern ab – darunter nicht zuletzt, wie bereits eingangs betont, die konkrete Fragestellung, also das mit der RT-qPCR-Diagnostik verfolgte Ziel: sollen Infektionsketten unterbrochen werden (Übertragbarkeit?); soll eine Aussage zur Prognose einer individuellen COVID-19-Erkrankung getroffen werden; oder soll – und gegebenenfalls aus welchem Anlass – eine Infektion nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden?

Eine weitere vielversprechende Option – wenn auch in der Systematik der vorliegenden Arbeit mit Blick auf eine Routineanwendung vorläufig noch den Zukunftspotenzialen zuzuordnen – stellt der Einsatz von **Multiplex-PCR**-Techniken dar, die ihren Nutzen in der Erregerdiagnostik bei Blutstrominfektionen bereits unter Beweis stellen (vgl. die Abschnitte zu «Infektiologie/Sepsis», 4.6.11 und 5.5.2). Multiplex-PCR-Techniken beruhen auf der Kombination zahlreicher Einzel-PCR-Reaktionen zu einem einzigen gemeinsamen Reaktionsansatz. Dafür müssen nicht mehr unterschiedlich lange DNA-Fragmente amplifiziert werden, die danach elektrophoretisch differenziert werden; vielmehr kann eine Multiplex-PCR auch als («*Real Time*»-) qPCR unter Einsatz von unterschiedlich fluoreszenzmarkierten Gensonden erfolgen. Auf diese Weise können Multiplex-Panel-Tests zu definierten, bei Atemwegsinfektionen differenzialdiagnostisch relevanten Erregern (neben SARS-CoV-2 beispielsweise Adeno-, Rhino- und andere Coronaviren; Influenza A- und B-Viren; respiratorische Synzytialviren, RSVs) zusammengestellt werden, die eine schnelle und perspektivisch sogar am «*Point-of-Care*» patientennah erfolgende diagnostische Abklärung ermöglichen (vgl. Gressner und Arndt 2019; Vandenberg et al. 2020).

Die **Turn-Around-Zeiten** der SARS-CoV-2-PCR-Diagnostik betragen zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung auf Hochdurchsatzsystemen üblicherweise vier bis sechs Stunden,

jedoch konnten sie teilweise bereits bis auf unter zwei Stunden – bei sehr beschränktem Durchsatz sogar eine Stunde – gesenkt werden. In der Praxis ist die Skalierbarkeit der molekularen Testung *per se* begrenzt und es besteht ein *Trade-Off* zwischen Effizienzgewinnen durch grössere *Batches* und der Wartezeit bis zur Verfügbarkeit der Testergebnisse, was zu einer strukturellen Begünstigung grosser Laboreinheiten führt. Die hohe Sensitivität und Spezifität der PCR-Tests machen die molekularbiologischen Verfahren zum gegenwärtigen Goldstandard für die Detektion einer SARS-CoV-2-Infektion (vgl. zum Beispiel Vandenburg et al. 2020; Peeling et al. 2021; u. a.).

Im Rahmen der mit Januar 2022 gültigen Version der «**Nationalen Teststrategie SARS-CoV-2**» des BAG wurden molekularbiologische Analysen vom Bund unter grosszügig definierten Voraussetzungen mit einem dynamischen Tarif vergütet, der mit Jahresanfang 2022 bei steigender Anzahl durchgeführter Analysen von 82,00 CHF bis auf 64,00 CHF sank. Zum Vergleich werden für einen immunologischen Antigentest (und zwar gleichermaßen für Schnelltests als auch für automatisierte Tests in professionellen Labors) bei gegebener Indikation 6,00 CHF vergütet. In beiden Fällen kommen weitere Kosten im Rahmen der Prä- und Postanalytik hinzu, vor allem Probenentnahme, Überwachung derselben, ausführliches Arzt-Patientengespräch (vgl. Pandemietarif 351; BAG 2021; auch FMH 2021). Die Kosten der Durchführung einer molekularbiologischen Bestätigungsanalyse nach einem negativen Ergebnis eines Schnelltests wurden vom Bund nicht übernommen, im Unterschied zu PCR-Bestätigungstests nach einem positiven Antigentest (BAG Faktenblatt vom 18. Dezember 2021).

Pooling: Die Sensitivität der molekularbiologischen PCR-Methoden erlaubt die Durchführung gepoolter Test, zum Beispiel von Speichelproben einer grösseren Gruppe von symptomlosen Personen etwa in Gesundheitseinrichtungen, Betrieben, Vereinen oder Schulen mit dem Ziel der frühzeitigen Entdeckung von möglicherweise ansteckenden Personen. Das ermöglicht Effizienzgewinne insbesondere bei repetitiven Tests zur Prävention lokaler Ausbrüche; auf ein positives Testergebnis muss eine Bestätigungsanalyse mittels Einzel-PCR oder laut aktueller BAG-Empfehlung alternativ eines Schnelltests zur Fachanwendung folgen.

4.7.5.3 Sequenzierung

Grundsätzlich war die partielle oder vollständige Genomsequenzierung von SARS-CoV-2 als Alternative oder Ergänzung zu einer molekularbiologischen Mutationsanalyse zum Nachweis einer oder mehrerer «**besorgniserregender Virusvarianten**» («*Variants of Concern*») nur aus epidemiologischen Fragestellungen (*Public Health Surveillance*) angezeigt.

Eine **Kostenerstattung der Sequenzierung** erfolgte in der Schweiz dementsprechend nur unter sehr restriktiven Voraussetzungen wie etwa bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer *Variant of Concern*, bei schweren individuellen Verläufen in Spitälern, bei stark immunsupprimierten Patienten und bei auffälligen oder grossen Ausbrüchen. Dann übernahm der Bund die Kosten einer Vollsequenzierung; dabei betrug der Höchstbetrag der Kostenerstattung mit Jahresanfang 2022 197,00 CHF (BAG Faktenblatt vom 18. Dezember 2021).

4.7.5.4 Antikörpertests

Zum Nachweis der Wirtsreaktion auf eine Virusinfektion stehen Antikörpertests zur Verfügung. Sie sind nicht zum Nachweis einer aktiven Infektion geeignet, weil das Immunsystem bis zur Bildung spezifischer Antikörper Zeit braucht. Mit anderen Worten, in der Frühphase der Erkrankung fallen Antikörpertests notwendigerweise falsch-negativ aus. Die mediane Zeit bis zur Serokonversion, also bis zum Auftreten nachweisbarer spezifischer Antikörper, wird auf der Basis von Beobachtungsstudien für IgM-Antikörper mit 5 bis 13 Tagen, für IgG-Antikörper mit 12 bis 14 Tagen nach Symptombeginn berichtet (vgl. Guo et al. 2020; Zhao et al. 2020; Long et al. 2020; Lou et al. 2020; alle zitiert nach Arznei-Telegramm [Anonymus] 2020).

Es stehen unterschiedliche technische Verfahren zur Antikörper-Bestimmung zur Verfügung; nicht alle Fragen jenseits der analytischen Sensitivität und Spezifität der einzelnen Tests können abschliessend beantwortet werden (vgl. Ejazi et al. 2021). Offen waren zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung insbesondere Fragen zum Umfang der Immunität gegen Virusvarianten (Korrelation mit Infektionsrisiko, Übertragungsrisiko, Hospitalisierung, Notwendigkeit intensivmedizinischer Versorgung, Mortalität) und Dauer derselben. Jedoch lassen sich mithilfe von Antikörperbestimmungen in repräsentativen Studien Schätzwerte ableiten zur wahren Prävalenz, wobei unbedingt berücksichtigt werden muss, dass gerade bei niedrigen Prävalenzraten mit einem relativ hohen Anteil falsch-positiver Testergebnisse gerechnet werden muss, selbst wenn die analytischen Eigenschaften der benutzten Testverfahren sehr gut sind (siehe dazu den nachfolgenden Abschn. 4.7.6).

Die Sensitivität der verschiedenen Testverfahren folgt der pathogenetischen Entwicklung und ist deshalb in hohem Mass abhängig vom Stadium der Infektion. Schon vor Symptombeginn ist Virusmaterial nachweisbar mittels molekulargenetischen Tests (PCR) und (weniger sensitiv) mit Immunoassays, was mit den Phasen der Infektiosität korreliert (Abb. 4.37; vgl. hierzu bei Sethuraman et al. 2020). Spezifische Antikörper sind erst später nachweisbar, typischerweise zuerst IgM gefolgt von IgG (siehe oben und Abb. 4.37, nachstehend).

4.7.6 Testeigenschaften und -aussagekraft

Die zentralen labormedizinischen Kenngrössen sind wie folgt definiert (siehe auch Abschn. 3.4):

- Die **analytische Sensitivität** beschreibt die Nachweisstärke eines Labortests.
- Die **diagnostische Sensitivität** ist die Fähigkeit eines Labortests, möglichst alle Erkrankten zu erfassen.
- Die **analytische Spezifität** beschreibt, inwieweit ein Labortest (nur) das misst, was er vorgibt zu messen.

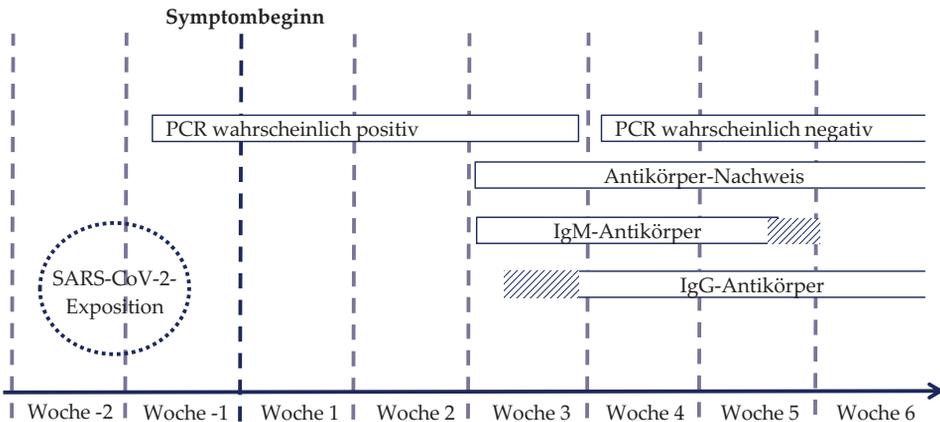


Abb. 4.37 Sensitivität der Tests auf SARS-CoV-2 im Zeitverlauf bezogen auf den Zeitpunkt des Symptombeginns. Eigene Darstellung. Die geschätzten Zeitintervalle und Raten des Virusnachweises beruhen auf einer Synthese von Daten aus mehreren Studien; sie sollten als Näherungswerte betrachtet werden; die Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer SARS-CoV-2-Infektion wird zu Illustrationszwecken nur schematisch dargestellt

- Die **diagnostische Spezifität** ist die Fähigkeit eines Labortests, gezielt ein Krankheitsbild zu erfassen und somit Fehlzuordnungen gering zu halten.

4.7.6.1 Sensitivität und Spezifität

Die analytische Sensitivität und Spezifität sind keine absoluten Größen, sondern abhängig von den Eigenschaften eines Tests und dem festgelegten *Cutoff*-Wert (manchmal auch als «Testtrennwert» bezeichnet) für die Unterscheidung von «positiven» versus «negativen» Testergebnissen. Erst mit dem *Cutoff*-Wert wird also ein positives Testergebnis definiert.

Häufig liefern Tests kein dichotomes («Ja/Nein») Ergebnis, sondern einen kontinuierlichen Messwert. Die Wahrscheinlichkeit eines als positiv oder negativ interpretierten Testergebnisses ist dann abhängig von den Verteilungen oder «Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen» der Resultate (a) bei Vorliegen der Erkrankung bzw. Infektion und (b) bei Nichtvorliegen der Erkrankung bzw. Infektion und vom festgelegten *Cutoff* (siehe Abb. 4.38).

4.7.6.2 Receiver Operating Characteristic- oder ROC-Kurve

Die analytische Genauigkeit oder Güte eines Tests kann daran bemessen werden, wie sicher er zwischen richtigpositiven und falschpositiven Ergebnissen zu trennen vermag. Dieses Prinzip liegt der Konstruktion von «*Receiver Operating Characteristic*» (**ROC**)-Kurven zugrunde, für die Paare von Sensitivität und Spezifität, die sich aus unterschiedlichen Schwellenwerten (*Cutoffs*) ergeben, in einem x,y-Koordinatensystem von links unten (Wertepaar 0,0) nach rechts oben (Wertepaar 1,1) eingetragen werden (Abb. 4.39).

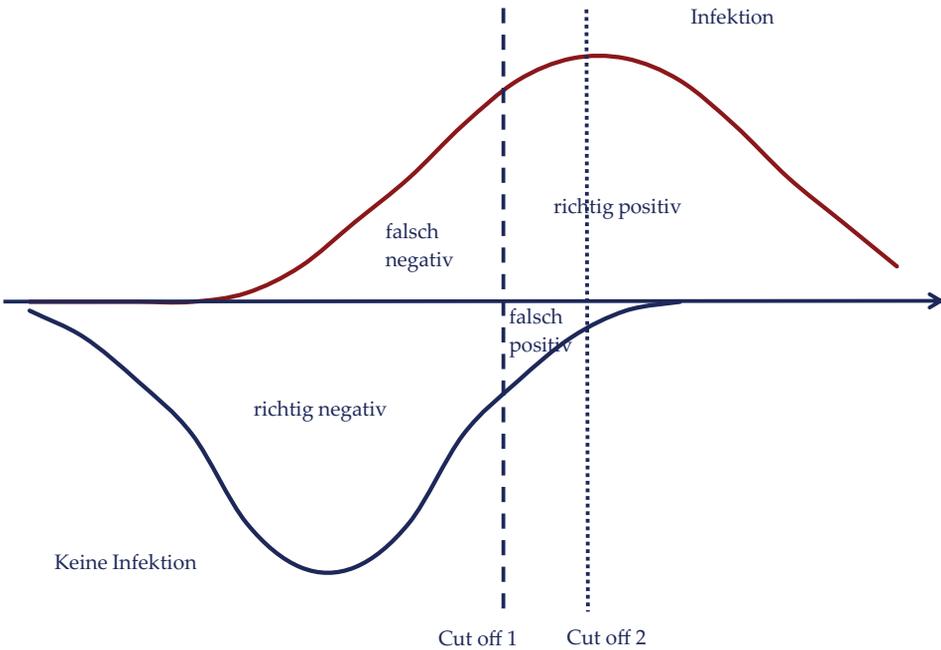


Abb. 4.38 Verteilung von Testergebnissen. Eigene Darstellung. Schematische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen bei Erkrankung/Infektion (oben) und bei Nichterkrankung/Nichtinfektion (unten). Verschiebt man den *Cutoff*-Wert (1, gestrichelte Linie) nach rechts (2, gepunktete Linie), dann verändern sich dementsprechend die Anteile der richtig-positiven Ergebnisse (Spezifität) nach oben und der richtig-negativen Ergebnisse (Sensitivität) nach unten

Dabei gilt die Konvention, auf der x -Achse die abnehmende Spezifität (also «1 minus Spezifität» oder Rate der falschpositiven Befunde) und auf der y -Achse die zunehmende Sensitivität (Rate der richtigpositiven Befunde) abzutragen.

Die Bezeichnung *Receiver Operating Characteristic*- oder ROC-Kurve hängt mit der Herkunft des Konzepts aus der Militärforschung im Zweiten Weltkrieg zusammen, als es für die Analyse der Signale von Radarempfängern entwickelt wurde. Es galt dem Ziel, zwischen positiven Signalen und blosserem Rauschen zu differenzieren (vgl. Peterson et al. 1954; Altman und Bland 1994).

Wenn die ROC-Kurve direkt aus den gemessenen Daten ermittelt wird, dann repräsentiert jeder Punkt auf der Kurve einen empirisch ermittelten *Cutoff*-Wert mit seiner zugehörigen Sensitivität (oder Rate richtigpositiver Befunde, vertikal) und Spezifität (negativ ausgedrückt als Rate falschpositiver Befunde, horizontal) und hat die Gestalt einer Treppenfunktion (Abb. 4.39). Bei mathematischer Interpolation mittels logistischer Regression ergibt sich das Bild einer geglätteten Kurve.

Ein Test ist dann umso besser, je grösser die *Area under the Curve* (AUC) seiner Wertepaare unter der ROC-Kurve ausfällt; liegt die Kurve eines Tests durchgängig links über der Kurve eines (zweiten) Vergleichstests, dann dominiert er den zweiten, liefert also be-

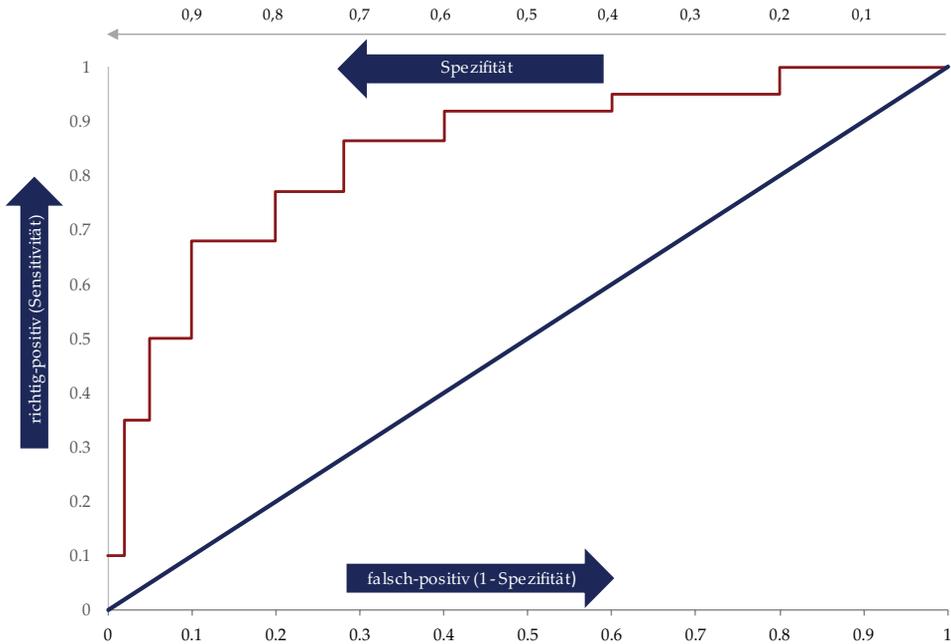


Abb. 4.39 Receiver Operating Characteristic- (ROC-) Kurve. Skizze einer ROC-Kurve basierend auf Messwerten eines diagnostischen Tests im Vergleich zu einem Goldstandard. vertikal: Sensitivität oder Rate richtigpositiver Befunde; horizontal, 1 minus Spezifität oder Rate falschpositiver Befunde. Ein idealer Test durch die linke obere Ecke des Diagramms beschreiben; Ein hypothetischer Test ohne jegliche Aussagekraft (stets gleich hohe Rate richtig- und falschpositiver Befunde) würde eine Linie von links unten (0,0) nach rechts oben (1,1) beschreiben und hätte eine *Area under the Curve* (AUC) von 0,5; ein idealer Test hätte eine AUC von 1,0. Allgemein gilt, dass ein Test umso besser ist, je grösser seine AUC in der ROC-Analyse ausfällt

ständig aussagekräftigere Testergebnisse. ROC-Kurven erlauben somit einen Vergleich von Tests über eine Vielzahl möglicher Grenzwerte hinweg.

4.7.6.3 Cutoff-Wert

Für die **Festsetzung des Cutoff-Werts** gibt es keine universell richtige, vom Kontext unabhängige Formel. Allgemein gilt, dass es für einen Test, der das Vorliegen einer Erkrankung bestätigen soll, vor allem auf grössere Spezifität ankommt, während beim Screening auf eine okkulte Erkrankung bzw. Infektion ein Grenzwert mit grösserer Sensitivität und vergleichsweise geringerer Spezifität bevorzugt wird. Für epidemiologische Fragestellungen wiederum wird man besonderen Wert darauf legen, dass der gewählte Grenzwert keinen systematischen Fehler («Bias») verursacht.

Zur Bestimmung «optimaler» *Cutoff*-Werte stehen darüber hinaus verschiedene mathematische und statistische Verfahren zur Verfügung. Ein häufig umgesetzter Vorschlag besteht in der Bestimmung des Punktes, an dem die Sensitivität und die Spezifität gleich

hoch sind, weil dann das *Produkt* beider und infolgedessen die AUC des ROC-Plot maximiert werden. Ein anderer Vorschlag besteht darin, die *Summe* von Sensitivität und Spezifität zu maximieren, was dem «*Youden-Index*» (definiert als Sensitivität plus Spezifität minus 1) gleichkommt. Wieder andere Vorschläge beruhen auf dem Bayes-Theorem und nutzen die Bedeutung der Vortest-Wahrscheinlichkeit (oder Prävalenz) für den Vorhersagewert von Testergebnissen (vgl. dazu zum Beispiel Habibzadeh et al. 2016).

4.7.7 Interpretation von Testergebnissen

In der Praxis ist der **prognostische Wert** von Test- und Diagnoseverfahren von entscheidender Bedeutung. Die **prädiktiven Werte** (oder auch «Vorhersagewerte») von Testverfahren beschreiben die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient tatsächlich den Zustand (Infektion, Infektiosität, Erkrankung/Stadium, usw.) aufweist, den der Labortest anzeigt (vgl. Köbberling 1991; Knottnerus und Buntinx 2011; siehe Seiten 54 ff.).

4.7.7.1 Prädiktiver Wert

Der **positive prädiktive Wert** (*Positive Predictive Value*, PPV) eines diagnostischen Verfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, wie viele Personen, bei denen ein medizinischer Test positiv ausgefallen ist, auch tatsächlich erkrankt sind (richtig positives Testergebnis). Der positive prädiktive Wert ist abhängig von der Prävalenz einer Erkrankung in der fraglichen Population. Bei einer häufig vorkommenden Krankheit ist die Wahrscheinlichkeit, auch tatsächlich betroffen zu sein, demnach um einiges höher als bei selten vorkommenden Erkrankungen.

Der **negative prädiktive Wert** (*Negative Predictive Value*, NPV) gibt an, wie viele Personen, bei denen ein medizinischer Test negativ ausgefallen ist, auch tatsächlich gesund sind (= richtig negatives Testergebnis). Auch dieser hängt von der Prävalenz einer Erkrankung ab. PPV und NPV sind demnach keine konstanten Eigenschaften eines Tests. Bei sinkender Prävalenz der Erkrankung und folglich anteilig weniger tatsächlich Erkrankter innerhalb einer Untersuchungspopulation steigt die Wahrscheinlichkeit bei einem positiven Test, dass dieser ein falsch-positives Ergebnis anzeigt (vgl. Bautsch 2009).

4.7.7.2 Bayes-Theorem

Die Bestimmung der prädiktiven Werte gelingt mit Anwendung des Theorems von Bayes auf einfache Weise, wie sich anhand einer klassischen Vierfeldertafel zeigen lässt (Abb. 4.40; vgl. Gelman et al. 2004).

Das **Bayes-Theorem** (oder der «Satz von Bayes») behandelt ein dem Grunde nach sehr einfaches, im Alltag aber oft übersehenes Phänomen der Statistik. In der Labormedizin ist das Bayes-Theorem von zentraler Bedeutung für die Interpretation von Testergebnissen.

Bei jedem positiven Testergebnis (zum Beispiel, ein COVID-Schnelltest zeigt eine Infektion an) stellt sich für den Betroffenen (Arzt und Patient) die Frage, ob dieser Befund

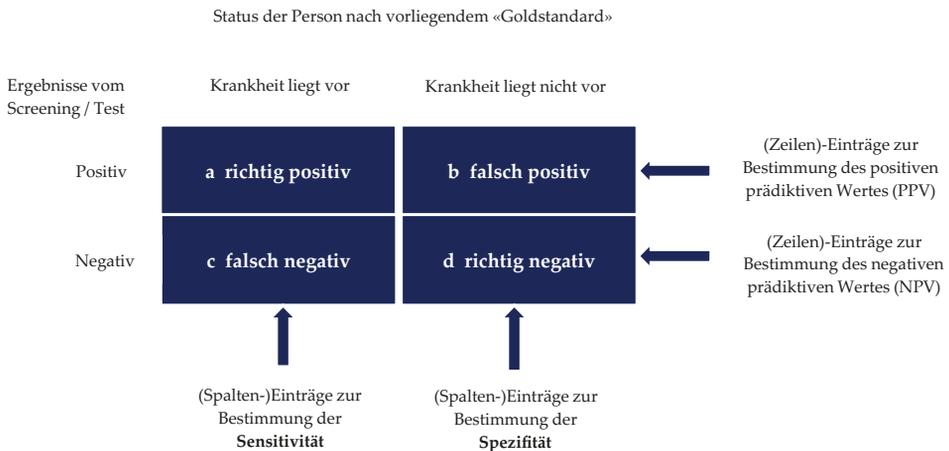


Abb. 4.40 Vierfeldertafel. Während die vertikalen Spalten die Testeigenschaften (Sensitivität, Spezifität) abbilden, wird die klinische Fragestellung in den horizontalen Zeilen reflektiert: Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit einer Krankheit, wenn ein Test positiv ausgefallen ist? $PPV = a/(a + b)$. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem negativen Testergebnis die Erkrankung tatsächlich nicht vorliegt? $NPV = d/(c + d)$

stimmt und wie sicher er ist – oder anders ausgedrückt, wie wahrscheinlich es ist, dass der Betreffende es tatsächlich mit einer SARS-CoV-2-Infektion zu tun hat.

Die entscheidende Einsicht, welche das Bayes-Theorem für den Umgang mit konditionalen oder bedingten Wahrscheinlichkeiten vermittelt, ist, dass die Wahrscheinlichkeit *nach* einem positiven Test nicht nur von der Qualität des Tests (also seiner diagnostischen Sensitivität und Spezifität) abhängt, sondern ebenso von der Wahrscheinlichkeit *vor* dem Test (oder der «Prävalenz» des fraglichen Zustands in der fraglichen Population).

4.7.7.3 Testinterpretation

Die Genauigkeit eines Tests wird durch das Wertepaar Sensitivität und Spezifität beschrieben mit den Definitionen

- Sensitivität = $[a/(a + c)] \times 100 \% = TP/(TP + FN)$
- Spezifität = $[d/(b + d)] \times 100 \% = TN/(TN + FP)$

und $a = TP = \textit{true positive}$ oder richtigpositiv, $b = FP = \textit{false positive}$ oder falschpositiv, $c = FN = \textit{false negative}$ oder falschnegativ und $d = TN = \textit{true negative}$ oder richtignegativ (Abb. 4.40).

Diese Daten lassen direkt den Schluss auf die Zahl der gesunden und der infizierten Personen mit einem positiven und einem negativen Testergebnis zu: Die Sensitivität sagt aus, wieviel Prozent der Infizierten ein positives Testergebnis haben werden. Die Spezifität

sagt aus, wieviel Prozent der Nichtinfizierten tatsächlich ein negatives Testergebnis haben werden.

Die klinische Fragestellung ist demgegenüber genau umgekehrt, denn die Personen mit und ohne Infektion sind gerade nicht bekannt. Bekannt sind stattdessen die Testergebnisse, aus denen auf das tatsächliche Vorliegen oder Nichtvorliegen eines Zustands geschlossen werden soll.

Hierfür müssen drei Arten von Wahrscheinlichkeiten im Prozess der klinischen Diagnosestellung unterschieden werden,

- die *a priori*-Wahrscheinlichkeit (oder «*pre-test probability*») des fraglichen Zustandes, also die Wahrscheinlichkeit der Diagnose *bevor* ein diagnostischer Befund oder Testergebnis vorliegt – das entspricht der Prävalenz mit $Prev = (a + c)/(a + b + c + d)$;
- die konditionalen oder bedingten Wahrscheinlichkeiten, also (a) die Wahrscheinlichkeit, dass ein Befund (ein bestimmtes Testergebnis) in jedem diagnostizierten Fall des infrage stehenden medizinischen Zustandes («Krankheit») beobachtet wird (auch: «Sensitivität» einer diagnostischen Massnahme) und (b) die Wahrscheinlichkeit, dass ein negativer Befund (oder Testergebnis) in jedem Fall des Nichtvorliegens des fraglichen medizinischen Zustands beobachtet wird (auch «Spezifität»);
- die *a posteriori*-Wahrscheinlichkeit (oder «*post-test probability*»), also die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose oder eines Zustands nach Vorliegen eines Befundes oder Testergebnisses.

Für die klinische Fragestellung sind ersichtlich die *a posteriori*-Wahrscheinlichkeiten («Vorhersagewerte» oder «prädiktive Werte»; vgl. Abb. 4.40 oben) entscheidend,

- *Positive Predictive Value* (PPV) = $[a/(a + b)] \times 100 \% = TP/(TP+FP)$;
- *Negative Predictive Value* (NPV) = $[d/(c + d)] \times 100 \% = TN/(TN+FN)$

mit $a = TP = \text{true positive}$ oder richtigpositiv, $b = FP = \text{false positive}$ oder falschpositiv, $c = FN = \text{false negative}$ oder falschnegativ und $d = TN = \text{true negative}$ oder richtignegativ.

Durch einfache Umformungen gelangt man zu

- (1) **PPV (Positive Predictive Value D+ [of a positive test result T+]):**

$$p(D_+ | T_+) = \frac{(\text{Sensitivität}) \cdot (\text{Prävalenz})}{(\text{Sensitivität}) \cdot (\text{Prävalenz}) + (1 - \text{Prävalenz}) \cdot (1 - \text{Spezifität})}$$

und

- (2) **NPV (Negative Predictive Value D- [of a negative test result T-]):**

$$p(D_-|T_-) = \frac{(\text{Spezifität}) \cdot (1 - \text{Pr ävalenz})}{\text{Spezifität} \cdot (1 - \text{Pr ävalenz}) + (1 - \text{Sensitivität}) \cdot \text{Pr ävalenz}}$$

sowie

(3) Diagnosewahrscheinlichkeit trotz negativem Test T-
(Probability of Diagnosis D+ [after negative test])

$$p(D_+|T_-) = \frac{(\text{Pr ävalenz}) \cdot (1 - \text{Sensitivität})}{\text{Pr ävalenz} \cdot (1 - \text{Sensitivität}) + (1 - \text{Pr ävalenz}) \cdot (\text{Spezifität})}$$

Sowohl der positive als auch der negative prädiktive Wert (PPV und NPV) gehen immer von einer für die betrachtete Stichprobe vorgegebenen Prävalenz bzw. Prätest-Wahrscheinlichkeit aus. Die stets notwendige Neuberechnung von PPV und NPV bei anderen Prävalenzraten in einer bestimmten Population kann rechnerisch unter Zuhilfenahme von *Likelihood Ratios* elegant umgangen werden (siehe dazu auch Abschn. 3.4), man kann dann mit der individuellen *a priori*-Wahrscheinlichkeit (gestützt auf Prävalenz und moduliert zum Beispiel durch Anamnese, Symptome usw.) «spielen».

Entscheidend für die Interpretation von Testergebnissen ist die Einsicht, dass der Vorhersagewert eines Testergebnisses von der Vortest-Wahrscheinlichkeit und damit der Prävalenz beeinflusst wird, und zwar in der Weise, dass mit steigender Prävalenz der PPV zunimmt und der NPV abnimmt. Daraus mussten sich unmittelbare Konsequenzen ergeben für die Veranlassung und die Interpretation von Testergebnissen im Rahmen des Management der COVID-19-Pandemie.

4.7.8 SARS-CoV-2-Testergebnisse in der Pandemie

Wenn, wie soeben abstrakt gezeigt, die Prävalenz in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt einen grossen Einfluss auf den Vorhersagewert von Tests hat, dann erscheint es sinnvoll, bestimmte typische Situationen zu unterscheiden. Nachfolgend sollen zum Zweck der Illustration mehrere plausible Szenarien betrachtet werden für

- (1) die Allgemeinbevölkerung ohne Symptome oder Risikokontakte,
- (2) symptomfreie Personen mit Risikokontakten (zum Beispiel medizinisches Personal);
- (3) Personen mit COVID-19-typischen Symptomen.

Für jede der drei Gruppen betrachten wir die prädiktiven Werte für hypothetische Tests mit

- (a) einer klinischen Sensitivität¹² von 60 % und einer Spezifität von 97 % wie für Antigen-Schnelltests unter Alltagsbedingungen angenommen (Seifried et al. 2021) und näherungsweise in einer asymptomatischen Stichprobe in Spanien beschrieben (Fernandez-Montero et al. 2021);
- (b) einer (analytischen) Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 97 % wie von der WHO für Antigen-Schnelltests gefordert (WHO 2020b, c);
- (c) einer klinischen Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 99 % (wie für den Roche-Antigentest in einer Risikogruppe mit engen Kontakten zu Infizierten oder milden Symptomen in Spanien beschrieben; Fernandez-Montero et al. 2021);
- (d) einer Sensitivität von 98 % und einer Spezifität von 99 % (wie für korrekt durchgeführte PCR-Tests mindestens zu erwarten); ohne eine weitergehende Berücksichtigung des C_T-Wertes als einem wahrscheinlichen Prädiktor der Infektiosität über den in den Laboratorien etablierten *Cutoff*-Wert für die Ja/Nein-Entscheidung bezüglich des Vorliegens einer Infektion hinaus.

In einem weiteren Szenario könnte man analysieren, wie sich ein rationales Pandemie-Management im Lichte neuerer Befunde zum C_T-Wert fortentwickeln könnte. Bei hinreichend sicherem Wegfall der Infektiosität bestünde beispielsweise keine Notwendigkeit der Isolation, der Quarantäne und der Kontaktnachverfolgung mehr. Dies käme einem höheren Anteil von mit den üblichen PCR-Tests – bezogen auf den Endpunkt «Infektiosität» – falschpositiv getesteter Personen gleich, was die Zahlenverhältnisse deutlich verschieben müsste. An dieser zunächst – zum Zeitpunkt des Endes Recherchen im ersten Quartal 2022 – noch spekulativen Betrachtung, die hier wegen ihres hypothetischen Charakters nicht durchgerechnet wurde, lässt sich die Notwendigkeit eng verzahnter labormedizinischer und epidemiologischer Forschung ebenso ablesen wie ihr absehbarer Nutzen, sobald eine Translation der Erkenntnisse über die diagnostische und prognostische Bedeutung von C_T-Werten und ihre Verlässlichkeit in ein effizienteres Pandemie-Management möglich wird.

Grundsätzlich dienen alle Szenarien ausschliesslich der Illustration der mathematischen bzw. statistischen Beziehungen zwischen den drei Schlüsselvariablen Sensitivität, Spezifität und Prävalenz. Weitere Faktoren wie Qualität der Probenentnahme und generell Präanalytik, einschliesslich Zeitpunkt der Probenentnahme und ihr Einfluss auf die Viruslast, die Rolle von Nachweisbarkeitsschwellen («*Limits of Detection*»), das Auftreten neuer Mutanten des Virus u. ä. m. bleiben ausgeklammert, sind aber in der Praxis von unter Umständen hoher Relevanz. Gleiches gilt für Kontextvariablen wie die Verfügbarkeit von Tests, ihre *Turn-Around*-Zeiten und durchaus auch die mit den Teststrategien verbundenen Kosten.

¹² «Klinische Sensitivität» in diesem Kontext (der Pandemie aufgrund von SARS-CoV-2) bezieht sich angesichts des Fehlens eines klinischen Goldstandards auf das Ergebnis der PCR-Untersuchung, muss insofern mithin also strenggenommen als «analytische Sensitivität» verstanden werden.

Tab. 4.49 Vorhersagewert von Testergebnissen: Szenario «Symptomfreie Allgemeinbevölkerung»; Angenommene Prävalenz 0,5 %. TP, FP, FN, TN: absolute Zahlen von richtigpositiven (TP), falschpositiven (FP), falschnegativen (FN) und richtignegativen (TN) Fällen in einer Kohorte von 10.000 Personen. a, b, c, d beziehen sich auf die vier Felder der Vierfeldertafel in Abb. 4.40 (oben). Sens, Sensitivität; Spec, Spezifität; hypothetisch zugeordnete Tests: AgT-1, Antigen-Schnelltest im Alltag; WHI, WHO-Empfehlung für Antigen-Schnelltests; AgT-2, Antigen-Schnelltest Roche; PCR-T, PCR-Test in der Routineanwendung [ohne differenzierte Berücksichtigung des C_T -Werts]. PPV, positiver Vorhersage wert (*positive predictive value*); NPV, negativer Vorhersagewert (*negative predictive value*)

	TP	FP	FN	TN				
	a	b	c	d	Sens	Spec	PPV	NPV
AgT 1	30	299	20	9652	60 %	97 %	9,1 %	99,8 %
WHO	40	299	10	9652	80 %	97 %	11,8 %	99,9 %
AgT 2	40	100	10	9851	80 %	99 %	28,7 %	99,9 %
PCR-T	49	100	1	9851	98 %	99 %	33,0 %	100,0 %

4.7.8.1 Szenario zur Situation in der Allgemeinbevölkerung

ohne Krankheitssymptome und ohne Risikokontakte mit einer angenommenen wahren Prävalenz von 0,5 %

Bei einer wahren Prävalenz von 0,5 % ergeben sich die Werte in Tab. 4.49 in Abhängigkeit von der angenommenen Sensitivität («Sens») und Spezifität («Spec») der vier nicht ganz hypothetischen Tests a bis d (a, 60 % Sens/97 % Spec wie für viele Antigen-Schnelltests – insbes. Selbsttests – unter Alltagsbedingungen zu erwarten, wie auch für den Roche-Antigen-Schnelltest bei einer asymptomatischen Stichprobe in Spanien beschrieben; b, 80 % Sens/97 % Spec wie von der WHO für Schnelltests gefordert; c, 80 % Sens/99 % Spec wie für den Roche-Schnelltest in einer Stichprobe mit erhöhtem Risiko gefunden; d, 98 % Sens/99 % Spec, wie von PCR-Tests vermutlich übertroffen.

Die prädiktiven Werte (NPVs) zeigen für den Zeitpunkt der Testung eine grosse Sicherheit bei einem negativen Testergebnis; falschnegative Befunde sind bei korrekter Testdurchführung in dieser Situation auch mit gewöhnlichen Antigen-Schnelltests ausserordentlich selten. Dagegen weist die hohe Zahl falschpositiver Fälle mit assoziierten prädiktiv-positiven Werten von bestenfalls um 30 % darauf hin, dass bei einer niedrigen Prävalenz eine anlasslose bevölkerungsweite Testung von sehr eingeschränktem Nutzen ist. Bei Tests mit den von der WHO empfohlenen Eigenschaften müssten 330 bis 340 von 10.000 Personen wegen Infektionsverdacht isoliert und als Verdachtsfall (vgl. dazu Tab. 4.50 und 4.51) in der Folge einem PCR-Bestätigungstest unterzogen werden. Bei 300 oder rund 90 % von ihnen (alle mit einem positiven Schnelltest) würde die Bestätigung einer Infektion misslingen, also nicht positiv ausfallen. In diesen Fällen wären die Isolation und alle damit verbundenen Kosten ebenso wie die *Follow-Up*-Untersuchungen ohne jeden Nutzen.

Mit einem guten, fachlich korrekt angewendeten und klinisch validierten immunologischen Schnelltest (hier simuliert als Antigen-Test 2, AgT-2, in Anlehnung an Fernandez-Montero et al. 2021, u. a.) gelänge es immerhin, 80 % der Infizierten zu identifizieren,

Tab. 4.50 Vorhersagewert von Testergebnissen: Szenario «Symptomfreie Risikogruppe mit Exposition»; Angenommene Prävalenz 5,0 %. TP, FP, FN, TN: absolute Zahlen von richtigpositiven (TP), falschpositiven (FP), falschnegativen (FN) und richtignegativen (TN) Fällen in einer Kohorte von 10.000 Personen. Sens, Sensitivität; Spec, Spezifität; hypothetisch zugeordnete Tests: AgT-1, Antigen-Schnelltest im Alltag; WHI, WHO-Empfehlung für Antigen-Schnelltests; AgT-2, Antigen-Schnelltest Roche; PCR-T, PCR-Test in der Routineanwendung [ohne differenzierte Berücksichtigung des C_t -Werts]. PPV, positiver Vorhersage wert (*positive predictive value*); NPV, negativer Vorhersagewert (*negative predictive value*)

	TP	FP	FN	TN				
	a	b	c	d	Sens	Spec	PPV	NPV
AgT 1	300	285	200	9215	60 %	97 %	51,3 %	97,9 %
WHO	400	285	100	9215	80 %	97 %	58,4 %	98,9 %
AgT 2	400	95	100	9405	80 %	99 %	80,8 %	98,9 %
PCR-T	490	95	10	9405	98 %	99 %	83,8 %	99,9 %

so dass bei einem negativen Ergebnis nur noch mit 10 unerkannten Fällen zu rechnen wäre; auch die Zahl der falschpositiv getesteten Personen würde um ein Drittel sinken.

Es bleibt angesichts unvollständiger Informationen über die Kostenfolgen letztlich ein gesellschaftlich zu treffender, politischer Entscheid unter Unsicherheit, wie hohe Kosten man angesichts eines begrenzten Nutzens für vertretbar hält oder ob man in dieser Situation regelmässige Testungen auf besonders exponierte Risikogruppen fokussieren will.

Entscheidend für einen rationalen Umgang mit diesen Risiken ist aber in jedem Fall das korrekte Verständnis derselben und die Einsicht, dass ein Testergebnis – natürlich abhängig von den Eigenschaften des jeweiligen Tests – eine vorbestehende Wahrscheinlichkeit zwar verändert, aber nicht aushebeln kann.

4.7.8.2 Szenario zur Situation in einer symptomfreien Risikogruppe

mit einer angenommenen wahren Prävalenz von 5,0 % (oder alternativ einer Prävalenz von 10 %)

Bei einer Risikopopulation, in der von einer Prävalenz der SARS-CoV-2-Infektion von rund fünf Prozent auszugehen ist, wie zum Beispiel bei Personen mit engem Kontakt zu Infizierten oder bei im Gesundheitswesen in der Patientenversorgung oder in der Pflege Tätigen, kann es sinnvoll sein, eine hohe Testsensitivität relativ höher zu gewichten als die Spezifität. Schnelltests mit den von der WHO empfohlenen Eigenschaften wiesen dann immer noch einen hohen (negativen) prädiktiven Wert (NPV) eines negativen Testergebnisses von rund 99 % auf (Tab. 4.50) und ergäben damit bei hinreichend dichter repetitiver Anwendung ein hoch anmutendes Mass an Sicherheit für die negativ Getesteten und die von ihnen betreuten Personen. Zu bedenken ist jedoch auch hier, dass diese Werte stark von weiteren Variablen beeinflusst werden, wie dem Zeitpunkt des Tests, der Dauer der Validität eines negativen Befunds (die sich bei Antigen-Schnelltests auf einige Stunden beschränken kann), der Qualität der Probenentnahme und natürlich der Qualität des konkret verwendeten Tests.

Den rund 500 bis 700 positiv Getesteten müsste dann sinnvollerweise eine *Follow-Up*-Testung mit einem spezifischeren Test angeboten werden, um vermeidbaren Schaden durch eine unnötige Isolation und Quarantäne von Kontaktpersonen zu vermeiden.

Dafür infrage kommen dann, wie hier dargelegt, aus testtheoretischer Sicht ausschliesslich PCR-Tests mit einem hohen negativen Vorhersagewert auch bei Pretest-Wahrscheinlichkeiten in einer Grössenordnung um 50 % (siehe Tab. 4.52, weiter unten).

Alternativ lässt sich das gleiche Szenario mit einer angenommenen Prävalenz von 10 %, also 1000 tatsächlich infizierten Menschen in einer angenommenen Kohorte von 10.000, durchrechnen (siehe Tab. 4.51). Deutlich sichtbar wird beim Vergleich der Werte in den Tab. 4.50 und 4.51 der rasch abnehmende negative prädiktive Wert der Schnelltests mit zunehmender «wahrer» Prävalenz (oder «Prätest-Wahrscheinlichkeit»). Die Prätest-Wahrscheinlichkeit entspricht jener *nach* einem positiven Schnelltest im vorherigen Szenario «Symptomfreie Allgemeinbevölkerung» bzw. «anlassloses bevölkerungsweites Screening» und zeigt, dass ein verlässliches «Freitesten» nur mit PCR-Tests (mit angesichts der eher konservativen Annahmen bis zu allenfalls 20 falschnegativen Fällen) gelingt, während bei wiederholter Anwendung von immunologischen Schnelltests mit einer dreistelligen Zahl falschnegativer Testergebnisse gerechnet werden müsste (Tab. 4.51).

4.7.8.3 Szenario einer Gruppe mit typischen COVID-19-Symptomen

mit einer angenommenen wahren Prävalenz von 50 %

Das könnte die Situation bei einem lokalen Ausbruch reflektieren oder von Personen in einem Hotspot, die COVID-19-typische Symptome entwickelt haben. Die positiven Vorhersagewerte geben jetzt wenig Anlass zu Sorge (Tab. 4.52), ganz anders als die negativen, die für alle Antigentests erwarten lassen, dass eine vierstellige Anzahl Infizierter unerkannt blieben. Da die Prätest-Wahrscheinlichkeit von zirka 50 % ziemlich gut derjenigen

Tab. 4.51 Vorhersagewert von Testergebnissen: Szenario «Symptomfreie Risikogruppe mit Exposition»; Alternativ angenommene Prävalenz von 10,0 %. Legende wie Tab. 4.49 und 4.50. PPV, positiver Vorhersage wert (*positive predictive value*); NPV, negativer Vorhersagewert (*negative predictive value*)

	TP	FP	FN	TN				
	a	b	c	d	Sens	Spec	PPV	NPV
AgT 1	600	270	400	8730	60 %	97 %	69,0 %	95,6 %
WHO	800	270	200	8730	80 %	97 %	74,8 %	97,8 %
AgT 2	800	90	200	8910	80 %	99 %	89,9 %	97,8 %
PCR-T	980	90	20	8910	98 %	99 %	91,6 %	99,8 %

Tab. 4.52 Vorhersagewert von Testergebnissen: Szenario «Symptomatische Hochrisikogruppe»; Angenommene Prävalenz 50 %. Legende wie Tab. 4.49 und 4.50. PPV, positiver Vorhersage wert (*positive predictive value*); NPV, negativer Vorhersagewert (*negative predictive value*)

	TP	FP	FN	TN				
	a	b	c	d	Sens	Spec	PPV	NPV
AgT 1	3000	150	2000	4850	60 %	97 %	95,2 %	70,8 %
WHO	4000	150	1000	4850	80 %	97 %	96,4 %	82,9 %
AgT 2	4000	50	1000	4950	80 %	99 %	98,8 %	83,2 %
PCR-T	4900	50	100	4950	98 %	99 %	99,0 %	98,0 %

nach einem einfachen positiven Test in einer symptomfreien Risikopopulation entspricht, zeigt das Ergebnis eindrücklich, wie wenig sinnvoll es wäre, nach einem positiven Antigen-Schnelltest ein «Freitesten» mit einem weiteren, diesmal negativen Antigen-Schnelltest vorzusehen. Denn es müsste zu unerkannten positiven Fällen in einer Grössenordnung von 17 bis 30 % der beim zweiten Anlauf negativ getesteten Menschen führen (bei negativen Vorhersagewerten, NPVs, zwischen 70 und 83 %, Tab. 4.52).

Das heisst, anders ausgedrückt, dass ein negatives Antigentest-Ergebnis in dieser Situation in keiner Weise geeignet ist, eine SARS-CoV-2-Infektion auszuschliessen. Das gilt unabhängig von der zeitlichen Begrenzung seiner Aussagekraft und seiner korrekten Durchführung.

Umgekehrt gilt bei anlasslosen Tests, dass ein positiver Antigentest einen Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion begründet, aber angesichts der hohen Zahl falschpositiver Befunde bei niedrigen Prävalenzen keinesfalls beweist.

Am ehesten können repetitive Antigentests eine sinnvolle Rolle spielen in Settings mit mittlerem Risiko und grosser Gefahr der Weiterverbreitung, vor allem, wenn davon vulnerable Gruppen betroffen sind. Auch dann stehen sie in Konkurrenz mit gepoolten PCR-Tests, wobei hier weitere Aspekte wie Verfügbarkeit, *Turn-Around-Zeiten* und Kosteneffektivität ins Spiel kommen.

In jedem Fall bedarf der sachgerechte und zweckmässige Einsatz der zahlreichen labormedizinischen Möglichkeiten neben der Verfügbarkeit ausreichender Ressourcen sorgfältiger Abwägung und damit einem hohen Mass an ärztlicher, speziell diagnostischer, labormedizinischer und epidemiologischer Kompetenz.

4.7.9 Fazit: «Testen – Testen – Testen»

Die Möglichkeiten der Laboratoriumsmedizin in der Infektiologie und damit auch in der Situation der Pandemie haben eine äusserst dynamische Entwicklung erlebt. Intensive Forschung und Entwicklung wird absehbar weitere nutzenstiftende Möglichkeiten hervorbringen. Stellvertretend seien auf die SARS-CoV-2-Pandemie bezogen neben den Techniken zur Sequenzierung des Virusgenoms die Entwicklung verbesserter *Point-of-Care-* und *Multiplex-PCR-Tests* ebenso genannt wie die Standardisierung und Qualitätssicherung der *Cycle Threshold*-Bestimmungen auf der Basis unterschiedlicher RT-qPCR-Plattformen und der parallelen interdisziplinären klinischen und epidemiologischen Forschung zur Ermittlung von belastbaren Referenz- und Grenzwerten für Aussagen zu Prognose und Infektiosität.

Schon heute wäre ein erfolgreiches Pandemie-Management ohne die Verfügbarkeit valider Laboratoriumsdiagnostik undenkbar. Der rationale Einsatz der technologischen Möglichkeiten setzt erkennbar eine kritische Masse labormedizinischer Kompetenz und Ressourcen voraus. Erst recht wird das für innovative Weiter- und Neuentwicklungen und deren Translation in die klinische Praxis zum Nutzen der Schweizer Bevölkerung gelten.

Die Leistungen sowohl der internationalen als auch der Schweizer Labormedizin in der COVID-19-Krise illustrieren nachdrücklich den Wert der Disziplin als einem wissensbasierten Dienstleistungsbereich, der alle Merkmale eines Hochtechnologie-Sektors aufweist.

4.8 Nutzen der Labormedizin: Zwischenfazit

In den vorangegangenen Abschnitten wurde – exemplarisch und ohne jeden Versuch der Vollständigkeit – der klinische (patientenbezogene) und gesellschaftliche (populationsbezogene, das heisst *Public Health*- und gesundheitsökonomische) Nutzen labordiagnostischer Verfahren in den aufgrund ihres Beitrags zur Krankheitslast der Schweizer Bevölkerung wichtigsten Indikationsgebieten untersucht.¹³ Regelmässig hängt der Nutzen einer Diagnostik von den aus ihr folgenden Konsequenzen ab; vielfach handelt es sich dabei um therapeutische Massnahmen, es können aber beispielsweise auch *Public Health*-bezogene Interventionen sein.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Beispiele decken das gesamte *Continuum of Care* (vgl. Abb. 4.41, siehe hierzu auch IFCC / Hallworth et al. 2015) ab, von

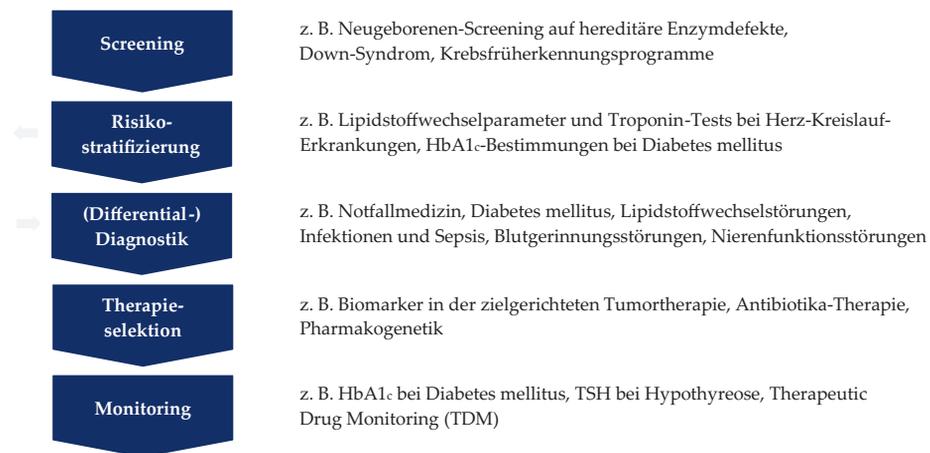


Abb. 4.41 Labordiagnostik im *Continuum of Care*. Eigene Darstellung

¹³Neuere labordiagnostische Möglichkeiten bei neurologischen Erkrankungen werden im Folgeabschnitt «Zukunftspotenziale» mit Blick auf M. Alzheimer diskutiert werden; ausschliesslich aus Umfangsgründen musste auf eine Dokumentation des Nutzens etwa der Liquordiagnostik verzichtet werden.

- **Screening und Risikostratifizierung**, zum Beispiel der Erkennung von individuellen genetischen Risiken wie MMR-Genmutationen für die Entwicklung bestimmter Darmkrebserkrankungen (hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinome, HNPCC, oder «Lynch-Syndrom») oder von Keimbahnmutationen (vor allem der BRCA1-, BRCA2-, PALB2-, RAD51C-Gene), die mit hoher Wahrscheinlichkeit das Auftreten einer Brustkrebserkrankung nach sich ziehen;¹⁴ Einsatz immunologischer Tests auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) als Teil von Strategien zur Früherkennung und Prävention kolorektaler Karzinome; Hepatitis C-Diagnostik bei Risikogruppen oder sogar bevölkerungsweltweit im Rahmen einer Strategie zur vollständigen Elimination der Krankheit; Monitoring von Antibiotikaresistenzen (mit ANRESIS) und Prävention *Health Care*-assoziierter Infektionen (HAIs); *Setting*-abhängige-Präventionsstrategien mittels PCR-Tests auf Infektion oder Kolonisation mit resistenten Pathogenen (wie MRSA) vor stationärer Aufnahme der Patienten;
über
- die verlässliche **Diagnostik und Differenzialdiagnostik** zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, bei der frühzeitige Diagnose mithilfe des Nachweises hochspezifischer Anti-Citrullinierte-Proteine-Antikörper (ACPA) einen Therapiebeginn vor dem Eintreten irreversibler Erosionen und funktioneller Einschränkungen ermöglicht; Diagnose eines akuten Myokardinfarkts mithilfe Tests auf hochspezifisches kardiales Troponin; kausale Abklärung depressiver Störungen zum Beispiel durch eine Hypothyreose; Diagnose einer lebensbedrohlichen Sepsis einschliesslich Detektion der Erreger und ihrer Therapieempfindlichkeit (s.u.);
und
- die Ermöglichung auf molekular definierte Ziele gerichteter Therapien («**Targeted Therapies**»); zum Beispiel in der Onkologie mittels Tests auf EGFR- oder BRAF-Mutationen wie auch ALK- bzw. ROS1-Genfusionen bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs; auf KRAS-, NRAS- und BRAF-Mutationen und auch auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bei Darmkrebs, sowie auf Hormon- (Östrogen-, Progesteron-) und vor allem HER2-Rezeptorstatus bei Brustkrebs; aber auch in der Infektiologie mittels Genotypisierung und erforderlichenfalls Resistenzbestimmung der Viren bei Hepatitis C; oder mittels eines ganzen Arsenal an Techniken von Blutkulturen bis zu komplexen molekularbiologischen Multiplex-PCR-Assays zur schnellen Erregerdetektion und Resistenztestung bei Sepsis;
bis hin zu
- **Steuerung und Erfolgskontrolle** von Behandlungen, was im Rahmen des «*Therapeutic Drug-Monitoring*» (TDM) nicht nur für Arzneimittel mit engem therapeutischen Fenster wie etwa Lithium oder Carbamazepin unverzichtbar ist, sondern auch für andere Neuropsychopharmaka aus den Gruppen der Antidepressiva, der Antipsychotika

¹⁴Hereditäre Risikofaktoren für das Auftreten von Brustkrebs und bestimmter bestimmter Darmkrebsformen werden aus Umfangsgründen nur in der ausführlichen Online-Dokumentation der vorliegenden Arbeit adressiert.

und der Antikonvulsiva und darüber hinaus für die Therapie der rheumatoiden Arthritis und entzündlicher Darmerkrankungen mit hochpreisigen Biologika nicht nur verbesserte Therapieergebnisse, sondern vielfach sogar Einsparungen verspricht; Bestimmung der Notwendigkeit und vor allem auch der Möglichkeit der idealerweise frühzeitigen Beendigung einer antibiotischen Therapie bei bakteriell verursachter Sepsis mittels Procalcitonin-Bestimmungen; schliesslich dem Monitoring der Therapietreue (oder «Adhärenz»).

Die hier auf ihren Nutzen und wo immer möglich ihre Kosten/Nutzen-Relation geprüften Verfahren repräsentieren nur einen Ausschnitt des breiten Spektrums der labormedizinischen Leistungserbringung. Dennoch lässt ihre Analyse ein klares Muster erkennen: In grosser Regelmässigkeit ist die Labordiagnostik nur für einen kleinen Anteil der direkten medizinischen Kosten verantwortlich. Selbst in der intensivmedizinischen Versorgung von Sepsispatienten, die in hohem Mass von mikrobiologischen, molekularbiologischen und laborchemischen Informationen abhängt, bleibt der gesamte Anteil der Laboruntersuchungen an den medizinischen Kosten unter 15 %. Fast immer erweist sich der leitliniengerechte Einsatz der evaluierten labordiagnostischen Verfahren als kosteneffektiv, nicht selten sogar kostensenkend. Diese Beobachtungen gelten nicht zuletzt auch für neuere, methodisch immer anspruchsvollere, aber auch genauere und schnellere diagnostische Verfahren, deren Entwicklung die Innovationsdynamik der Labormedizin und den von ihr generierten Zusatznutzen eindrücklich belegen.

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäss nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.





- ▶ **Zusammenfassung** Das Kap. 5 gilt aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen und den sich daraus ergebenden vielversprechenden Chancen. Naturgemäss lässt sich deren Nutzen selbst bei erfolgreicher technischer Realisierung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschliessend beurteilen. Die bekannten Erfolgsrisiken, die mit der Durchführung medizinischer Forschungs- und Entwicklungsprojekte verknüpft sind, legen nahe, dass sich nicht alle mit ihnen verbundenen Hoffnungen erfüllen werden.

Dessen ungeachtet ruhen besonders gut begründete Hoffnungen auf dem zunehmenden Einsatz von Biomarkern, die schon jetzt die Grundlagen für zielgerichtete Therapien («*Targeted Therapies*») geschaffen haben und deren Weg in die Anwendung dennoch erst am Anfang steht. Zusammen mit weiteren Methoden und Technologien wie – beispielsweise – der «Pharmakogenomik», dem *Next Generation Sequencing* (NGS), oder auch der Proben-gewinnung durch Flüssigbiopsien («*Liquid Biopsies*») werden die damit verbundenen Chancen und Möglichkeiten gelegentlich unter dem Rubrum «Präzisionsmedizin» subsumiert. Gemeinsame Basis aller «präzisionsmedizinischen» Ansätze ist die Verfügbarkeit äusserst verlässlicher analytischer Verfahren. Zunehmend deutlich wird, dass davon gerade auch die Erfolgchancen biomedizinischer Forschung & Entwicklung in vielfältiger Weise profitieren dürften, weil gezielteres Vorgehen rationalere Entwicklungsstrategien ermöglicht.

Dem wissenschaftlichen Fortschritt stehen erhöhte Anforderungen gegenüber an den Nachweis der Qualität und der technischen Dokumentation, der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit, und perspektivisch des Nutzens und der Kosteneffektivität neuer diagnostischer Verfahren, deren Erfüllung mit der Implementierung neuer Vorgaben wie der europäischen «*In Vitro Diagnostics Regulation*» (IVDR) zu einer Voraussetzung für den Eingang neuer Medizinprodukte und Diagnostika in die Routineversorgung wird. Im Spannungsfeld zwischen Innovationsdynamik und standardisierter Evaluation wird es

zusätzlich – ergänzend oder gegebenenfalls auch alternativ – zu den konventionellen Methoden der Kosten/Nutzen-Analyse Praxis-orientierte Lösungsansätze brauchen.

Die Schweizer Laboratoriumsmedizin wird somit steigenden Erwartungen gerecht werden müssen. Teilhabe am wissenschaftlichen Fortschritt in der Spitze wird verknüpft werden müssen mit Strukturen für die erfolgreiche, qualitätsgesicherte Translation neuer Technologien in die Breite der Versorgungsrealität. Das bedingt einerseits die Ausschöpfung bestehender Effizienzsteigerungspotenziale – Stichwort «Digitalisierung» der Laboratoriumsmedizin – und andererseits ein innovationsfreundliches regulatorisches Umfeld.

5.1 Präzisionsmedizin

Die dynamische Entwicklung und das Zukunftspotenzial der Labormedizin lässt sich vielleicht am prägnantesten mit dem in jüngerer Zeit zunehmend populären Begriff der «personalisierten»¹ oder – vielleicht etwas weniger missverständlich – «Präzisionsmedizin» beschreiben. Der gemeinsame Nenner aller unter dem Begriff «Präzisionsmedizin» subsumierten Ansätze, zum Beispiel

- der Stratifizierung von Patienten anhand biologischer Merkmale zur Ermöglichung zielgerichteter Therapien («*Targeted Therapies*»),
- dem Einsatz von *Biomarker-Panel*-Analysen,
- Techniken zur Analyse der genetischen und immunologischen Komplexität von Erkrankungen wie dem *Next Generation Sequencing* (NGS),
- schliesslich teilweise oder vollständig mutationsbasierten Therapien,

ist die Idee, das herkömmliche – oft als «*One Size Fits All*» oder Schrotschuss-Strategie apostrophierte – Vorgehen durch die Bestimmung «der richtigen Therapie für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt» zu ersetzen. Davon verspricht man sich eine frühere Krankheitserkennung, genauere Differentialdiagnostik, zielgenauere Therapien mit verbesserter Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie in der Konsequenz nicht nur grösseren Nutzen für die betroffenen Individuen, sondern bevölkerungsbezogen positive *Public Health*-Effekte und mindestens eine verbesserte Kosten/Nutzen-Relation, wenn nicht gleich Einsparungen durch Vermeidung unnützer oder sogar schädlicher medizinischer

¹In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff «Präzisionsmedizin» gegenüber den schillernden Etiketten «personalisiert» oder «individualisiert» bevorzugt verwendet, weil das Konzept nicht etwa für eine besonders eng dem Patienten zugewandte ganzheitliche Medizin steht, sondern für die Anwendung zunehmend komplexer Technologien. Erst in der Folge diagnostischer Erkenntnisse sollen dann auf gruppen- oder individuumspezifische prädiktive Faktoren abgestimmte, gezieltere medizinische Interventionen folgen. Es geht mithin gerade nicht um die «personale» Ebene, die sich in Eigenschaften wie Präferenzen, Werten, Selbsterkenntnis und Reflexion verwirklicht (vgl. Mauthan, 2017).

Massnahmen – weit über die bereits exemplarisch skizzierten Fortschritte hinaus (vgl. Maughan 2017).

Gemeinsamer Dreh- und Angelpunkt aller einschlägigen Ansätze ist die Verfügbarkeit äusserst verlässlicher analytischer Verfahren.

5.1.1 Pharmakogenomik als etabliertes Konzept

Die Idee einer massgeschneiderten Arzneimitteltherapie ist nicht grundsätzlich neu; schon in den 1970er-Jahren wurde mit Tamoxifen ein selektiver Östrogenrezeptormodulator mit grossem Erfolg in die Therapie der Brustkrebskrankungen eingeführt, wenn die Tumore positiv auf Hormonrezeptoren getestet wurden (als erstes Beispiel einer «*Targeted Therapy*»), vgl. den vorangegangenen Abschn. 4.2.8. Bereits früher, in den 1950er-Jahren, prägte der Heidelberger Humangenetiker Friedrich Vogel den Begriff der Pharmakogenetik, die sich mit dem Zusammenhang erblicher Faktoren mit der Wirkung von Arzneimitteln befasst (Vogel 1959). Es wird heute davon ausgegangen, dass rund 80 % der interindividuellen Variabilität der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten auf genetische Ursachen zurückgeht (vgl. Cacabelos et al. 2019).

Eine bedeutende Rolle spielt traditionell das Cytochrom P450-System, dessen Enzyme die Metabolisierung vieler Medikamente verantworten (vgl. Tornio und Backman 2018). Die genetische Variabilität des Cytochrom P450-Systems hat direkte Folgen für die Aktivierung oder den Abbau von Wirkstoffen in der Leber. So weiss man, dass die Wirksamkeit von Tamoxifen von der Cytochrom-P450 2D6-Variante² beeinflusst wird, weil das *Pro-Drug* Tamoxifen erst CYP 2D6-abhängig zu seinem eigentlich aktiven Metaboliten Endoxifen verstoffwechselt werden muss (vgl. Goetz et al. 2008; Punglia et al. 2008). Gleichermassen spielt das Cytochrom P450-System eine wichtige Rolle für das Auftreten von Arzneimittelwechselwirkungen; am Beispiel Tamoxifens für Wirkungsverluste bei Kombination mit Arzneimitteln, die CYP 2D6 inhibieren (vgl. Hansten 2018).

Über das Beispiel Tamoxifen hinaus spielt das Cytochrom P450 2D6 eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung von 20 bis 30 % aller Medikamente, darunter Codein, zahlreiche Psychopharmaka und Neuroleptika (und weitere). Aktuell sind über 80 verschiedene CYP 2D6-Genotypen («Allele») bekannt; die in Phänotypgruppen zusammengefasst werden und so eine Klassifizierung der individuellen Enzymaktivität ermöglichen. Insgesamt ist alleine das Cytochrom P450-System für die Metabolisierung von rund drei Viertel aller heute gebräuchlichen Medikamente verantwortlich; die genetische Variabilität ist nicht auf die CYP 2D6-Familie begrenzt.

Das Potenzial der modernen Pharmakogenomik – manchmal werden die Begriffe «Pharmakogenetik» und «Pharmakogenomik» synonym verwendet – ist längst nicht aus-

²Die Nomenklatur des Cytochrom-P450-Systems (kurz «CYP») folgt einem Schema nach Enzymfamilien und Subfamilien. Das Enzym «CYP 2D6» ist dementsprechend das Isoenzym Nummer «6» aus der Familie Nummer «2» und der Subfamilie «D».

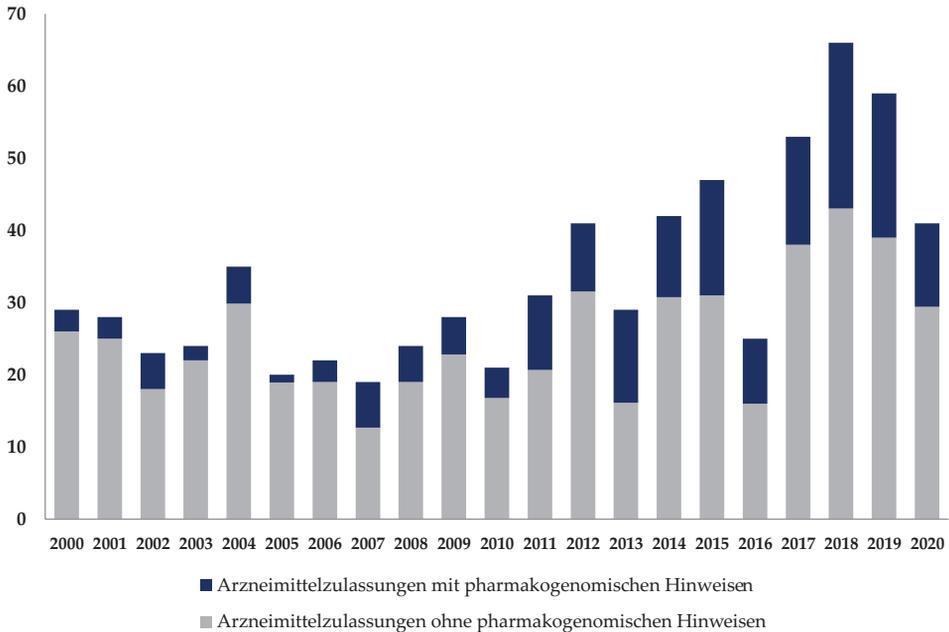


Abb. 5.1 Arzneimittelzulassungen mit pharmakogenomischen Hinweisen. Zeitlicher Trend der Arzneimittelzulassungen (durch die U.S. *Food and Drug Administration*) mit (dunkelblau) und ohne (grau) pharmakogenomischen Hinweis. Quelle: Kim et al. (2021); Datenbasis FDA (2020), Jahre 2000 bis Juli 2020

geschöpft. Sie beruht wesentlich auf der Anwendung DNA-basierter Genotypisierungen, um die genetischen Variationen zu analysieren, die der grossen interindividuellen Heterogenität im Ansprechen auf Arzneimitteltherapien zugrundeliegen. Ihre zunehmende Bedeutung illustriert der Anteil der Arzneimittelzulassungen mit einem (im Einzelfall unterschiedlich starken) Hinweis auf relevante pharmakogenetische Informationen, der in den USA von 10 % im Jahr 2000 auf zuletzt mehr als 28 % im Jahr 2020 (bis einschliesslich Juli 2020) stieg (Kim et al. 2021; vgl. Abb. 5.1). Von diesen (insgesamt 694 neu von der FDA zugelassenen Medikamenten mit einem pharmakogenetischen Hinweis) entfiel knapp die Hälfte (49,4 %) auf die Onkologie, gefolgt von Neurologie (9,0 %), Infektiologie (7,9 %), Psychiatrie (5,6 %) und angeborenen Stoffwechseldefekten (5,1 %).

5.1.2 Pharmakogenomik: Klinisches und ökonomisches Potenzial

Von der enormen Vielzahl bekannter Genvariationen, die Einfluss auf die Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit eines Medikaments haben, wird aktuell in der 2017 im Rahmen des EU-Programms «*Horizon 2020*» implementierten randomisierten Studie «*Preemptive Pharmacogenomic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions*» («PREPARE») ein

Panel von mehr als 40 als klinisch relevant eingeschätzten genetischen Markern untersucht. Ziel ist der *Proof-of-Concept* des klinischen *Impact* und der Kosteneffektivität eines systematischen Einsatzes pharmakogenetischer Diagnostik im klinischen Alltag. Dazu wird bei der Hälfte der 8100 Studienpatienten abhängig vom pharmakogenomischen Ergebnis die Medikation angepasst, während die Patienten der Kontrollgruppe die Standardtherapie erhalten. Mit der paneuropäischen PREPARE-Studie soll damit der Nutzen der pharmakogenomischen Diagnostik im klinischen Alltag belegt werden, einerseits mit Blick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit aus der Patientenperspektive, andererseits mit Blick auf die Kosten/Nutzen-Relation bei einem Einsatz in der ärztlichen Routineversorgung (vgl. van der Wouden et al. 2020).

5.1.3 Präzisionsmedizin: Neuere Entwicklungen

Mit den neuen molekulargenetischen und immunologischen Untersuchungsmöglichkeiten hat die Idee einer individualisierten, für den konkreten Patienten «massgeschneiderten» (und deshalb manchmal auch als «personalisiert» bezeichneten) Präzisionsmedizin einen erheblichen Aufschwung über die Teilthemen «Pharmakogenomik» und «Therapeutisches *Drug-Monitoring*» (vgl. dazu auch die Ausführungen im vorangegangenen Abschnitt «Psychiatrische Erkrankungen») hinaus erlebt.

Die Dynamik dieser Entwicklung wird auch von der rasch zunehmenden Zahl zugelassener *Companion Diagnostics* reflektiert (vgl. dazu den vorangegangenen Abschn. 4.1.2 und Abb. 5.2).

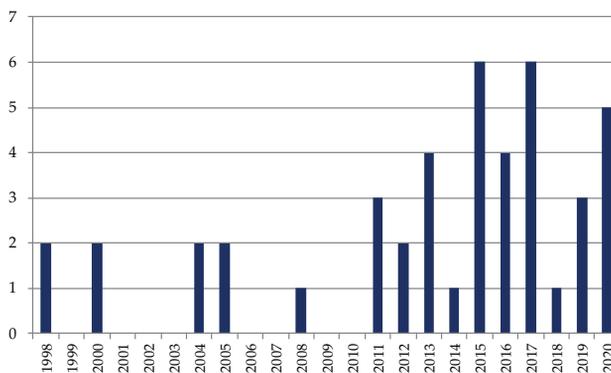


Abb. 5.2 Zulassungen von *Companion Diagnostics* («CDx») durch die FDA. Zulassungen pro Jahr durch die *Food and Drug Administration* (FDA) in den Vereinigten Staaten; Quelle: Jørgensen (2021) nach FDA (2020). Vgl. dazu auch den Abschnitt «*Health Technology Assessments* (HTAs) von Diagnostika: Spezialfall *Companion Diagnostics*», Seiten 61ff

5.1.4 Neue Verfahren in Forschung & Entwicklung (F&E)

Schon für die etablierten labordiagnostischen Verfahren ist es jenseits der Machbarkeit, einen vollständigen aktuellen Überblick über die notwendigerweise immer nur

- testspezifisch
- im Rahmen eines bestimmten medizinischen Behandlungspfads («*Therapeutic Pathway*»)
- für eine exakt definierte Population
- in einem definierten *Setting*
- in jeweils einer definierten Indikation
- aus einer aus gesundheitsökonomischer Sicht definierten Perspektive (gesamtgemeinschaftlich, Kostenträger, Arbeitgeber, Patienten, usw.)
- im Vergleich zu einem Referenzstandard («*State of the Art*» oder «*Standard of Care*»)

zu ermittelnde Kosteneffektivität zu generieren. Das muss dann erst recht für Verfahren gelten, die sich noch in der Erprobung oder einer frühen Phase ihres Technologie-Lebenszyklus befinden und deshalb hier den «Zukunftspotenzialen» zugeordnet werden. Die folgenden Beispiele sind dementsprechend mit keinem Anspruch auf Vollständigkeit verknüpft; sie orientieren sich an den aufgrund ihres Beitrags zur Krankheitslast in der Schweiz ausgewählten Indikationsgebieten und illustrieren *pars pro toto* die ungebrochene Innovationsdynamik der Labormedizin.

5.1.5 Vorreiterrolle der Onkologie

Der **Onkologie** kommt eine Vorreiterrolle zu bei der Entwicklung der modernen Präzisionsmedizin. So galten mit einer Ausnahme alle 44 bis Ende 2020 von der *Food and Drug Administration* in den USA zugelassenen *Companion Diagnostics* der Kombination des Tests mit dem Entscheid über den zielgerichteten Einsatz eines Krebsmedikaments (Jørgensen 2021; vgl. dazu den Abschn. 4.1.2 zu «*Companion Diagnostics*»).

Die Entwicklung der Medikamente **Trastuzumab** (für eine kurze Darstellung siehe oben, Abschn. 4.2.8) und Cetuximab (zur zielgerichteten Therapie kolorektaler Karzinome) wird weithin als paradigmatisch angesehen. Im beispielgebenden Fall von Trastuzumab fand die Entwicklung eines IHC-basierten Tests parallel mit der des Medikaments statt und gilt als entscheidender Erfolgsfaktor für das F&E-Programm (siehe dazu auch nachstehend, Abschn. 5.2). Sowohl der IHC-Test als auch ein auf der FISH-Technologie fußender HER2-Expressionstest – beide zugelassen seit 2010 – wurden in der Folge für die zielgerichtete Entwicklung der neueren gegen HER2-überexprimierende Karzinome eingesetzten Wirkstoffe Pertuzumab und Ado-Trastuzumab-Emtansin eingesetzt (vgl. Jørgensen 2021).

Anders verlief die Entwicklung von **Cetuximab**, einem hochspezifischen monoklonalen Antikörper gegen EGFR, dessen Wirkung nicht der Ausgangshypothese (Scaltriti und Baselga 2006) entsprechend deutlich mit dem EGFR-Status der Tumore korrelierte (vgl. Labianca et al. 2007; Scaltriti und Baselga 2006). Vielmehr zeigten hier erst *post hoc*-Analysen von Subgruppen, dass vor allem der positive RAS-Mutationsstatus ein entscheidender negativer Prädiktor für den Erfolg einer Therapie mit Cetuximab ist (vgl. Karapetis et al. 2008; Lièvre et al. 2006; Sorich et al. 2015); unabhängig davon erwiesen sich KRAS- wie auch BRAF-Mutationen und Mikrosatelliteninstabilität (MSI) als prognostische Marker kolorektaler Karzinome (vgl. Klingbiel und Tejpar 2016; Taieb et al. 2016).

Eine unter Leitung von Wissenschaftlern des *Mario Negri*-Instituts für Pharmakologische Forschung in Ranica (Italien) im Jahr 2015 verfasste Übersicht europäischer gesundheitsökonomischer Evaluationen der Therapien des metastasierten Mammakarzinoms mit Trastuzumab und des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit Cetuximab fand neun relevante Studien (vgl. Garattini et al. 2015), darunter zwei aus der Schweiz (Blank et al. 2011; Matter-Walstra et al. 2010), von denen wiederum nur eine (indirekt) die ökonomische Rolle der Tests adressierte (Blank et al. 2011). Die Mehrzahl der Studien berichtete die Kosten der Diagnostik nur unvollständig; allen Studien war gemeinsam, dass die Kosteneffektivität der gezielten Therapie mit Trastuzumab beziehungsweise Cetuximab stark von den jeweiligen Kosten der Therapeutika abhing, während sich der Anteil der Testkosten – wo überhaupt exakt erfasst – an den direkten Kosten nur auf zwischen 0,2 und 1,2 % belief (Garattini et al. 2015).

5.2 Forschung & Entwicklung (F&E): Neues Entwicklungsparadigma

Die schnell zunehmende Verfügbarkeit von prädiktiven Biomarkern hat das Potential, die klinische Forschung und Entwicklung neuer Medikamente und Verfahren zu revolutionieren. Schon von den in den Jahren von 2015 bis 2019 von der *European Medicines Agency* (EMA) und der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) neu zugelassenen Medikamenten waren rund zwei Drittel (65 %) unter Zuhilfenahme von Biomarkern entwickelt worden (vgl. Gromova et al. 2020). Es gibt zunehmende Hinweise darauf, dass der Einsatz von Biomarkern sowohl die Effektivität als auch die Effizienz der Arzneimittelentwicklung deutlich verbessert. Dafür gibt es zahlreiche Gründe (vgl. die Diskussion hierzu bei Dugger et al. 2018).

5.2.1 Status quo der Medikamentenentwicklung

Die Entwicklung neuer Arzneimittel ist ein langwieriger teurer Prozess, mit Kosten pro neu zugelassenen Wirkstoff deutlich im Milliarden-Euro-Bereich (vgl. Schlander et al. 2021). Die durchschnittlichen Kosten variieren je nach Indikationsgebiet und betragen der

jüngsten Studie folgend (auf der Basis zwischen 2009 und 2018 von der FDA zugelassener Produkte) für neue Krebsmedikamente sogar bis zu 4,5 Mrd. USD (2019; siehe Wouters et al. 2020). Ausschlaggebend dafür sind neben den unmittelbaren Auslagen – vor allem für die Kosten der klinischen Entwicklungsphasen – das Risiko des Scheiterns von durchschnittlich 70 bis 90 % (für Krebsmedikamente traditionell bis zu 97 % allein in der klinischen Entwicklung; vgl. bei Hay et al. 2014; Wong et al. 2019) und die langen Entwicklungszeiten von im Mittel über zehn Jahren, die aus ökonomischer Sicht mit substantziellen Opportunitätskosten und deshalb der Notwendigkeit der Kapitalisierung der Auslagen einhergehen (vgl. Schlander et al. 2021).

5.2.2 Rationalere Entwicklungsstrategien

Im Unterschied zu hergebrachten «klassischen» Forschungs- & Entwicklungs- (F&E-) Strategien, die auf dem Massen-Screening («*High Through-Put Screening*», HTPS) grosser Substanzbibliotheken gegen validierte Targets beruhen und die als «molekulares Roulette» porträtiert wurden und zu «*One Size Fits All*»-Therapien führten, wird für «präzisionsmedizinische» Ansätze in Anspruch genommen, dass sie aufgrund eines besseren Verständnisses der interindividuellen Unterschiede der molekularbiologischen Krankheitsprozesse zu einer auf den individuellen Patienten zugeschnittenen («personalisierteren»), gezielteren Therapie («*Targeted Therapy*») führen (Dugger et al. 2018). Davon soll bereits der Entwicklungsprozess profitieren, beispielsweise

- **präklinisch** bei der Entwicklung geeigneter Tiermodelle und bei der Selektion von Wirkstoffkandidaten für die weitere F&E;
- **rationaler** durch besseres Verständnis von Wirkmechanismen, Potenzial von Nebenwirkungen bis hin zu Organtoxizitäten und Arzneimittelwechselwirkungen;
- **schneller** und kostengünstiger (effizienter) durch Verringerung der für den Wirksamkeitsnachweis benötigten Patientenzahlen in klinischen Studien;
- **effektiver** durch Verringerung des F&E-Risikos, u. a. durch die Möglichkeit der prospektiven oder gegebenenfalls *post hoc*-Stratifizierung;
- **effizienter** durch die Ermöglichung innovativer Studiendesigns (zum Beispiel durch «*Patient Enrichment*»-Strategien, aber auch sogenannte «*Basket Trials*» und «*Umbrella Trials*», siehe unten; Abb. 5.3 und 5.4).

Weiterhin wird argumentiert, dass Biomarker als Zielkriterien im Einzelfall eine schnellere Marktzulassung ermöglichen können, wenn sie – wie beispielsweise für HIV-Medikamente geschehen – als Surrogatparameter anerkannt werden (vgl. Baker 2016; Dugger et al. 2018). Allerdings werden die an die Validierung von Surrogatparametern zu stellenden Ansprüche kontrovers diskutiert (vgl. hierzu bei Ciani et al. 2017; Dawoud et al. 2021; Krumholz 2015; Zhang und Ross 2019).

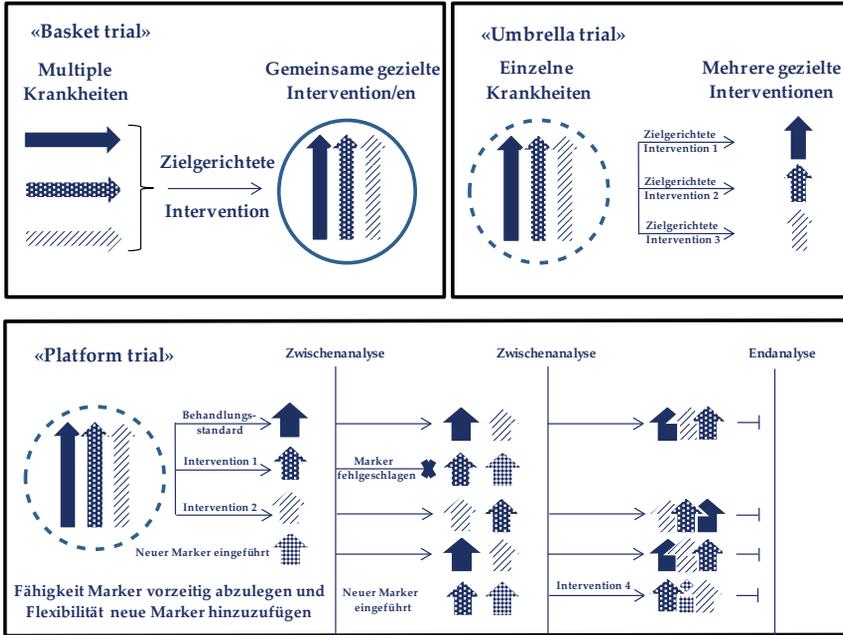


Abb. 5.3 Designs klinischer Studien unter Einsatz prädiktiver Biomarker. Definierende Merkmale von «Basket Trials», «Umbrella Trials» und «Platform Trials» nach Park et al. (2019)

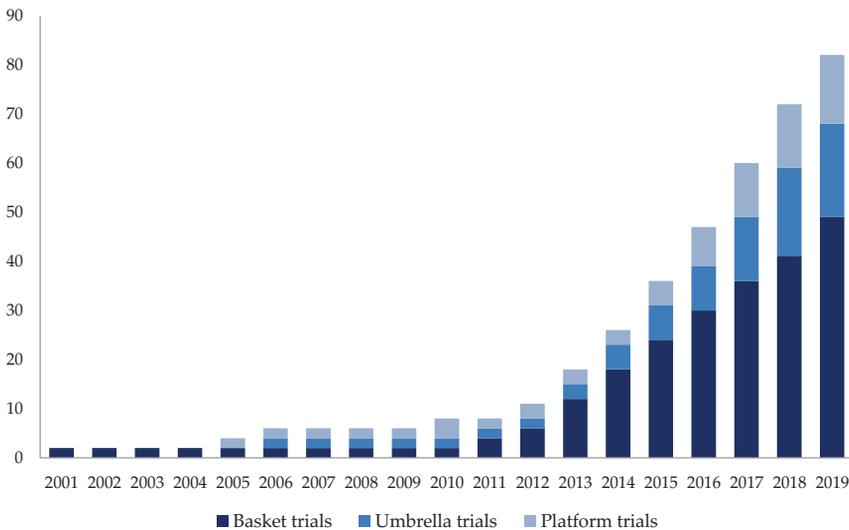


Abb. 5.4 Einsatz innovativer Studiendesigns in der klinischen Forschung. Zunehmende Verfügbarkeit prädiktiver diagnostischer Informationen korreliert mit der Entwicklung und Anwendung innovativer effizienter F&E-Strategien: «Basket Trials» (dunkelblau), «Umbrella Trials» (blau) und «Platform Trials» (hellblau) seit 2001. Quelle: Park et al. (2019)

5.2.3 Höhere Wahrscheinlichkeit von F&E-Erfolgen

Tatsächlich liegen überwiegend von einer kanadischen Arbeitsgruppe um Jayson Parker an der *University of Toronto* anekdotische Berichte und mittlerweile auch erste systematische Analysen von Untersuchungen über die Erfolgchancen von klinischen Studien für verschiedene Tumorarten vor, denen zufolge

- bei fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (im Krankheitsstadium IIIb oder IV) die kumulative Erfolgswahrscheinlichkeit bei 62 % liege, wenn die Indikation eine Biomarker-determinierte Patientengruppe einschliesst, gegenüber nur 11 % insgesamt (verglichen mit einem Industriedurchschnitt von 16,5 %) – wobei allerdings 19 der 31 Wirkstoffkandidaten in der Studie nur zwei (EGFR und KRAS) der elf insgesamt eingesetzten Biomarker verwendeten (Falconi et al. 2014);
- eine Metaanalyse von 351 Behandlungsarmen von 346 Phase I-Studien einer zytotoxischen oder gezielten Monotherapie (mit oder ohne Biomarker) von Patienten mit therapierefraktären malignen Tumoren ergab, dass sich die objektiven Ansprechraten («*Objective Response Rates*») deutlich zugunsten von Biomarker-gestützten Therapien (Median, 30,6 %, n = 58; versus 4,9 %, n = 293), hämatologischen Erkrankungen versus soliden Tumoren (Median, 21,0 %, n = 79; versus 4,3 %, n = 272) und von gezielten Therapien (mit oder ohne Biomarker versus zytotoxischen Therapien (Median, 7,8 %, n = 234; versus 4,7 %, n = 117) unterschieden, was sich jedoch nur teilweise in signifikanten Unterschieden des progressionsfreien Überlebens (5,7 Monate in n = 7 Studienarmen einer Biomarker-gestützten Therapie versus 3,0 Monate in n = 38 Armen einer «nicht-personalisierten» Therapie; p = 0,049) und keinen messbaren Mortalitätsunterschieden niederschlug (Schwaederle et al. 2016);
- bei fortgeschrittenen Melanomen (im Stadium III und IV), bei fortgeschrittenen Anthrazyklin- oder Taxan-refraktären Mammakarzinomen, bei metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (im Stadium IIIb und IV) und bei metastasierten kolorektalen Karzinomen (im Stadium IV) die Erfolgswahrscheinlichkeiten klinischer Studien – gemessen in sogenannten «*Transition Intensities*», die die Rate und die Geschwindigkeit des Übergangs in die nächste klinische Entwicklungsphase abbilden sollen – deutlich besser seien, wenn explorative oder validierte prädiktive Biomarker als Ein- oder Ausschlusskriterien eingesetzt wurden.

5.2.4 Enormer Optimismus in der Fachwelt

Die verfügbaren Daten deuten somit stark darauf hin, dass die erwartbaren Vorteile einer Biomarker-geleiteten gezielten Therapiestrategie bereits in der F&E neuer Wirkstoffe zu einer deutlichen, empirisch nachvollziehbaren Verbesserung der Effektivität und Effizienz von Forschungsprogrammen beitragen. Wie gross der damit verknüpfte Optimismus sei-

tens führender Fachwissenschaftler bereits ist, wird durch den Umstand illustriert, dass von klinisch tätigen Onkologen mit Unterstützung der *American Society for Clinical Oncology* (ASCO) vorgeschlagen wurde, selbst experimentelle Erstanwendungen neuer Wirkstoffe an Krebspatienten im Rahmen von Phase-I-Studien als «therapeutisch» zu deklarieren (vgl. Adashek et al. 2019; Weber et al. 2015).

Dieser Optimismus, stimuliert von einigen anerkannten therapeutischen Durchbrüchen – darunter der gezielten Therapie HER2-positiver Mammakarzinome, KRAS-*Wild Type*-kolorektaler Karzinome, EGFR- oder ALK-mutierter Lungenkarzinome (siehe oben), der gezielten Therapie von Melanomen mit BRAF V600E-Mutationen (Chapman et al. 2011), der gezielten Inhibition der BCR-ABL-Fusionsproteine bei chronisch-myeloischer Leukämie (CML; vgl. Borthakur und Cortes 2004), und weitere Beispiele – wird nicht uneingeschränkt geteilt. Zum einen profitiert bislang nur ein Teil aller Krebspatienten von gezielten Therapien – Schätzungen zufolge weniger als fünf Prozent in den Vereinigten Staaten im Jahr 2018 (Marquart et al. 2018) –, weswegen es sich derzeit noch eher um ein Versprechen (mithin «Zukunftspotenzial») als um bereits breitflächig eingetretene Realität handelt. Zum anderen steht die optimistische Position der ASCO in einem Spannungsverhältnis mit etablierten wissenschaftlichen Prinzipien, die ihren Niederschlag in der Etablierung einer kritischen Technologiefolgenabschätzung unter Einbezug bewährter Standards der evidenzbasierten Medizin, der gesundheitsökonomischen Evaluation und des *Health Technology Assessment* finden (vgl. Kimmelman 2019, 2020; Burris 2020). Als belastbarer Weg zur Verbesserung der therapeutischen Optionen für Krebspatienten gilt daher die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Technologien unter schrittweiser systematischer Erprobung, Anwendung und Validierung innovativer Studiendesigns.

5.2.5 Innovative Studiendesigns

Die Verfügbarkeit prognostischer und prädiktiver Biomarker sowie das zunehmend bessere Verständnis der komplexen genetischen Ursachen vor allem von Krebserkrankungen und der breitere Zugang zu *Next Generation Sequencing*- (NGS-) basierter Diagnostik (vgl. unten, Abschn. 5.4.1) ermöglichen die Entwicklung neuer effizienter Designs für klinische Studien (Park et al. 2020). Sowohl «*Basket Trials*» (mit Einschluss mehrerer Erkrankungen mit einem oder mehreren gemeinsamen molekularen Targets) als auch «*Umbrella Trials*» (Therapie einer Erkrankung mit mehreren molekularen Targets) werden zunehmend eingesetzt, um Patienten anhand eines oder mehrerer prädiktiver Marker selektiv in die Studie aufzunehmen und/oder zu stratifizieren (vgl. Abb. 5.3 und 5.4); in beiden Szenarien ergibt sich die Notwendigkeit der Präspezifizierung komplexer statistischer Auswertungsstrategien (vgl. Yee et al. 2019).

Prinzipiell können alle genannten Studienformen mit Randomisierung und Kontrollarmen oder, methodisch weniger überzeugend aber in der Praxis häufig vorkommend (vgl. Janiaud et al. 2019), als einarmige («*single-armed*») Studie mit historischen Kontrol-

len durchgeführt werden. Von diesen innovativen Designs verspricht man sich bei verringerter genetischer Heterogenität eine erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit der Studien bei oft kleineren benötigten Fallzahlen; sie sind zugleich eine Teilantwort auf das Problem der bei Selektion von (kleineren) Patientensubgruppen mit strengeren Ein- und Ausschlusskriterien schwierigeren Rekrutierung von Studienteilnehmern.

Weitere von prädiktiven Biomarkern abhängige Studiendesigns werden manchmal unter dem Begriff «*Platform Trials*» subsumiert; dazu gehören neben der möglichen (dann allerdings «prognostischen», nicht «prädiktiven») Selektion von Patientengruppen mit hohem Risiko für einen ungünstigen Verlauf vor allem sogenannte *Enrichment*-Strategien durch Identifikation und Übergewichtung von Patientengruppen mit hoher *Response*-Wahrscheinlichkeit, wie sie erfolgreich in der beispielgebenden Entwicklung von Trastuzumab realisiert wurde. Andere zunehmend eingesetzte Strategien in «*Platform Trials*» sind adaptive Protokolle, die die flexible Diskontinuation und Neuaufnahme von Interventionsarmen ermöglichen (Park et al. 2019; vgl. Abb. 5.3 und 5.4).

5.2.6 Erfolgsvoraussetzungen

Die dynamische Entwicklung hin zu effizienteren F&E-Strategien steht erst am Anfang und wird von kontinuierlichen methodischen Innovationen begleitet. Ihr Erfolg steht und fällt mit der Verfügbarkeit biologisch plausibler Ansätze, der analytischen Qualität, klinischen Genauigkeit unter besonderer Berücksichtigung der präanalytischen Voraussetzungen (Probengewinnung, -qualität und -ergiebigkeit) und der prognostischen Güte der Biomarker-*Assays* einschliesslich der Prävalenz der Marker, und schlussendlich der Robustheit der gewählten Studiendesigns (vgl. Nosrati und Nikfar 2021; Renfro und Sargent 2017).

Damit die Laboratoriumsmedizin den Erwartungen gerecht werden kann, die den skizzierten Hoffnungen

- hinsichtlich klinischer Durchbruchinnovationen im Rahmen der neuen präzisionsmedizinischen Ansätze sowie
- hinsichtlich der Verbesserung der Effektivität und Effizienz klinischer Forschung und Entwicklung

zugrunde liegen, wird es ihre enge Involvierung in alle Phasen des Entwicklungs- und Translationsprozesses neuer methodischer, diagnostischer und therapeutischer Ansätze brauchen (vgl. dazu auch Abb. 5.5).

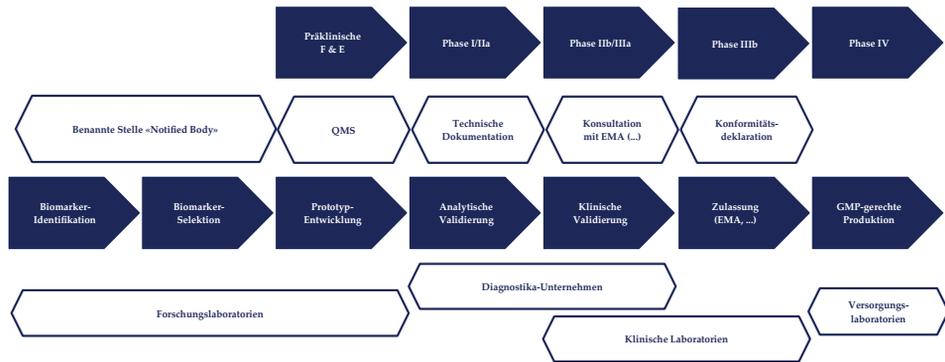


Abb. 5.5 Entwicklung von Targeted Therapies und Companion Diagnostics: Kritische Rolle der Laboratoriumsmedizin. Die parallele Entwicklung, Zulassung und routinemässige Anwendung von zielgerichteten Therapeutika und *Companion Diagnostics* erfordert das Zusammenwirken zahlreicher Akteure und ist ohne eine funktionsfähige Infrastruktur von Forschungslaboratorien (nicht nur während der präklinischen F&E-Phasen), Klinischen Laboratorien (vor allem ab Beginn der klinischen Entwicklungsphasen) und eine kompetente labormedizinische Versorgungslandschaft nicht denkbar. Eigene Darstellung in Anlehnung an Moore et al. (2012), an Olsen und Jørgensen (2014) und an Valla et al. (2021). Vgl. auch die Abschn. 4.1.2, «Companion Diagnostics», Abschn. 5.6.3 und Abschn. 5.7.2, «Translation»

5.3 Entwicklungspotenziale in der Onkologie

Auch wenn sich präzisionsmedizinische Ansätze noch in einer frühen Phase ihres Technologie-Lebenszyklus befinden und sich deshalb keine abschliessenden Aussagen über ihre zukünftige Kosteneffektivität treffen lassen, so illustrieren doch schon die wenigen nachstehenden frühen Beispiele das enorme Zukunftspotenzial der neueren labordiagnostischen Entwicklungen auf diesem Sektor.

5.3.1 Tumoragnostische Therapien

Tumoragnostische Therapien repräsentieren ein völlig neues Paradigma der gezielten Krebstherapie. Sie orientieren sich weder an der histologischen Krebsart noch an dem Ursprung in einem bestimmten Organ, sondern ausschliesslich auf dem Nachweis spezifischer molekulargenetischer Veränderungen. Seit 2017 liegen in den Vereinigten Staaten die ersten Zulassungen tumorunabhängiger («tumoragnostischer») Indikationen für anti-neoplastische Wirkstoffe durch die *Food and Drug Administration* vor (vgl. Seligson et al. 2021; Yan und Zhang 2018; siehe als ergänzende Datenquelle zu den nachstehenden Zulassungen: FDA 2021):

- der Immun-*Checkpoint*-Inhibitor Pembrolizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den *programmed death*- (PD-1-) Rezeptor für die Therapie solider Tumoren mit hochgradiger Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H), einem *Mismatch-DNA-Repair*- (MMR-) Defekt oder nachgewiesener PD-L1-Expression (2017; vgl. hierzu bei Boyiadzis et al. 2018);
- Larotrectinib, ein *pan-tropomyosin receptor tyrosine kinase*- (TRK-) Inhibitor für die Therapie solider Tumore mit einer onkogen aktiven *neurotrophic receptor tyrosine kinase*- (NTRK-) Genfusion (seit 2018; in der EU seit 2019; vgl. hierzu bei Drilon et al. 2018);
- Entrectinib, ein TRK- und *anaplastic lymphoma kinase*- (ALK-) und ROS-1-Inhibitor zur Therapie von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion (seit 2019; in der EU seit 2020; vgl. hierzu bei Doebele et al. 2020).

In allen drei Fällen erfolgte die Zulassung durch die FDA auf der Basis von *Basket Trials* ohne Kontrollarm, die als klinisch relevant eingestufte objektive Ansprechraten und progressionsfreie Überlebenszeiten zeigten. Während aktuell die beschriebenen klinischen Erfolge in Bestätigungsstudien noch überprüft werden, laufen bereits zahlreiche weitere klinische Entwicklungsprogramme für tumoragnostische Wirkstoffe mit molekularen *Targets* (vgl. Seligson et al. 2021).

5.3.2 Gezielte Therapien solider Tumore

5.3.2.1 Lungenkrebs

Liegt bei einem nichtkleinzelligen Bronchiolarkarzinom (NSCLC) keine Treibermutation vor, dann empfehlen die nationalen Leitlinien schon heute über die molekulargenetische Standarddiagnostik im Stadium IV hinaus (vgl. Tab. 4.9 im Abschn. 4.2.6.3) eine erweiterte molekulargenetische Analyse (siehe Tab. 5.1).

Interessanterweise haben molekulargenetische Untersuchungsergebnisse auch auf die ursprünglich nicht zu den zielgerichteten Therapien im engeren Sinne gehörenden *Checkpoint*-Inhibitoren Einfluss. So hat eine Forschungsgruppe um Kauffmann-Guerrero (2020) gezeigt, dass Treibermutationen die Wirksamkeit von *Checkpoint*-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab) beeinflussen können. Zukünftig könnten daher auch bei der Immuntherapie Behandlungsentscheidungen vom Nachweis bestimmter Treibermutationen mitbestimmt werden.

Eine sehr grosse Zahl klinischer Studien prüft derzeit zielgerichtete Therapieansätze gegen die verschiedenen onkogenen Signalwege bei NSCLC (Yuan et al. 2019). Zu den wichtigsten zählt der *Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial* («ALCHEMIST») des *National Cancer Institute* (NCI) in den USA (vgl. hierzu bei Govindan et al. 2015), mit dem *Targeted Therapies* in frühen Stadien der Erkrankung mit kurativer Intention untersucht werden. Die ALCHEMIST-Studie folgt einem

Tab. 5.1 **Erweiterte molekulargenetische Diagnostik bei NSCLC Stadium IV.** AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; BRAF, *proto-oncogene B-Raf*; c-MET, *tyrosine-protein kinase Met*; DDR2, *Discoidin Domain Receptor Tyrosine Kinase 2*; FGFR1, *Fibroblast growth factor receptor 1*; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; KRAS, *Kirsten rat sarcoma*; NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*; NRG, Neuregulin; NTRK, *neurotrophic tyrosine receptor kinase*; RET, *rearranged during transfection*; SGMO, Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie. Eigene Darstellung nach AWMF (2018), SGMO (2019; vgl. Griesinger et al. 2019), NCCN (2020)

AWMF (D)	SGMO (CH)	NCCN (USA)
HER2-Mutationen	HER2-Amplifikation	HER2 mutation
MET-Amplifikationen	MET Amplifikationen	MET amplification
c-MET-Exon 14 skipping	c-MET-Exon 14 skipping	MET exon 14 skipping
RET-Fusionen	RET Translokationen	RET rearrangement
NTRK Fusionen	NTRK Fusionen	NTRK fusions
BRAF-NonV600-Mutation	BRAF-NonV600-Mutation	-
-	KRAS-Mutation	KRAS mutations
-	NRG-Fusionen	-
FGFR1-Mutationen	-	-
DDR2-Mutationen	-	-

Umbrella Design und besteht in ihrem Kern aus drei kontrollierten Substudien, in denen bei EGFR-Mutations-positiven Patienten Erlotinib, bei ALK-positiven Patienten Crizotinib und bei EGFR- und ALK-negativen Patienten Nivolumab über bis zu zwei Jahre Beobachtungszeit geprüft werden (Govindan et al. 2015). Das Biomarker-gestützte *Umbrella Design* steigert die Effizienz des klinischen Studienmanagement deutlich, weil die Einschlusskriterien für Studienpatienten weitaus weniger restriktiv sind als bei einem auf einen einzigen Subtyp fokussierten klassischen Studiendesign.

5.3.2.2 Darmkrebs

Auch für kolorektale Karzinome wird intensiv nach neuen therapeutischen Ansätzen gesucht. Eine Auswahl vorliegender Ergebnisse für neue Kombinationen unter Einschluss zielgerichteter Wirkstoffe, die sich überwiegend noch in der Erprobung befinden, gibt Tab. 5.2.

Einerseits befinden sich etliche neue Anti-EGFR-, Anti-Angiogenese-Wirkstoffe und Immun-*Checkpoint*-Inhibitoren in der klinischen Entwicklung, andererseits erscheinen insbesondere neue *Targets* wie HGF/c-MET (*Hepatocyte Growth Factor* und der Tyrosinkinase-Rezeptor *mesenchymal epithelial transition factor* oder kurz c-MET) vielversprechend (Koncina et al. 2020; Xie et al. 2020). Weitere aktuelle Entwicklungen gelten dem Einsatz gezielter Therapien in der adjuvanten und neoadjuvanten Behandlungssituation (Papaccio et al. 2021; Papachristofilou und Wicki 2021; Xie et al. 2020), der – freilich kostenintensiven – Kombination mehrerer gezielter Wirkstoffe und dem Problem der erworbenen Resistenz oder der Selektion primär resistenter maligner Zellklone gegen antineoplastische Wirkstoffe (vgl. Xie et al. 2020). In diesen Zusammenhängen erweisen sich die neuen

Tab. 5.2 Gezielte Therapieansätze bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen. Eigene Darstellung

Mutations- untersuchung	Kontrolle	Neue Therapie	PFÜ (HR) in Monaten	Studie
KRAS WT	Flu + Leu + I	Flu + Leu + I + Panitumumab	3,9 vs. 5,9 (0,73)	Peeters et al. 2010
KRAS WT	Flu + F + Ox	Flu + F + Ox + Panitumumab	8,6 vs. 10,0 (0,8)	Douillard et al. 2014
KRAS WT	Flu + F + I	Flu + F + I + Cetuximab	8,4 vs. 9,9 (0,696)	Van Cutsem et al. 2011
KRAS WT	Flu + F + Ox	Flu + F + Ox + Cetuximab	7,2 vs. 7,7 (0,57)	Bokemeyer et al. 2009
KRAS mut	Cap	Cap + Bevacizumab	6,0 vs. 8,6 (0,69)	Price et al. 2011
BRAF mut + RAS WT	I + Cetuximab	I + Cetuximab + Vemurafenib	2,0 vs. 4,0 (0,42)	Kopetz et al. 2017

mit: PFÜ, progressionsfreies Überleben; HR, Hazard Ratio; WT, wildtype; mut, Mutation; Flu, 5 Fluorouracil; Leu, Leucovorin; I, Irinotecan; F, Folinsäure; Ox, Oxaliplatin; Cap, Capecitabine

labormedizinischen Möglichkeiten, nichtinvasiv mithilfe von «*Liquid Biopsies*» im Blut zirkulierendes Tumormaterial (Zellen oder freie DNA; vgl. nachstehenden Abschn. 5.4.2 zu neueren Methoden) zu identifizieren und zu charakterisieren, als sehr wertvoll. So erlaubt der Nachweis freier zirkulierender Tumor-DNA nach Therapie mit kurativer Intention im Stadium II der Erkrankung eine prognostische Aussage über das Auftreten von Rezidiven (vgl. Papaccio et al. 2021; Tarazona et al. 2019; Tie et al. 2016). Auch für neuere Multigen-Expressions-Assays (wie Oncotype DX, ColoPrint, ColDX/GeneFX u. a. m.) wurde prognostische Aussagekraft belegt; für deren klinischen Nutzen wäre allerdings ein konkludent nachgewiesener prädiktiver Wert für das Ansprechen auf spezifische gezielte Therapien von grösserem Gewicht. Das ist derzeit noch ein Forschungsthema (vgl. hierzu bei Kelley und Venook 2011; Mas et al. 2019; Koncina et al. 2020; Papaccio et al. 2021; Reece et al. 2019).

5.3.2.3 Brustkrebs

Wie schon für Lungen- und Darmkrebs beschrieben und im Abschn. 4.2.8 angedeutet, wird auch für Mammakarzinome intensiv nach weiteren prognostischen und prädiktiven Biomarkern gesucht (vgl. Coleman und Anders 2017; Rosenbaum und Weisman 2017). Für die Prognoseeinschätzung und die davon abgeleiteten Entscheide über adjuvante medikamentöse Tumortherapien spielen – neben den klassischen klinischen Risikofaktoren – Multi-Gen-Expressionstests eine zunehmend wichtige Rolle. Einige dieser Tests (EndoPredict, OncotypeDX, Prosigna/PAM50) differenzieren 10-Jahres-Risiken zuverlässig unabhängig von Faktoren wie Alter, Tumorgrösse und Nodalstatus (vgl. die AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021; Schmidt et al. 2016). Sie ermöglichen für viele Patien-

tinnen eine «Deeskalation» der weiteren Therapie durch Verzicht auf eine nebenwirkungs-trächtige Chemotherapie ohne Inkaufnahme einer schlechteren Prognose. Beispielsweise wurde für einen auf der Analyse von 70 Einzelgenen basierenden Test belegt, dass Brustkrebspatientinnen in den Krankheitsstadien T1, T2 und T3, maximal drei befallenen regionalen Lymphknoten und keiner Fernmetastasierung und diskordantem Progressionsrisiko (klinisch hoch und genomisch niedrig; in der vorliegend zitierten MINDACT-Studie auch umgekehrt) keinen relevanten Nachteil erlitten, wenn sie auf eine aggressive adjuvante Chemotherapie verzichteten (Piccart et al. 2021).

Die aktuelle AWMF-Leitlinie «Mammakarzinom» in ihrer Fassung von Juni 2021 bezieht sich im Wesentlichen auf einen (im Ergebnis positiven) systematischen Review der *American Society for Clinical Oncology* (ASCO) aus dem Jahr 2016 (vgl. André et al. 2019; Krop et al. 2017; Harris et al. 2016), enthält aber trotz der sich mehrenden Evidenz (noch) keine abschliessend konsentrierte allgemeine Empfehlung zur Rolle methodisch standardisierter und validierter Multigentests beim Entscheid über die Einleitung einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall. Bei nodal negativen Patientinnen mit definiertem Status (Hormonrezeptoren ER/PR-positiv; HER2-negativ; *Recurrence Scores* und Altersgruppe) könne dagegen schon heute mit grosser Sicherheit («*strength of recommendation: strong*» der aktualisierten ASCO-Leitlinie folgend) davon ausgegangen werden, dass der Einsatz von Multigentests (wie OncotypeDX, Prosigna/PAM50 und MammaPrint, sehr wahrscheinlich auch EndoPredict) eine Chemotherapie ohne Verschlechterung ihrer Prognose ersparen kann (vgl. André et al. 2019; Coleman und Anders 2017).

Die Autorinnen und Autoren der AWMF-Leitlinie sehen «einen dringenden Forschungsbedarf für die weitere Untersuchung und klinische Validierung von Genexpressions-tests» (AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021). Zu einer gewissen Zurückhaltung beigetragen haben dürfte die enttäuschend niedrige Konkordanz der verschiedenen kommerziellen Tests (mit Kappa-Werten zwischen 0,33 und 0,60; vgl. hierzu bei Bartlett et al. 2016; Stein et al. 2016), was nicht weniger bedeutet, als dass – Stand heute – unterschiedliche Tests bei ein und derselben Patientin zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen führen können (AWMF-Leitlinie Mammakarzinom 2021).

Nicht nur im Kontext von (neo-) adjuvanten systemischen Therapien wird intensiv nach weiteren potenziell prädiktiven Faktoren gesucht. Als aussichtsreich für die Vorhersage des Tumoransprechens gelten die Bestimmung des Ki-67-Proliferationsindex (in der Regel an Gewebematerial aus Stanzbiopsien; vgl. Caldarella et al. 2014 sowie Denkert und von Minckwitz 2014) und der Nachweis Tumor-infiltrierender Lymphozyten («TILs») – erhöhte Zahlen deuten auf eine bessere Prognose (Ingold Heppner et al. 2016; Pruneri et al. 2016; Wang et al. 2016) wie auch – ähnlich wie Marker der Tumormutationslast – auf ein besseres Ansprechen auf Immun-*Checkpoint*-Inhibitoren (ICPIs) hin (vgl. Adams et al. 2014; Loi et al. 2014; Rosenbaum und Weisman 2017; Schumacher und Schreiber 2015; Wimberly et al. 2015).

5.4 Technologische und methodische Innovationen der Laboratoriumsmedizin

Mit der Entwicklung neuer Technologien und Verfahren wird die Labormedizin entscheidend zum zukünftigen Erfolg der Präzisionsmedizin beitragen. Exemplarisch genannt werden sollen die neuen Möglichkeiten der Genomsequenzierung – die aktuell verbreitete histopathologische Techniken wie die Immunhistochemie (IHC) und die Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung (FISH) und darauf beruhende Tests sowie das daran anknüpfende Paradigma «ein (*Companion*) Test/ein Wirkstoff» in der Zukunft zunehmend ergänzen und teilweise ablösen dürften – und der Untersuchung von Flüssigbiopsien («*Liquid Biopsies*») – welche mit der invasiven Gewinnung von Gewebeproben verknüpfte Limitationen zu überwinden versprechen.

5.4.1 Next Generation Sequencing (NGS)

Frühere Methoden der DNA-Analyse beruhen (im Fall der Sanger-Sequenzierung) auf enzymatischen oder (im Fall des Maxam-Gilbert-Verfahrens) auf chemischen Techniken und sequenzieren nur einzelne DNA-Abschnitte, die dann aufwendig zusammengefügt werden müssen. Mit dem *Next Generation Sequencing*, für das mittlerweile zahlreiche Technologieplattformen zur Verfügung stehen, gelingt mit Hilfe massiv-paralleler Hochdurchsatz-Sequenzierung die weitgehende Automatisierung, Beschleunigung und Kostensenkung des Prozesses, so dass ein gesamtes menschliches Genom innert weniger Stunden sequenziert und mit einem Referenzgenom abgeglichen werden kann (Behjati und Tarpey 2013; Metzker 2010; Tucker et al. 2009; Voelkerding et al. 2009; vgl. Tab. 5.3).

Auf NGS beruhende Verfahren (Tab. 5.3) haben in den vergangenen Jahren eine stürmische Entwicklung erlebt. Seit der erstmaligen Zulassung eines NGS-basierten Mutations-tests auf BRCA1/BRCA2 des 2010 gegründeten Unternehmens *Foundation Medicine Inc.* mit Sitz in Cambridge, Massachusetts, durch die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) im Dezember 2016 (als Voraussetzung für eine gezielte Therapie des Ovarialkarzinoms mit Rucaparib; vgl. hierzu bei Balasubramaniam et al. 2017) wurden schon sieben auf der NGS-Technologie fussende *Companion Diagnostics* durch die FDA zugelassen (Jørgensen 2021; vgl. Abschn. 4.1.2, Abb. 4.2). Bei den meisten NGS-basierten Tests handelt es sich allerdings um zielgerichtete parallele Analysen ausgewählter Gene, sogenannte «Multi-Gen-Panelanalysen» oder kurz «*NGS-Panels*», deren prognostische oder prädiktive Bedeutung nur für bestimmte Krankheitsbilder belegt ist (vgl. die oben diskutierten Beispiele bei Darm- und Brustkrebserkrankungen).

Nur in Einzelfällen klinisch eingesetzt wird die NGS-basierte Analyse aller kodierenden Bereiche (das sind anteilig etwa ein bis zwei Prozent) des menschlichen Genoms (sogenannte Exomsequenzierung, «*Whole Exome Sequencing*», WES). Analysen aller 6,6 Mrd. Basenpaare des humanen Genoms (Vollsequenzierungen, «*Whole Genome Sequencing*», WGS) sind demgegenüber bisher Forschungskontexten vorbehalten.

Tab. 5.3 «Next Generation Sequencing» (NGS)-basierte Untersuchungsverfahren. Quelle: RKI (2019; mit freundlicher Genehmigung der Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut)

Multigen-Panel		
Sequenzierung	Ziel	Grenzen
Kodierende Abschnitte von definierten Genen	Gezielte Untersuchung einzelner bekannter Gene (Diagnose)	<ul style="list-style-type: none"> • unflexibel; neu identifizierte Gene können erst zeitverzögert durch Panelanpassung berücksichtigt werden • Differentialdiagnosen, die nicht im Panel berücksichtigt sind, werden nicht erfasst
Klinisches Exom		
Sequenzierung	Ziel	Grenzen
Kodierende Abschnitte von Genen, in denen krankheits-verursachende Varianten identifiziert wurden	Nicht nur krankheitspezifische Gene, sondern auch solche von Krankheiten mit überlappenden Merkmalen werden untersucht (Differentialdiagnose)	<ul style="list-style-type: none"> • Wahrscheinlichkeit für Zusatzbefunde und unklare Ergebnisse • neu identifizierte Gene können erst zeitverzögert durch Panelanpassung berücksichtigt werden
Exomsequenzierung		
Sequenzierung	Ziel	Grenzen
Etwa 19.000 Gene, 180.000 Exons (1–2 % des Genoms)	Erfassung aller protein-kodierender Bereiche des Genoms, also auch bisher nicht mit der Erkrankung assoziierten Genen	<ul style="list-style-type: none"> • Wahrscheinlichkeit unklarer Ergebnisse • nicht-kodierende Abschnitte werden nur adressiert, wenn dort relevante Mutationen bereits bekannt sind
Genomsequenzierung		
Sequenzierung	Ziel	Grenzen
Gesamtes diploides humanes Genom	Erfassung auch der nicht-kodierten Bereiche des Genoms (für Krankheiten mit unspezifischen Merkmalen geeignet)	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Wahrscheinlichkeit unklarer Ergebnisse • sehr grosse Datenmengen

5.4.2 Flüssigbiopsien («Liquid Biopsies»)

Für die Gewinnung von Gewebeproben für die histopathologische Untersuchung stehen verschiedene Techniken von Feinnadelpunktionen über Stanzbiopsien unter Lokalanästhesie bis hin zu offenen Biopsien in der Regel unter Vollnarkose zur Verfügung (Pollack 2018). Für diese Massnahmen gilt, dass sie umso ungenauer sind, je einfacher und kostengünstiger sie durchgeführt werden können, während offene Biopsien einen operativen Eingriff bedingen. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie – weil invasiv und die Patienten belastend – nicht beliebig wiederholt werden können.

Als Alternative zu wiederholten Gewebeentnahmen bieten sich Flüssigbiopsien («*Liquid Biopsies*») an, die aus einfachen Blutproben gewonnen werden können. Sie wurden ursprünglich für nicht-invasive Pränataltests entwickelt, werden aber in Kombination mit NGS-Techniken vermehrt für die Erstcharakterisierung und für die Verlaufskontrolle von Tumorerkrankungen eingesetzt (Amstutz 2018). Ausgangsmaterial können ausser peripherem Blut auch andere Körperflüssigkeiten sein, zum Beispiel Urin, Pleuralflüssigkeit, Aszites, oder *Liquor cerebrospinalis*. Das klinische Potenzial von Flüssigbiopsien ist enorm; nicht nur könnte die Tumorlast von Patienten ohne operativen Eingriff schnell und effizient festgestellt werden, sondern es sind auch ein Monitoring des Therapieansprechens und eine frühe Erkennung von Mutationen des Tumors möglich, was wiederum rechtzeitige Therapieanpassungen erlaubt.

Flüssigbiopsien ermöglichen sowohl die Analyse zellfreier zirkulierender Tumor-DNA («*circulating tumor DNA*», ctDNA; vgl. Oellerich et al. 2017; Thierry et al. 2016) als auch von zirkulierenden Tumorzellen («*circulating tumor cells*», CTCs). Nachdem Untersuchungen an Patienten mit Darm- und Prostatakrebs die Konkordanz der Genomanalysen aus CTCs und Gewebeproben von Primärtumoren und Metastasen (vgl. Alix-Panabières und Pantel 2014; Heitzer et al. 2013; Lohr et al. 2014; Scher et al. 2015) belegten, hat sich die Bestimmung von ctDNA zum Beispiel bei kolorektalen Karzinomen als sehr nützlich erwiesen, um den Erfolg operativer Massnahmen und das Risiko von Rückfällen zu bewerten, die bestgeeignete gezielte Therapie auszuwählen und den Erfolg einer systemischen Therapie zu überwachen (vgl. hierzu bei Koncina et al. 2020; Mas et al. 2019; Reece et al. 2019; Siravegna et al. 2015).

Rezidive lassen sich so früher erkennen und auf ihren Mutationsstatus untersuchen als etwa mittels radiologischer Diagnostik (Frenel et al. 2015; Thierry et al. 2014). Auch die Tumormutationslast («*Tumor Mutational Burden*», TMB) lässt sich an ctDNA bestimmen. Es gibt starke Hinweise darauf, dass die Messung der TMB helfen kann, *Responder* auf eine Therapie mit Immun-*Checkpoint*-Inhibitoren *ex ante* zu identifizieren (vgl. hierzu bei Domingo et al. 2018; Schrock et al. 2019).

Nach dem erfolgreichen «*Proof of Concept*» gehört es zu den grossen Herausforderungen für die Laboratoriumsmedizin, die Translation der Methode in die qualitätsgesicherte Alltagsversorgung ins Werk zu setzen (vgl. Nikolaev et al. 2018; Godsey et al. 2020; Andersson et al. 2021; Bourbon et al. 2021; siehe auch Abschn. 5.7.2, «Translation»).

5.5 Entwicklungspotenziale ausserhalb der Onkologie

Die Innovationsdynamik und das Zukunftspotenzial der Laboratoriumsmedizin wird in der stürmischen Entwicklung der Krebsmedizin und auf molekulare Zielstrukturen und immunologische Mechanismen zielende neue Therapieansätze besonders augenfällig, aber sie ist keinesfalls auf diesen Bereich beschränkt.

5.5.1 Nichtübertragbare Krankheiten

5.5.1.1 Morbus Alzheimer

Aus den neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen ragt die Gruppe der Demenzen, und innerhalb jener die Alzheimer-Erkrankung, mit Blick auf ihre gegenwärtige – und angesichts der demografischen Entwicklung zukünftige – Relevanz heraus. Sie markieren einen der Spitzenplätze auf der Rangliste der Gesundheitsstörungen mit der höchsten Prävalenz, trotz der Altersverteilung einer grossen Krankheitslast (für aktuelle Daten siehe *2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures 2020*) und hohen Kosten, vor allem im Bereich der Pflege (vgl. hierzu u. a. auch bei Wieser et al. 2014).

Solange keine nachhaltig wirksamen Therapien der Alzheimer-Demenz zur Verfügung stehen, muss der klinische und gesundheitsökonomische Nutzen einer frühen Diagnostik angesichts fehlender praktischer Konsequenzen im Nebel des Ungefähren und Hypothetischen bleiben. Dementsprechend kann auch hochentwickelter Diagnostik gemäss der Klassifikation von Fryback und Thornbury (1991) gegenwärtig maximal ein patientenrelevanter oder gesellschaftlicher Nutzen auf dem «Level 3» zugeordnet werden (vgl. Abschn. 3.4.2).

Aktuell wird die Diagnose «Morbus Alzheimer» anhand des klinischen Bildes und der Befunde bildgebender Verfahren bei gleichzeitigem Ausschluss anderer möglicher Ursachen kognitiver Störungen gestellt.

Mit der Erkenntnis, dass es sich um einen über viele Jahre, wenn nicht Jahrzehnte ablaufenden pathogenetischen Prozess handelt, bevor klinische Symptome auftreten, hat sich das wissenschaftliche Interesse den Frühstadien und ihrer Erkennung zugewandt (Braak et al. 2011). Das wird reflektiert vom A/T/N-Klassifikationssystem, das den Fokus auf die Prozesse der abnormen Amyloid- β -Akkumulation und der Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen sowie auf (unspezifische) neurodegenerative Veränderungen legt (Andersen et al. 2021). Entsprechende Biomarker lassen sich frühzeitig im *Liquor cerebrospinalis* nachweisen (vgl. Andersen et al. 2021), dessen Gewinnung eine nicht sehr belastende Lumbalpunktion voraussetzt. Neuere labordiagnostische Ansätze zielen darauf ab, A/T/N-Variablen im peripheren Blut nachzuweisen und damit sowohl bildgebende Verfahren als auch Lumbalpunktionen zu ergänzen und perspektivisch zu ersetzen (Doecke et al. 2020). Aktuelle Forschungsthemen sind die Validität von Markern für neuroinflammatorische Prozesse (Bradburn et al. 2019), synaptische Dysfunktion (Reddy 2017; Villa et al. 2020) und Störungen der Blut-Hirn-Schranke (Bowman et al. 2018). Insgesamt ist es fair zu sagen, dass die Entwicklung der Frühdiagnostik des M. Alzheimer der Entwicklung therapeutischer Optionen weit vorausgeeilt ist.

Auch wenn der Einsatz von Biomarkern in der Routineversorgung daher mangels nachhaltiger therapeutischer Konsequenzen noch keinen grossen Nutzen stiften kann, so trägt er doch schon jetzt durch die Ermöglichung von *Enrichment Designs* in der klinischen F&E zu einer effektiveren und effizienteren Entwicklung neuer Therapeutika bei (vgl. Collins et al. 2017).

5.5.1.2 Rheumatoide Arthritis (RA)

Derzeit ist die Evidenzstärke für die Prädiktion des klinischen Ansprechens und einer Remission noch zu schwach, als dass der Einsatz von Biomarkern für eine auf Patientenebene individualisierte Therapie der RA in der alltäglichen Praxis schon hinreichend begründbar wäre (vgl. Fiehn et al. 2018; Aletaha 2020; für eine Diskussion von Zukunftsperspektiven auch Acosta-Herrera et al. 2019, und, spezifisch die Rolle des HLA-DRB1-Gens adressierend, Wysocki et al. 2020). Aktuelle Forschungsprojekte gehen der Frage nach, ob die Marker p-p38, I κ B α , p-NF κ B und CD86 zur Frühidentifikation von RA-Patienten und als mögliche Zielstruktur von therapeutischen Ansätzen geeignet sind (nach Bader et al. 2019).

Andere Projekte gelten der Verbesserung der verfügbaren Marker. Die Tests auf Anti-CCP-Antikörper befinden sich bereits in der dritten Generation der Weiterentwicklung, mit dem Ziel, die Sensitivität und Spezifität noch weiter zu verbessern (vgl. Ji et al. 2018). Wieder andere Bestrebungen konzentrieren sich auf die Erforschung von weiteren Autoantikörpern gegenüber citrullinierten Antigenen. So scheint das mutierte citrullinierte Vimentin (MCV) Einfluss auf den periartikulären Knochenschwund bei RA Patienten auszuüben und zudem bei der frühen RA eine höhere Sensitivität bei gleicher Spezifität gegenüber dem anti-CCP aufzuweisen (Engdahl et al. 2017). Die Korrelation von Antikörperreaktivität und Krankheitsaktivität sowie struktureller artikulärer Progression scheint für die Anti-MCV-Antikörper enger zu sein als für die Anti-CCP-Antikörper (vgl. Mathsson et al. 2008).

5.5.1.3 Akuter Myokardinfarkt

Aktuelle Bestrebungen zielen vor allem darauf ab, sogenannte *Point-of-Care*- (PoC-) Tests zur Messung von hs-cTn weiterzuentwickeln und zugleich einen noch genaueren (vor allem spezifischeren) Marker als das Troponin zu finden. So arbeiten Forscherteams aus der Schweiz mit neuartigen Tests wie dem PoC-hs-cTnI-TriageTrue (Boeddinghaus et al. 2020) und (prognostischen) Markern wie beispielsweise MRP8/14 oder ST2 (vgl. Übersichten hierzu finden sich unter anderem bei Biaggi et al. 2019; Walz et al. 2019). Das Verbesserungspotenzial, das neue PoC-Tests versprechen, illustrieren erst unlängst im März 2020 publizierte Zwischenergebnisse der multizentrischen *Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation*- (APACE-) Studie (Boeddinghaus et al. 2020). Sie belegen eine hohe diagnostische Genauigkeit («*Accuracy*») des untersuchten POC-hs-cTnI-TriageTrue-Tests, die in einem Kollektiv von 1261 Patienten (aus Notfallaufnahmen mit klinischem Verdacht auf NSTEMI) derjenigen der besten validierten Labortests mindestens ebenbürtig war. Anschlussuntersuchungen werden die Übertragbarkeit dieser vielversprechenden Daten auf andere *Settings* und Patientenpopulationen prüfen müssen.

Aber auch das Potenzial der verfügbaren hs-cTn-Tests ist mit ihrer Anwendung in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms (ACS; siehe Abschn. 4.4) längst nicht ausgeschöpft. Denn erhöhte Werte von hs-cTn-I und hs-cTn-T sind unabhängige Prädiktoren

erhöhter Sterblichkeit in der Normalbevölkerung und besonders in Risikogruppen wie beispielsweise Patienten mit koronarer Herzkrankheit, nach einem bereits stattgehabten Myokardinfarkt oder anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (vgl. Jansen et al. 2019; Lippi et al. 2019). Gesundheitsökonomische Modellierungen bieten erste Hinweise darauf, dass sogar ein bevölkerungsweites Screening kosteneffektiv, unter bestimmten Bedingungen bei Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse sogar kostensenkend sein könnte (Jülicher und Varounis 2021).

5.5.2 Übertragbare Krankheiten

5.5.2.1 Sepsis

Eine Sepsis ist immer ein medizinischer Notfall; schnelle Diagnose und Therapiebeginn innert einer Stunde sind prognostisch ausschlaggebend. Die Geschwindigkeit der klassischen kulturellen Erregerdiagnostik ist jedoch durch die Teilungsraten der Mikroorganismen biologisch limitiert, weshalb die Ergebnisse kulturbasierter Verfahren nicht rechtzeitig zur Verfügung stehen, um die initiale «empirische» Antibiotikatherapie zu beeinflussen.

Zwar ist die mikrobiologische Diagnostik eindeutig nutzenstiftend für eine spezifische Antibiotikatherapie nach Erregeridentifizierung und Resistenztestung, und darüber hinaus auch als Informationsquelle für die «empirische» Therapie, aber eben immer noch zu langsam – trotz kontinuierlicher technologischer und apparativer Verbesserungen.

Die derzeit verfügbaren Methoden (Abb. 5.6) brauchen eine optimale Integration in diagnostische Abläufe, um ihr Nutzenpotenzial voll zu entfalten. Die zunehmend komplexen und sehr aufwendigen Multiplex- und Breitband-PCR-basierten molekularen Methoden sind vielversprechend, aber besonders bei universellen Ansätzen kontaminationsgefährdet und bedürfen insbesondere zur Resistenzprüfung komplementärer phänotypischer Methoden (vgl. Frei 2021; Idelevich et al. 2018).

Das von der WHO gesetzte Idealziel eines diagnostischen Tests ist jedenfalls noch nicht vollständig realisiert. Dieses Profil sollte umfassen

- (1) schnelle Identifikation der Erreger (Bakterien, Viren, Parasiten, Pilze),
- (2) hohe Sensitivität und Spezifität zur Steuerung der antimikrobiellen Therapie, einschliesslich Vermeidung von Übermedikation und Resistenzentwicklung,
- (3) einfach zu gewinnendes und zu verarbeitendes Testmaterial,
- (4) simultane Identifikation zahlreicher Pathogene,
- (5) Erkennung von Antibiotika-Resistenzen,
- (6) einfache Anwendung
und
- (7) niedrige Kosten (WHO 2020a) beziehungsweise Kosteneffektivität.

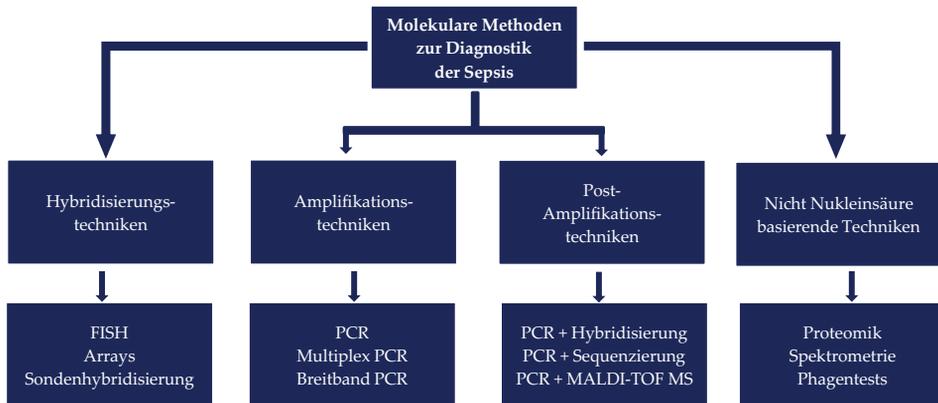


Abb. 5.6 Molekulare Diagnostik bei Sepsis. Quellen: Liesenfeld et al. (2014), Venkatesh et al. (2010), vgl. auch Idelevich et al. (2018). FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; MALDI-TOF MS, *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight Mass Spectrometry*; PCR, *Polymerase Chain Reaction*. Molekulare Methoden zur Diagnostik der Sepsis: *Amplifikationstechniken*: Nukleinsäureamplifikationstests wie PCR beschleunigen den Erregernachweis und erreichen für schwierig oder nicht kultivierbare Erreger eine höhere Sensitivität und Spezifität, wobei sie abhängig sind von der Auswahl der Zielstrukturen, der Primer- und Sondenkomposition und den PCR-/Microarray-Reaktionsbedingungen; *Hybridisierungstechniken*: Durch Methoden der Hybridisierung wie FISH können gesuchte Erbinformationen (DNA-Sequenzen) der beispielsweise zu diagnostizierenden Erreger spezifisch und schnell entdeckt werden; *Nicht Nukleinsäure-basierte Techniken*: Alternative Methoden zu den heute sehr viel häufiger verwendeten Nukleinsäure-basierten Techniken (insbesondere der PCR-Methode), die als weniger schnell und zudem (bei bestimmten Erregern) als weniger spezifisch gelten; *Post-Amplifikationstechniken*: PCR in Kombination mit/plus insbesondere MALDI-TOF MS sind sehr schnell (einige Minuten) und kostengünstig bei einer zugleich hohen Spezifität der einzelnen Analysen

5.5.2.2 Andere Infektionskrankheiten

Die derzeit meist PCR- bzw. zunehmend Multiplex-PCR-basierten molekular diagnostischen Techniken haben sich in der Infektiologie generell als sowohl schnellste als auch – mit Ausnahme der langsameren Kulturtechniken – sensitivste Methodik für den direkten Nachweis pathogener Mikroorganismen und Viren einen festen Platz erobert. Sie sind dann von besonderem Wert,

- wenn – wie im Fall akuter Blutstrominfektionen und der Sepsis – das Zeitfenster für die Einleitung einer kausalen antimikrobiellen Therapie sehr klein ist;
- wenn die Krankheitserreger schwierig, nur sehr langsam oder gar nicht kultivierbar sind;
- wenn in der akuten Phase einer infektiösen Erkrankung noch keine Antikörper nachweisbar sind;

- wenn Patienten nur eine geringe bzw. keine Antikörperantwort zeigen können wegen einer Immunsuppression (zum Beispiel im Rahmen einer HIV-Infektion, einer Organtransplantation oder einer malignen Erkrankung);
- wenn der Erfolg einer Therapie kontrolliert werden muss (zum Beispiel zur Dokumentation einer *Sustained Viral Response* bei Hepatitiden; siehe dort, Abschn. 4.6.1 bis 4.6.6);
- wenn nach Resistenz- oder Virulenzgenen gesucht wird, was jedoch relevante posttranslationale und epigenetische Proteinmodifikationen nicht aufzudecken vermag (siehe zum Beispiel Kessler 2014; Munson 2017; Dicks und Stout 2019; Islam und Iqbal 2020; u. v. a. m.).

5.6 Nutzen und Kosten/Nutzen-Verhältnis der «Präzisionsmedizin»

Die klinische Effektivität, der Nutzen und erst recht die Kosteneffektivität und, noch weiter gefasst, das Kosten/Nutzen-Verhältnis beziehungsweise die «Effizienz» der neueren labormedizinischen Entwicklungen kann noch nicht abschliessend beurteilt werden; vielfach stehen die Methoden auch gerade erst an der Schwelle zur Routinetauglichkeit und noch vor ihrer Anwendung in der Breite der Versorgung. Insoweit besteht hier das typische Dilemma, einen angemessenen Umgang mit der unvermeidbaren Unsicherheit in den frühen Phasen eines Technologielebenszyklus finden zu müssen; prägnant popularisiert in dem bekannten Diktum des Gesundheitsökonomen Martin Buxton von der *Brunel University* in London (1987): «*It's always too early [to evaluate] until, unfortunately, it's suddenly too late ...*»³

Die wichtige Frage nach dem Verhältnis von Kosten und Nutzen der skizzierten technologischen Entwicklungen erweist sich bei näherer Betrachtung als ausserordentlich vielschichtig. Zwar haben sich die im Abschnitt «Hauptergebnisse» diskutierten diagnostischen Tests unter dem Aspekt ihrer Wirtschaftlichkeit durchweg sehr positiv dargestellt. Dieser ermutigende Befund ist jedoch gegenwartsbezogen und betrifft in der Vergangenheit entwickelte Techniken; er lässt sich nicht voraussetzungslos in die Zukunft extrapolieren.

³Hierin liegt zugleich der Hauptgrund, weshalb einige Methoden, die den wissenschaftlich führenden Experten ihres jeweiligen Fachgebiets sehr vertraut erscheinen werden, vorliegend aus Sicht der Versorgungsrealität wie auch einer damit korrespondierenden gesamtgesellschaftlichen *Public Health*- und gesundheitsökonomischen Perspektive – in Abgrenzung zu bereits etablierten Technologien – unter dem Rubrum «Entwicklungspotenziale» zusammengefasst werden müssen.

So sind Besorgnisse über die Kostenfolgen der «Präzisionsmedizin» weit verbreitet (vgl. hierzu u. a. bei Geruso et al. 2018; Nocera 2014; SMA Schweiz 2018), drastisch zum Beispiel Thomas Ferkol und Paul Quinton (2015) in einem Editorial: «*Clinicians are increasingly incensed by the shocking cost of precision medicine.*»

Auch wenn der Fokus der medialen und politischen Aufmerksamkeit auf den Preisen von zielgerichteten Krebsmedikamenten und neuen Therapien gegen seltene Erkrankungen liegt, wird damit in letzter Konsequenz doch die gesamte Vision der Präzisionsmedizin aus ökonomisch begründeter Besorgnis auf den Prüfstand gestellt (vgl. zum Beispiel EPFL IGRC 2018; Bundesärztekammer 2020).

5.6.1 Angewandte Gesundheitsökonomie

In den *Proceedings* eines Workshops des U.S.-amerikanischen *Institute of Medicine* (IoM 2013) findet sich dazu die Feststellung, «*the best result is when outcomes improve and costs go down. The worst is when outcomes become worse and costs increase. Most (precision medicine) interventions in healthcare result in higher costs with improved outcomes*».

In der Welt der Gesundheitsökonomie wird dieses Diktum meistens übersetzt in die Frage, wieviel mehr die Bürger für einen bestimmten Gesundheitsgewinn («*Outcome*») zu zahlen bereit seien. Der Gesundheitsgewinn wird dann häufig operationalisiert als die Zahl der mittels einer Massnahme statistisch gewonnenen qualitätsadjustierten Lebensjahre («*Quality-Adjusted Life Years*», QALYs; zum Konzept der QALYs, vgl. im Kap. 3 den Abschn. 3.2.3) im Vergleich zu einem therapeutischen Standard. Die Kosten werden in der Praxis ganz überwiegend aus der Perspektive eines Kostenträgers bestimmt (zum Kostenbegriff der Gesundheitsökonomien, vgl. auch im Kap. 3 den Abschn. 3.4.3).

So kann dann berechnet werden, wieviel zusätzliche Franken benötigt werden, um einen bestimmten zusätzlichen Gesundheitsgewinn zu erzielen. Ein zentrales Mass dafür ist die inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relation («*Incremental Cost Effectiveness Ratio*», ICER; siehe Abb. 5.7 und 5.8). Dieser Quotient kann erweitert werden, um als derivative Masse *Net Health Benefits* («*NHBs*») und *Net Monetary Benefits* («*NMBs*») zu bestimmen oder Unsicherheit in ICER-Konfidenzintervallen und *Cost Effectiveness Acceptability Curves* («*CEACs*») auszudrücken.

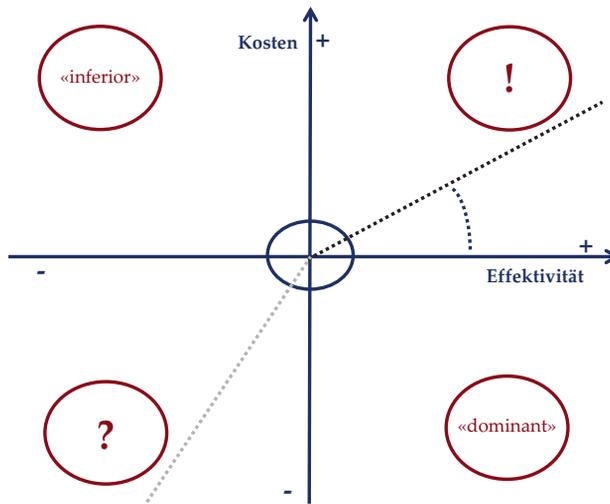
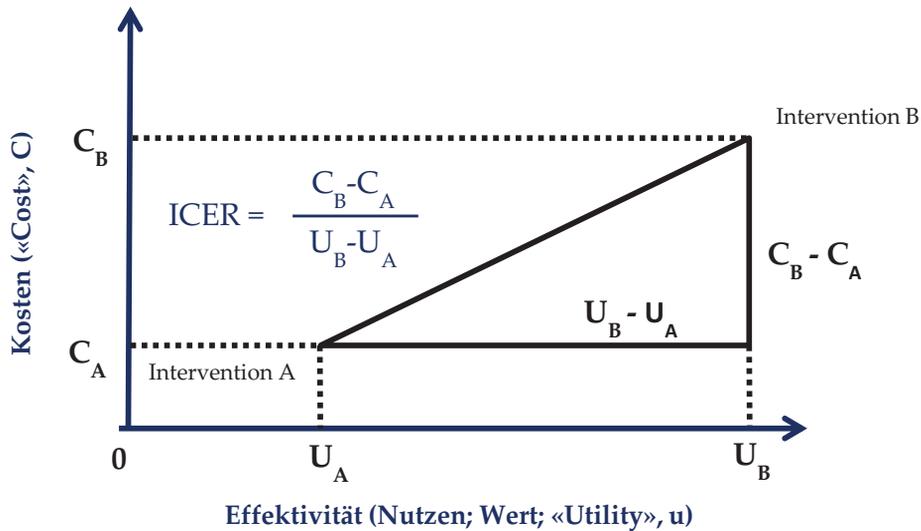


Abb. 5.7 Angewandte Gesundheitsökonomie: Logik der Kosteneffektivität. (1) Kosten-Effektivitäts-Diagramm. Gegenüber dem Komparator im Zentrum kann eine neue medizinische Intervention oder «Technologie» mehr kosten und weniger wirksam sein – sie gilt dann als «inferior»; weniger kosten und wirksamer (also «dominant») sein, oder weniger kosten und weniger effektiv sein (selten) oder mehr kosten und effektiver (häufig bei neuen Techniken) sein. Im letztgenannten Fall kommt es auf das Verhältnis von Mehrkosten zu Mehrnutzen an (siehe Abb. 5.8). Lehrbuchmässige Darstellung beispielsweise nach Black (1990), Gold (1996), Schlander (2005, 2009), Drummond et al. (2015)

Die zitierte Überlegung des *Institute of Medicine* (IoM 2013) reflektiert die konventionelle Logik der Kosteneffektivität (Abb. 5.7 und 5.8), besteht durch ihre Plausibilität und entspricht der heute weit verbreiteten Evaluationspraxis der angewandten Gesundheitsökonomie. Sie hat in international sehr unterschiedlichem Umfang Eingang gefunden in die Sphäre der «*Health Technology Assessments*» (HTAs), für die beansprucht wird, in einem multidisziplinären Prozess «die medizinischen, sozialen, ökonomischen und ethischen Implikationen des Einsatzes von medizinischen Verfahren und Produkten systematisch, transparent und verlässlich (,robust‘) zu evaluieren» (Schlander et al. 2011).

Für eine nähere Betrachtung der Evaluationskriterien und ihre Implikationen erscheint es sinnvoll, einerseits zwischen einer akademischen Sichtweise und ihrer politischen Umsetzung in der regulatorischen Praxis, sowie andererseits zwischen den beiden wesentlichen Komponenten von HTAs, der Bewertung der (klinischen) Effektivität und der Wirtschaftlichkeit («Effizienz»; «*Value for Money*») zu differenzieren.



ICER: Inkrementales Kosteneffektivitätsverhältnis

Abb. 5.8 Angewandte Gesundheitsökonomie: Logik der Kosteneffektivität. (2) Inkrementale Kosten-Effektivitäts-Relation («*Incremental Cost Effectiveness Ratio*», ICER). Lehrbuchmäßige Darstellung beispielsweise nach Black (1990), Gold (1996), Schlander (2005, 2009), Drummond et al. (2015)

5.6.2 Bewertung des klinischen Nutzens

Die akademische Perspektive der Nutzenbewertung ist einerseits geprägt von den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EBM) und andererseits den Besonderheiten von diagnostischen Verfahren.

Erstere berücksichtigen die Relevanz der beeinflussten *Outcomes* und die beobachtete Effektgröße. Der «Grad des Vertrauens» in die beobachteten Effekte reflektiert die Wahrscheinlichkeit, dass zukünftige Forschung die beobachteten Effekte bestätigen wird und leitet sich aus dem Niveau und der Qualität (besonders hinsichtlich möglicher Verzerrungspotenziale oder Inkonsistenzen) der vorliegenden Evidenz ab, mit randomisierten klinischen Studien an der Spitze der Hierarchie, gefolgt von prospektiven Kohortenstudien, retrospektiven Studien, Fallstudien, und Expertenmeinungen am unteren Ende der Skala:

- I. a. Evidenz durch Meta-Analysen von mehreren randomisierten, kontrollierten Studien,
 - b. Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie;
- II. a. Evidenz aufgrund von mindestens einer nicht randomisierten kontrollierten Studie,
 - b. Evidenz aufgrund von mindestens einer quasi-experimentellen Studie;

- III. Evidenz aufgrund nicht-experimenteller deskriptiver Studien, wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien;
- IV. Evidenz aufgrund von Expertenmeinungen bzw. klinischer Erfahrung (vgl. Schlander et al. 2012; siehe hierzu auch Guyatt et al. 2011).

Für die Berücksichtigung der Besonderheiten diagnostischer Verfahren können in Anlehnung an den in der vorliegenden Arbeit angewendeten klassischen Vorschlag von Dennis G. Fryback und John R. Thornbury (1991) als instrumentelle Variablen die technische Qualität und Validität (Reliabilität, Machbarkeit, Trennschärfe; «Level 1»), die diagnostische Validität (Sensitivität, Spezifität, Diagnosegenauigkeit, prädiktiver Wert; «Level 2»), der diagnostische *Impact* (Auswirkungen von Testbefunden auf die Diagnosefindung; «Level 3»), der therapeutische *Impact* (Einfluss von Testbefunden auf Therapieentscheide; «Level 4») hinzugefügt werden. «Level 5» (Wirksamkeit)/patientenbezogener Nutzen) bezieht sich dann schon auf patientenrelevante Outcomes, während erst «Level 6» nach Fryback/Thornbury («Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht») ökonomische Messgrößen (Kosten/Nutzen-Relation, idealerweise aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive) adressiert.

5.6.3 Regulatorischer Kontext

Im regulatorischen Kontext haben sowohl in den USA als auch in Europa die formalen Kriterien eine erhebliche Verschärfung erfahren (vgl. dazu auch den Abschn. 2.4 zum «Regulatorischen Umfeld» als Ausgangssituation). Mit Blick auf die Situation in der Schweiz ergibt sich das nachfolgende skizzierte Bild.

Die Anwendung labormedizinischer Massnahmen unterliegt grundsätzlich hohen Anforderungen, welche bei der Evaluation respektive Validierung von Labortests oder diagnostischer Methoden zu beachten sind. Primär zu nennen sind hierbei die technische Qualität oder analytische Validität sowie die diagnostische Validität (siehe hierzu Guyatt et al. 1986; The Lewin Group 2009; Van den Bruel et al. 2007; vgl. auch den Abschn. 1.1, sowie Köbberling 1991; Saah und Hoover 1997).

Einen zentralen Bestandteil der Labormedizin stellt die Qualitätssicherung dar, worunter sowohl die analytische als auch diagnostische Qualität labormedizinischer Leistungen fallen. Laboratorien haben im medizinischen Bereich eine Vorreiterrolle betreffend der kontinuierlichen Qualitätsverbesserung eingenommen, wie die Vielzahl standardisierter Messverfahren und Prozesse, Kalibratoren sowie Kontrollmechanismen zeigt.

Wesentliche Grundlagen für die Qualitätssicherung in der Schweiz finden sich sowohl auf gesetzlicher als auch organischer Ebene wieder, sowie in Form von Richtlinien in den Laboratorien. Das BAG sieht in den Vorbemerkungen der Eidgenössischen Analysenliste (vgl. BAG Analysenliste 2021) die Einhaltung von Qualitätsvorgaben vor, wovon in der Folge die Erstattung der Leistungen durch die OKP abhängt. Bereits im Juli 1994 haben zudem die auf der Ebene des Bundes zuständigen Partnerorganisationen (darunter die

FAMH und FMH) einen Grundvertrag in Kraft gesetzt und führen gemäss des zugrundeliegenden Qualitätskonzepts die notwendigen Qualitätssicherungsmassnahmen durch. Als vertraglich eingesetztes Organ ist die Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor (QUALAB) für die Umsetzung verantwortlich (QUALAB 2020). Die Richtlinien für die interne Qualitätskontrolle in medizinischen Laboratorien wurden durch die QUALAB eingeführt. Eine interne wie auch die externe Qualitätskontrolle mit einem einheitlich hohen Qualitätsstandard stellt dabei einen integralen Bestandteil der Kriterien für das Betreiben eines medizinischen Labors (KBMAL) dar (SULM 2016).

Da labormedizinische Massnahmen für die Diagnosestellung, Therapieeinleitung und Überwachung von Patienten unverzichtbar sind, stellen sowohl ihre Objektivität als auch ihre Transparenz wesentliche Voraussetzungen dar, die das Vertrauen der Ärzteschaft in eine qualitätsgesicherte Labordiagnostik begründet. Vor diesem Hintergrund sind die zugrundeliegenden Regulationen auf nationaler sowie europäischer Ebene von erheblicher Bedeutung für die Labormedizin in der Schweiz.

5.6.3.1 Regulation in der Schweiz

In der Schweiz sind die labormedizinischen Leistungen im KVG unter Artikel 52 reguliert, worunter alle Analysen und Arzneimittel, Mittel und Gegenstände fallen. Unter Berücksichtigung der Grundsätze nach den Artikeln 32 Absatz 1 (Voraussetzungen: «WZW» der durch die OKP zu erstattenden Leistungen) und 43 Absatz 6 (Grundsatz: hohe Qualität und zweckmässige gesundheitliche Versorgung zu möglichst günstigen Kosten) ist unter Absatz 1 die Liste mit Analysen und den zugehörigen Tarifen benannt (vgl. KVG 2020). Die Analysenliste (AL) enthält diejenigen Analysen, deren Kosten von der OKP übernommen werden (vgl. BAG Analysenliste 2021). Nach Artikel 52 Absatz 3 des KVG enthält die Analysenliste folglich auch die höchsten zu verrechnenden Tarife, Preise und Vergütungsansätze für sämtliche Analysen und (Labor-) Leistungen. Darüber hinaus benennt der Schweizer Bundesrat die im Praxislabor von Ärzten vorgenommenen Analysen, für die der Tarif nach den Artikeln 46 (Tarifvertrag) und 48 (Tarifverträge mit Ärzteverbänden) des KVG festgesetzt werden kann (vgl. KVG 2020).

5.6.3.2 Regulation in Europa

Aktuelle Verordnungen über Medizinprodukte («*Regulation on Medical Devices*», MDR) und In-vitro-Diagnostika («*Regulation on In-Vitro Diagnostic Medical Devices*», IVDR) bestehen ausschliesslich auf europäischer Ebene (vgl. Swissmedic 2019). Während die von der Schweiz übernommenen Verträge des Systems der Konformitätsbewertung beziehungsweise Zertifizierung (sogenannte «CE-Zertifizierung») der Europäischen Union (MDR/EU 2017/745) vorliegend nicht näher diskutiert werden sollen, folgt nachstehend eine vorläufige Einordnung und Beschreibung der neuen EU-Verordnung zu In-vitro-Diagnostika (IVDR/EU 2017/746).

EU-Verordnung «*In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)/(EU) 2017/746*». Die neue Verordnung zu IVD (*In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)*, (EU) 2017/746) ist am 5. Mai 2017 im EU-Amtsblatt bekannt gemacht worden und am 25. Mai 2017 offiziell in

Kraft getreten (vgl. EUR-Lex 2017). Sie ersetzt die aktuelle EU-Richtlinie für IVD (98/79/EG). Die nationalen Übergangsfristen enden etwa fünf Jahre nach der Veröffentlichung zum 26. Mai 2022 (vgl. Abb. 5.9). Die Hersteller von derzeit auf dem Markt zugelassenen IVD müssen die Einhaltung der IVDR für ihre Produkte innerhalb dieser Übergangsfrist sicherstellen (TÜV SÜD 2017).

Definition der «In-vitro-Diagnostika (IVD)». Laut der aktuellen IVDR bezeichnet ein IVD ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System – einzeln oder in Verbindung miteinander – vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschliesslich Blut- und Gewebespenden, bestimmt ist. Das Medizinprodukt dient primär dazu, Informationen zu einem oder mehreren der folgenden Punkte zu liefern: a) physiologische oder pathologische Prozesse oder Zustände; b) kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen; c) Prädisposition für bestimmten gesundheitlichen Zustand oder bestimmte Krankheit; d) Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei potenziellen Empfängern; e) voraussichtliche Wirkung einer Behandlung oder Reaktionen darauf; und f) Festlegung oder Überwachung therapeutischer Massnahmen (Datenquelle: EUR-Lex 2017).

Wichtige Veränderungen im Rahmen der neuen IVDR. Zur Verbesserung von Gesundheit und Sicherheit, beziehungsweise zur Gewährleistung von Transparenz und Rückverfolgbarkeit in Bezug auf IVD, unterscheidet sich die IVDR in wichtigen Punkten von der vorherigen EU-Rechtlinie für IVD, so zum Beispiel in der Beaufsichtigung der sogenannten «Benannten Stellen», der Risikoklassifizierung, den Konformitätsbewer-

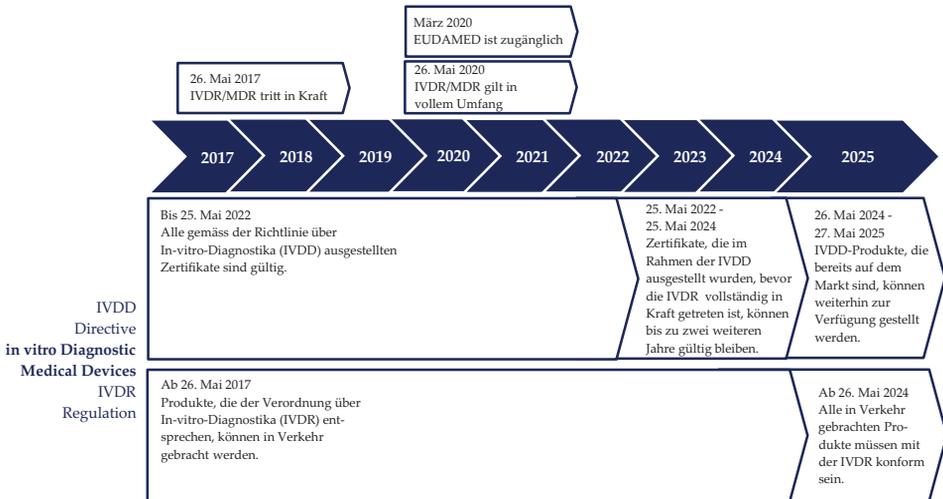


Abb. 5.9 Implementierung der neuen IVDR-Richtlinie in Europa. Grafik adaptiert nach *European Commission: «Transition Timelines from the Directives to the Regulations: Medical Devices and in vitro Medical Devices»* und *Valla et al.: «Companion Diagnostics: State of the Art and New Regulations»*. In *Biomarker Insights*, 2021 (16): 1–14

tungsverfahren, den Leistungsbewertungen und -studien sowie der Vigilanz und Marktüberwachung (Datenquelle: EUR-Lex 2017):

- **Neue Klassifizierung von Produkten:** Eine der wichtigsten Neuerungen der IVDR betrifft die Risikoklassifizierung der IVD-Produkte. Die Produkte werden unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung und der damit verbundenen Risiken in die Klassen A, B, C und D eingestuft, wobei die Klasse A den geringsten Risikograd, die Klasse D den höchsten Risikograd darstellt (vgl. hierzu EUR-Lex 2017; TÜV SÜD 2017).
- **Stärkung der Rolle der «Benannten Stellen»:** Es wird geschätzt, dass mit der neuen Risikoklassifizierung etwa 80 bis 85 % der Produkte von In-vitro-Diagnostikunternehmen eine sogenannte «Benannte Stelle» für die Markteinführung benötigen (Dagher et al. 2019). Im Rahmen der bisherigen EU-Richtlinie für In-vitro-Diagnostika (98/79/EG) galt dies für weniger als 15 % der Produkte (TÜV SÜD 2017). Mit Ausnahme der IVD der Klasse A ist die Mitwirkung einer «Benannten Stelle» für die Konformitätsbewertung verpflichtend. Gleichzeitig gelten signifikant strengere Anforderungen für die Überwachung der «Benannten Stellen». Die «Benannten Stellen» müssen ein hohes Mass an Zuverlässigkeit sowie technischer und wissenschaftlicher Sachkenntnis in den betreffenden Bereichen nachweisen (Datenquelle: EUR-Lex 2017).
- **UDI-System («Unique Device Identification System») und EUDAMED (European Databank on Medical Devices):** Ein System zur eindeutigen Produktkennung, das «UDI-System», soll die Rückverfolgbarkeit für alle in Verkehr gebrachten Produkte (mit Ausnahme von Produkten für Leistungsstudien) gewährleisten. Ein wichtiger Schritt bei der Verwirklichung der Ziele der IVDR ist die Einrichtung der europäischen Datenbank für Medizinprodukte, «EUDAMED». In EUDAMED werden alle auf dem Markt befindlichen Produkte eingetragen und Informationen von Produkten sowie die Konformitätsbewertung, Benannte Stellen, Bescheinigungen, Leistungsstudien, Vigilanz und Marktüberwachung gesammelt (Datenquelle: EUR-Lex 2017).

5.6.3.3 Auswirkungen der «In Vitro Diagnostics Regulation» (IVDR)

Gemäss der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) werden in der Labormedizin zwei Gruppen von Diagnostika eingesetzt: kommerziell verfügbare In-vitro-Diagnostika und eigenentwickelte Tests (*Laboratory Developed Tests*, LDTs), welche die FDA wie folgt definiert: «LDT ist ein IVD, der in einem einzigen Labor entwickelt, hergestellt und angewendet wird». Im europäischen Raum werden von Gesundheitseinrichtungen eigens hergestellte LDTs häufig als «*Inhouse-Tests*» bezeichnet. Laut der IVDR sollen Gesundheitseinrichtungen über die Möglichkeit verfügen, Produkte hausintern herzustellen, zu verändern und zu verwenden. Sie sollen in der Lage sein, auf die spezifischen Bedürfnisse von Patientenzielgruppen eingehen zu können, die auf dem indizierten Leistungsniveau nicht durch ein gleichartiges auf dem Markt verfügbares Produkt befriedigt werden können.

Gemäss der neuen IVDR gilt es hinsichtlich der Anforderungen zu unterscheiden, ob es sich um kommerzielle IVD oder LDT handelt (vgl. hierzu unter folgenden Datenquellen:

Bundesärztekammer 2014; DAkKS 2016; DIN 2012). Die kommerziellen IVD müssen die EU-Verordnungen (IVDR) erfüllen, da diese zu den Medizinprodukten zählen. Die LDT müssen gemäss Artikel 5 der IVDR die folgenden regulatorischen Anforderungen erfüllen (Datenquelle: EUR-Lex 2017):

- a. Die Produkte werden nicht an eine andere rechtlich eigenständige Einrichtung abgegeben und nicht im industriellen Massstab hergestellt.
- b. Die Herstellung und die Verwendung der Produkte erfolgen im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme.
- c. Das Labor der Gesundheitseinrichtung entspricht der Norm ISO 15189 oder gegebenenfalls nationalen Vorschriften einschliesslich nationaler Akkreditierungsvorschriften.
- d. Die Gesundheitseinrichtung liefert in ihrer Dokumentation eine Begründung dafür, dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht beziehungsweise nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt befriedigt werden können.
- e. Die Gesundheitseinrichtung stellt der für sie zuständigen Behörde auf Ersuchen Informationen über die Verwendung der betreffenden Produkte zur Verfügung, die auch eine Begründung für deren Herstellung, Änderung und Verwendung beinhalten.
- f. Die Gesundheitseinrichtung verfasst eine Erklärung, die sie öffentlich zugänglich macht und die unter anderem enthält, dass die Produkte die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllen.
- g. Für Produkte, die in die Klasse D eingestuft werden, erstellt die Gesundheitseinrichtung Unterlagen, die ein Verständnis der Herstellungsstätte, des Herstellungsverfahrens, der Auslegung und der Leistungsdaten der Produkte einschliesslich ihrer Zweckbestimmung ermöglichen und die hinreichend detailliert sind, damit sich die zuständige Behörde vergewissern kann, dass die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäss Verordnung erfüllt sind.
- h. Die Gesundheitseinrichtung begutachtet die Erfahrungen, die aus der klinischen Verwendung der Produkte gewonnen wurden, und ergreift alle erforderlichen Korrekturmassnahmen.

Technische Dokumentation und klinische Bewertungen: Die technische Dokumentation und die klinischen Bewertungen werden im Rahmen der neuen IVDR umfangreicher und detaillierter gestaltet (vgl. TÜV SÜD 2017). Die Hersteller werden verpflichtet, die technische Dokumentation für ihre Produkte zu erstellen und diese Dokumentation auf dem neusten Stand zu halten. Diese technische Dokumentation ermöglicht die Konformitätsbewertung des Produktes auf Grundlage der Anforderungen der IVDR. Die klinische Bewertung wird in einem Bericht dokumentiert, der Informationen über die wissenschaftliche Validität, die Analyseleistung, die klinische Leistung und eine Zusammenfassung enthält (Datenquelle: EUR-Lex 2017).

5.6.4 Implikationen

Die stark steigenden regulatorischen Anforderungen an die Zulassung und die kontinuierliche Dokumentation von *in vitro*-Diagnostika sind eine grosse Herausforderung für die Laboratoriumsmedizin. Sie wird besonders augenfällig am Beispiel der *Companion Diagnostics*, die in Europa regelmässig der zweithöchsten Risikoklasse C (in den USA analog der Klasse III) zugeordnet werden. Die Umsetzung der neuen EU-Richtlinie ist ein komplexer und keineswegs abgeschlossener Prozess. Die *European Medicines Agency* (EMA) arbeitet noch am optimalen Zusammenspiel aller beteiligten Stakeholder und ihrer Koordination. Es ist in jedem Fall davon auszugehen, dass Biomarker in klinischen Studien validiert sein müssen – gegenwärtig fehlt oft noch der künftig erwartete Nachweis der direkten Relation zwischen Biomarker und klinischen *Outcomes* (Califf 2018). Gleichwohl wird die neue Risikoklassifikation dazu führen, dass 80 bis 90 % aller *In vitro*-Diagnostika eine Hochstufung mit der Notwendigkeit der Involvierung «Benannter Stellen» («*Notified Bodies*»), von speziellen Qualitätsmanagementsystemen und von dementsprechend revidierten Technischen Dokumentationen erfahren werden (Valla et al. 2021).

Die Komplexität der Thematik wird illustriert durch die Herausforderungen, mit denen sich die *Food and Drug Administration* (FDA) konfrontiert sah bei dem eigentlich naheliegenden Vorschlag, die vorgesehenen Kategorien der (unverzichtbaren) *Companion Diagnostics* und der (informativen, aber nicht zwingend einzusetzenden) *Complementary Diagnostics* durch eine dritte Gruppe von «*Class Companion Diagnostics*» zu ergänzen (die nicht über den Einsatz eines spezifischen Therapeutikums, sondern über den Nutzen einer ganzen therapeutischen Klasse von Wirkstoffen mit gleichem Wirkmechanismus informieren sollen; vgl. FDA 2020). Am Beispiel der EGFR-Mutations-Tests und der assoziierten Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mit den in den USA zugelassenen Wirkstoffen Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib oder Dacomitinib entwickelte die FDA «*Nonbinding Recommendations*» für deren Zulassung in Kombination mit der ganzen Wirkstoffgruppe, welche als Kriterien benennen (1) die Definition einer «Gruppe» von Medikamenten unter Berücksichtigung von Wirkmechanismus, genauer Indikation und geeigneter Patientenpopulationen, (2) mögliche Interaktionen, (3) ein Minimum an Wirkstoff-übergreifenden klinischen Daten, (4) analytische Validität im Zusammenspiel mit anderen relevanten Biomarkern, (5) Wirkstoffübergreifende klinische Validität der *Cut-Off*-Punkte. Nicht einfacher verhält es sich mit der Umsetzung der künftigen regulatorischen Anforderungen an *Laboratory Developed Tests* (LDTs) und deren Weiterentwicklungen, an NGS-basierte Multi-Gen-Plattform-Panels oder an Tests an Zellmaterial oder an zirkulierender DNA aus Flüssigbiopsien («*Liquid Biopsies*»; vgl. FDA 2020).

5.6.5 Praxis-orientierte Lösungsansätze

Die stürmische wissenschaftliche Entwicklung in Kombination mit neuen regulatorischen Vorgaben stellt die Laboratoriumsmedizin einschliesslich der Diagnostika-Hersteller nicht nur in der Schweiz vor grosse Herausforderungen. Es bedarf hinreichender Kompetenz und Kapazität, um an der Weiterentwicklung der regulatorischen Standards konstruktiv mitzuwirken (vgl. EFPIA/MTE 2020). Hier wird es unter anderem darum gehen müssen, bestehende Ziel- und Interessenskonflikte aufzulösen, zum Beispiel durch eine aktive Beteiligung an der sachgerechten Definition der sinnvollerweise erwartbaren klinischen Evidenz im Rahmen von Zulassungsverfahren, aber auch von HTA-Evaluationen.

Dazu kann auf einen pragmatischen Vorschlag rekurriert werden, der von Schweizer *Stakeholdern* im Zuge des Projekts «SwissHTA-Konsensus» im Jahr 2012 breit abgestützt wurde (Schlander et al. 2013). Mit dem Ziel, eine flexible, kontextangepasste Anwendung der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin zu ermöglichen, differenzierte «SwissHTA» zwischen einem (abstrakten) bestmöglichen Evidenzniveau, dem in einem gegebenen Kontext realistisch erwartbaren Evidenzniveau, und dem besten im konkreten Bewertungsfall (nur) verfügbaren Evidenzniveau («*best available evidence*»):

1. Bestmögliches Evidenzniveau:

Abstrakt bestmögliches Evidenzniveau, der Hierarchie nach den allgemein akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin folgend (vgl. Kategorien I bis IV, siehe oben).

2. Bestmögliches im gegebenen Kontext erwartbares Evidenzniveau:

Referenzniveau für die Bestimmung von Evidenzlücken und Forschungsbedarf (vgl. Abb. 5.10), zugleich

Referenzniveau für die Festlegung von Downgrades aufgrund zu geringen Vertrauens in die Robustheit der beobachteten Effekte;

Kontextbeispiele:

- a. prinzipielle Limitation: klinische Indikation, in der aus ethischen oder methodischen Gründen keine randomisierten Doppelblindstudien möglich sind; im Rahmen der Präzisionsmedizin kann das in günstigen Fällen auf Interventionen zutreffen, die eine so überragende Effektivität aufweisen, dass schon historische Vergleichsgruppen eindeutige Aussagen ermöglichen;
- b. tradierte Entwicklungsstandards, die nicht abrupt veränderbar sind: Art der evaluierten Technologien: Ermöglichung einer differenzierten Vorgehensweise für neue versus Bestandstechnologien, Arzneimittel, Mittel, Gegenstände, Analysen und Medizinprodukte;
- c. zeitabhängige Limitation: prinzipiell (un)mögliche Verfügbarkeit von Daten zu Langzeitendpunkten wie beispielsweise Mortalität in frühen Phasen eines Technologielebenszyklus.

3. Bestes verfügbares Evidenzniveau:

Datengrundlage für die Durchführung von *Health Technology Assessments*, zugleich Bezugspunkt für die Bestimmung von Evidenzlücken und Forschungsbedarf (Abb. 5.10).

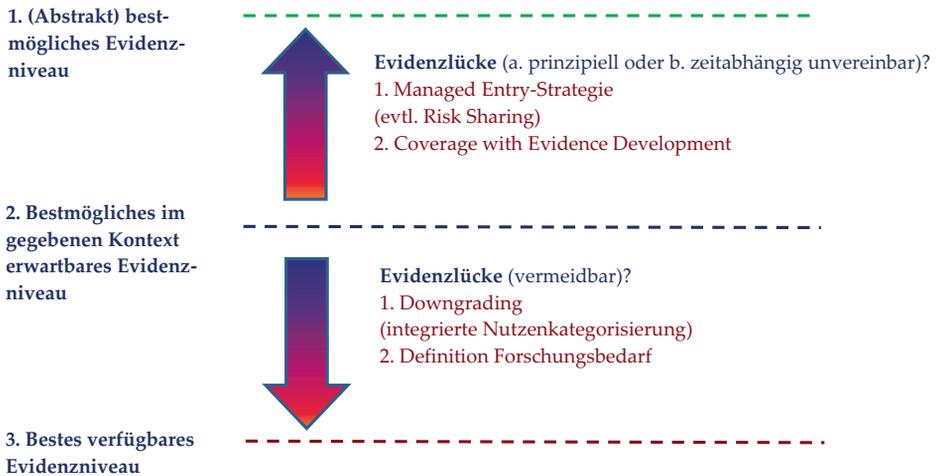


Abb. 5.10 Orientierung am bestmöglichen Evidenzniveau. in einem gegebenen Kontext statt Orientierung an einem abstrakten Maximum oder nur an der verfügbaren Evidenz. Eigene Darstellung in enger Anlehnung an den Schweizer Multi-Stakeholder-Konsensus «SwissHTA». (Siehe Schlander et al. 2012)

5.6.6 Mögliche Konsequenzen

Wenn das abstrakt bestmögliche Evidenzniveau nicht aus prinzipiellen Gründen (vgl. Kontextbeispiel a., oben, für mögliche unvermeidbare Umstände) verfehlt wurde, sondern Kontextfaktoren wie zum Beispiel eine frühe Phase im Technologielebenszyklus oder die Art der Intervention (beispielsweise Besonderheiten der Indikation oder der Technologie) das Erreichen des bestmöglichen Evidenzniveaus noch nicht ermöglichten, dann kommen als Entscheidungsansatz unter unvermeidbarer Unsicherheit «*Managed Entry*»-Strategien infrage (zum Beispiel «*Coverage with Evidence Development*»- oder auch «*Risk Sharing*»-Modelle).

Wenn aber das bestmögliche im gegebenen Kontext erwartbare Evidenzniveau unterschritten wurde, so resultiert aus diesem Umstand notwendig eine Herabstufung (ein «*Downgrading*») im Ranking der Evidenzstärke.

Es liegt dann in der Verantwortung der für die Evaluation zuständigen Stellen (Zulassungsbehörden und HTA-Agenturen), das im Rahmen einer klinischen Nutzenbewertung in einem gegebenen Kontext als *Benchmark* erwartete Evidenzniveau zu operationalisieren. Eine proaktive Beteiligung der *Stakeholder* – einschliesslich Spitzenvertretern der Laboratoriumsmedizin – dürfte für die Entwicklung sachgerechter Lösungen unerlässlich sein; im Erfolgsfalle könnte auf diesem Weg ein Ansatz realisiert werden, der sowohl den Besonderheiten der Evaluation diagnostischer Tests wie auch den innovativen neuen F&E-Studienkonzepten der Präzisionsmedizin gerecht wird, ohne die begründeten Belange und bewährten Standards der evidenzbasierten Medizin zu vernachlässigen.

Das bedingt eine grundsätzliche Offenheit für innovative adaptive Studiendesigns. Die sich hieraus ergebenden Fragestellungen, einschliesslich des sachgerechten Umgangs mit den oft kleineren Fallzahlen im Zuge der Stratifizierung (manchmal als «*Orphanisierung*» apostrophiert) sind aktuell intensiv bearbeitete und teils kontrovers diskutierte Themen (vgl. hierzu bei Anonymus 2021; Mueller et al. 2019; Nabhan et al. 2018; Ferkol und Quinton 2015; Gottwald und Huster 2013). Als wenig sachdienlich, weil Anlass zu Skepsis bietend, haben sich manche Vorschläge erwiesen, patientenrelevante *Outcomes* durch Surrogatparameter mit zweifelhaftem prädiktiven Wert zu ersetzen (vgl. Aitken et al. 2021; Chen et al. 2020; Pasalic et al. 2020). Das zeigt, dass sich die Durchsetzung neuer, effizienterer F&E-Strategien noch in einem sehr frühen Stadium befindet. Im Zuge ihrer Umsetzung werden offene Fragen beantwortet müssen (vgl. hierzu bei DuBois et al. 2021; Hey et al. 2020; Faulkner et al. 2020; Blackstone 2019; Kogan et al. 2018), die von methodischen, darunter biostatistischen Aspekten bis hin zu Werturteilen reichen, welche Balance zwischen Evidenzstärke und frühem Zugang zu vielversprechenden Therapien, zwischen Fehlern 1. und 2. Art (Alpha- und Beta-Risiken), oder auch welches Risiko unerkannt gebliebener seltener, aber schwerer unerwünschter Nebenwirkungen in einem bestimmten Kontext als akzeptabel gelten soll.

Ein Alpha-Fehler (oder Fehler 1. Art; auch «falsch-positiver» Entscheid) liegt immer dann vor, wenn eine neue Technologie aufgrund von Studienergebnissen akzeptiert wird, obwohl sie in Wirklichkeit ihre Ziele nicht erreicht. Im Fall einzelner klinischer Studien wird für den primären Endpunkt meist eine Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit von weniger als fünf Prozent erwartet und dann als statistisch «signifikant» bezeichnet; Irrtumswahrscheinlichkeiten $<1\%$ gelten als statistisch «sehr signifikant». Ein Beta-Fehler liegt demgegenüber dann vor, wenn eine neue Technologie aufgrund eines nicht signifikanten Prüfergebnisses zurückgewiesen wird, obwohl sie in Wirklichkeit ihre Ziele erreicht. Grössere Fallzahlen und grössere Effektstärken verringern das statistische Risiko 1. und 2. Art; eine alternative, effizientere Strategie bieten die beschriebenen präzisionsmedizinischen Ansätze, beispielsweise von prädiktiven Biomarkern abhängige Studiendesigns mit Stratifikation oder *Enrichment* von geeigneten Patientengruppen.

5.6.7 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Konventionelle gesundheitsökonomische Kosten/Nutzen-Analysen beruhen in ihrem Kern auf der Bestimmung von inkrementalen Kosteneffektivitäts-Relationen («*Incremental Cost Effectiveness Ratios*», ICERs). Als zentrales Effektivitäts-Kriterium gelten qualitäts-adjustierte Lebensjahre («*Quality-Adjusted Life Years*», QALYs), welche – risikogewichtet und anhand individueller Präferenzen bewertet – Lebensqualität und Lebenserwartung in einem Mass integrieren und damit – so definierte – Gesundheitsgewinne indikations-übergreifend vergleichbar machen.

Diese «**Logik der Kosteneffektivität**» hat seit den frühen 1990er-Jahren – beginnend in Australien und Kanada – vorwiegend in angelsächsisch geprägten und nordeuropäischen Ländern Eingang gefunden in die systematische Evaluation medizinischer Massnahmen im Rahmen von *Health Technology Assessments* (HTAs), die zumindest anfangs ganz überwiegend neuen Medikamenten galten, denen in zunehmendem Umfang aber auch Labordiagnostika unterzogen werden. Vor einer unkritischen Übernahme dieser Methodik sind einige Besonderheiten zu berücksichtigen und hinsichtlich ihrer Konsequenzen abzuwägen.

5.6.7.1 Methodische Herausforderungen

Labordiagnostische Massnahmen schnitten zwar bisher in den ihnen geltenden, insgesamt aber noch seltenen formalen gesundheitsökonomischen Analysen in der Mehrzahl der Fälle gut oder sehr gut ab (vgl. dazu auch den Abschn. 4.1, «HTAs von Diagnostika»). Wenn man bereit ist, vom möglichen Nutzen des «Wissens um des Wissens willen», also dem Wert ausschliesslich prognostischer Information ohne direkte Konsequenzen für das klinische Management zu abstrahieren (vgl. Asch et al. 1990), dann gilt für die Diagnostik, dass sie ihren Nutzen erst im Zusammenspiel mit ihren Auswirkungen, zum Beispiel Folgeinterventionen wie gezielten Massnahmen der Sekundär- oder Tertiärprävention oder konkreten Therapieentscheiden (und deren Konsequenzen) entfaltet. Die Bestimmung des direkten Wertbeitrags der einzelnen Komponenten von komplexen medizinischen Strategien («*Therapeutic Pathways*») ist schwierig und manchmal fast unmöglich. Schon die frühen Erfahrungen mit dem *Diagnostics Assessment Program* von NICE in England bewiesen, dass eine Analyse der Kosteneffektivität mit der Notwendigkeit von Modellierungen unter Zusammenführung von Daten unterschiedlicher Quellen und Güte mit Annahmen und in der Folge mit grosser Unsicherheit verbunden sein kann (Datenquelle: Byron et al. 2014). Die Probleme potenzieren sich, wenn (Tests auf) Biomarker evaluiert werden sollen, die in *Basket Trials* bei heterogenen Populationen benutzt wurden (Nosrati und Nikfar 2021; Renfro und Sargent 2017). Ein Vorschlag, den damit verknüpften Herausforderungen mindestens teilweise zu begegnen, besteht in der Entwicklung und Adaptation generischer Kosteneffektivitätsmodelle (Snyder et al. 2018).

5.6.7.2 «Effizienz»

Effizienz ist *per definitionem* immer ein sekundäres oder instrumentelles Ziel. Das betrifft weniger Fragen der «technischen Effizienz» (die den optimalen Einsatz nur eines Produktionsfaktors betreffen) als solche der «produktiven Effizienz» (die zusätzlich die optimale Kombination mehrerer Faktoren betreffen) und vor allem der «allokativen Effizienz» (vgl. Schlander 2003, 2009; Reinhardt 1992, 1998). Die Prämisse der «Logik der Kosteneffektivität», es sei die (formal einzige) primäre Aufgabe der OKP, die «produzierte» Gesundheit unabhängig von der Verteilung des gewonnenen Gesundheitsnutzens zu maximieren, entspricht einem auf reine Gesundheitseffekte reduzierten quasi-utilitaristischen Kalkül und ist normativ problematisch und deskriptiv unzutreffend (vgl. Richardson und Schlander 2019; Dolan et al. 2005; Schlander 2005). Das Ziel der Effizienz befindet sich evident in einem Spannungsverhältnis mit den anerkannten sozialpolitischen Zielsetzungen des Schweizer Gesundheitssystems (vgl. zum Beispiel SAMW 2014, 2019; Marty 2016).

Die **Bundesverfassung** (BV) der Schweizerischen Eidgenossenschaft steht in der Rechtstradition Rechte- oder Prinzipien-basierter Ansätze, die von der Personalität, Integrität und Autonomie des Individuums ausgehen. Entsprechend wird das Schweizer Gesundheitsrecht in erheblichem Mass vom Solidaritätsgedanken geprägt. So haben sich Bund und Kantone gemäss Art. 41 Abs. 1 lit. b BV dafür einzusetzen, dass «jede Person die für ihre Gesundheit notwendige Pflege erhält» und dass jede Person gegen die wirtschaftlichen Folgen unter anderem von Alter, Invalidität, Krankheit und Unfall gesichert ist (Art. 41 Abs. 2 BV). Mit dem Krankenversicherungsgesetz von 1996 (KVG, dort in Artikel 32 Absatz 1 Satz 1) wird vorgegeben, dass die von der OKP zu finanzierenden Leistungen [...] wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein müssen. Die Grundlagen der OKP einschliesslich der sogenannten «WZW-Kriterien» implizieren einen verantwortungsvollen Umgang mit Ressourcen; sie sind jedoch nicht kongruent mit einer ausschliesslichen Orientierung an einem Effizienzziel, die in Widerspruch zum Solidaritätsprinzip geraten müsste (vgl. dazu Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, SAMW 2014, 2019; siehe darüber hinaus auch Daniels 1985).

5.6.7.3 Schwellenwerte für Kosteneffektivität

Ohne ein eindeutiges *Benchmark* für die maximale Zahlungsbereitschaft für definierte Gesundheitsgewinne fehlt der «Logik der Kosteneffektivität» der entscheidende Bewertungsmassstab. Die Existenz einheitlicher Schwellenwerte ist logisch jedoch direkt abhängig vom (empirisch falsifizierten, siehe oben) Konstrukt des Ziels einer einfachen Maximierung von Gesundheitsgewinnen, unabhängig davon, wem sie unter welchen Umständen zugutekommen. Diese Annahme begegnet zahlreichen Problemen, darunter exemplarisch

1. **Schweregrad** einer Gesundheitsstörung. Es ist sehr gut belegt, dass Bürger der medizinischen Versorgung einer schweren oder akut bedrohlichen Krankheit eine überproportional höhere Priorität einräumen würden als einer weniger schweren Gesundheitsstörung, selbst wenn diese Priorisierung mit Effizienzverlusten verbunden sein sollte (siehe zum Beispiel Nord und Johansen 2014; Shah 2009).
2. **Seltenheit** einer Gesundheitsstörung. Das zentrale Effizienzmass der «Logik der Kosteneffektivität», die inkrementale Kosteneffektivität-Relation («*Incremental Cost Effectiveness Ratio*», ICER) kann aufgrund ihrer Konstruktion einen möglichen Einfluss der Seltenheit (oder der Kostenfolgen bzw. des sog. «*Budget Impact*») einer Intervention nicht abbilden, weil sich die Grösse der Patientenpopulation sowohl im Zähler als auch im Nenner des «ICER»-Quotienten befindet und deshalb herauskürzt (Schlander et al. 2014). Es ist jedoch belegt, dass die Mehrzahl der Schweizer Bürger eine «soziale Präferenz» dafür zum Ausdruck bringen, Patienten mit seltenen und (auch) deshalb teuren Erkrankungen nicht aus ökonomischen Gründen zurückzulassen, selbst wenn (auch) diese Priorisierung mit Effizienzverlusten verbunden sein sollte (siehe Schlander et al. 2018; vgl. dazu auch Nord 1999; Nord et al. 1995).
3. **Empirische Begründbarkeit** eines Schwellenwerts. Auch *innerhalb* der ökonomischen Logik lässt sich ein Schwellenwert nicht empirisch begründen. Je nach angewandeter Methode zeigt sich der in ökonomischen Studien gefundene Wert des Schattenpreises beziehungsweise der Zahlungsbereitschaft für ein («statistisches») Lebensjahr extrem variabel, mit einer Bandbreite von 13.000 GBP/QALY in einer angebotsorientierten englischen Analyse (Claxton et al. 2015) bis mehreren Hunderttausend Euro in den meisten europäischen Studien und einem Extremwert von mehr als zwei Millionen Euro in einer ebenfalls britischen *Revealed Preferences*-Studie (Sandy und Elliott 1995) – bei einem Median in den europäischen Studien um 160.000 € oder dem Fünffachen des Bruttoinlandsprodukt pro Kopf (Schlander et al. 2017; in nordamerikanischen Studien sogar über 270.000 EUR oder das Siebenfache des Bruttoinlandsprodukts pro Kopf; vgl. Schlander et al. 2018). Für die *de facto* von internationalen HTA-Agenturen angewendeten Schwellenwerte für die maximal akzeptierten Kosten je gewonnenem (meist «qualitätsadjustierten») Lebensjahr, die sich in einem Bereich von 20.000–30.000 GBP (in England; vgl. NICE 2013) bis zum Dreifachen des BIP/Kopf (Empfehlung der WHO; Marseille et al. 2015) bewegen, gibt es mithin trotz jahrzehntelanger Forschung keine belastbare wissenschaftliche Basis (vgl. Schlander et al. 2017, 2018).

5.6.7.4 Statische Analyse

Herkömmliche Kosten/Nutzen-Analysen (und ebenso Kosteneffektivitäts-Analysen als ihre in der angewandten Gesundheitsökonomie dominante Variante) ermitteln die Bedingungen für eine «statische Effizienz», also die optimale Allokation eines in Grösse und Zusammensetzung als konstant angenommenen Ressourcenpools, während sich in der Realität nicht nur relative Preise, sondern auch verfügbare Technologien in ständigen Anpassungs- und Veränderungsprozessen befinden. Daraus folgt, dass sich die erfasste «Effi-

zienz» von Technologien regelmässig im Zeitverlauf ändert, mithin es sich bei ermittelten Kosten/Nutzen-Relationen immer nur um eine Momentaufnahme handelt (Drummond et al. 2015; Schlander 2003).

Typische Änderungen im Zeitverlauf ergeben sich während des Lebenszyklus von Technologien, deren Akquisitionskosten fast immer stark sinken, einerseits aufgrund von Skalen- und Verbundeffekten («*economies of scale*» und «*economies of scope*») und Erfahrungskurveneffekten («*learning curve effects*»), andererseits aus Gründen des sich im Zeitverlauf durch den Markteintritt neuer Wettbewerber intensivierenden kompetitiven Umfelds (Taylor und Taylor 2021; vgl. dazu auch Meffert et al. 2012; Olbrich und Battenfeld 2007; Schäppi et al. 2005).

5.6.7.5 «Dynamische Effizienz»

«Dynamische Effizienz» muss von Veränderungen der statischen Effizienz im Zeitverlauf unterschieden werden; sie erfasst demgegenüber den Aufwand bzw. die Leichtigkeit von Veränderungen, also die Flexibilität, Anpassungen vorzunehmen; sie ist umso besser, je geringer Umstellungskosten ausfallen. Sie ist daher ein Mass für die Innovations- und Anpassungsfähigkeit eines Systems. Statische und dynamische Effizienz können nicht gleichzeitig optimiert werden; als Folge von Eingriffen mit dem Ziel der Steigerung «statischer Effizienz» können im Gegenteil Innovationsbehinderungen entstehen. Deshalb gilt es grundsätzlich, unnötige Überregulierung und Bürokratisierung zu vermeiden. Die Organisationstheorie kennt in Analogie hierzu die Unterscheidung zwischen Effizienz 1. Ordnung und (Innovations- und Anpassungs-) Effizienz 2. Ordnung (vgl. Sarta et al. 2021; Daft 2007).

Unsicherheit und Risiko liegen in der Natur von Innovationsprozessen. Aus diesem Grund ist es prinzipiell nicht möglich, zum gegenwärtigen Zeitpunkt die dynamische Effizienz der labordiagnostisch angetriebenen Entwicklung hin zu einer «Präzisionsmedizin» *ex ante* zu beziffern. Starke Anhaltspunkte für eine attraktive Rendite (Cutler 2020; Kasztura et al. 2019) sollten ermutigen, den Weg mit Optimismus zu beschreiten, mit regulatorischen Innovationen wie geeigneten *Value Frameworks* und transparenten Erwartungen an die Evidenz für Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit («WZW») zu begleiten und eine proaktive Rolle anzustreben, um an den Fortschritten bestmöglich zu partizipieren (vgl. Faulkner et al. 2020; Hey et al. 2020; Garrison und Towse 2019; Ginsburg und Phillips 2018; Love-Koh et al. 2018; Marshall et al. 2017).

Die Entwicklung der Kosten für die Genomsequenzierung (vgl. Bonetta 2010; Schwarze et al. 2018, 2020; Gordon et al. 2020; Brazil 2021), aber auch für komplexe therapeutische Prozesse wie immunologische CAR-T-Zelltherapien (vgl. Ran et al. 2020; Schlander et al. 2020) stützen die Erwartung, dass im Zuge von Standardisierung, Skalen- und Verbundeffekten und zunehmender Anwendungserfahrung die Kosten sinken und damit auch die die statische Effizienz mit Fortschreiten der Technologielebenszyklen zunehmen wird. Schon jetzt zeichnen die Ergebnisse vorliegender Kosteneffektivitätsanalysen, wenn auch noch vorläufig und lückenhaft, ein insgesamt optimistisch stimmendes positives Bild (Cutler 2020; Kasztura et al. 2019).

5.6.7.6 Zwischenfazit

Allen Limitationen der Datenlage zum Trotz stützen die vorliegenden Informationen die Erwartung, dass die von labormedizinischen und diagnostischen Innovationen geprägte und weiterhin von ihnen abhängige Entwicklung hin zu einer «Präzisionsmedizin» nicht «nur» aus einer klinischen, patientenbezogenen Perspektive, sondern auch aus gesellschaftlicher und ökonomischer Sicht ausserordentlich vielversprechend ist und deshalb ein förderndes regulatorisches Umfeld verdient.

5.7 Herausforderungen und Erwartungen an die Laboratoriumsmedizin in der Schweiz

Mit dieser Prämisse lassen sich Erwartungen an die Schweizer Laboratoriumsmedizin formulieren hinsichtlich ihrer aktiven Rolle in Forschung & Entwicklung (F&E) und der Generierung von Innovationen, ihrer massgeblichen Beteiligung an der Translation wissenschaftlicher Fortschritte in eine auch zukünftig qualitativ hervorragende medizinische Versorgung der Schweizer Bevölkerung, einschliesslich ihrer Krisenfestigkeit («*Crisis and Pandemic Preparedness*»), ihrer Übernahme einer führenden Funktion bei der Implementierung effizienter Strukturen und Prozesse im Rahmen der digitalen Transformation des Schweizer Gesundheitswesens und einer engen konstruktiven Kooperation mit Ärzten und medizinischem Personal im Kontext der Prä- und Postanalytik. Im Einzelnen:

5.7.1 Krisenfestigkeit des Gesundheitssystems («*Crisis and Pandemic Preparedness*»)

Die COVID-19-Pandemie hat überdeutlich sichtbar gemacht, welche kritische Rolle der Labormedizin für die Funktionsfähigkeit des Gesundheitssystems zukommt. Ohne Labor Diagnostik wären weder epidemiologische *Surveillance* noch Bekämpfung der Verbreitung, ebenso wenig wie individuelle Diagnose und Überwachung der Therapie einer Infektion denkbar. Im Sinne der notwendigen Anpassungseffizienz («2. Ordnung») stellt die Fähigkeit zu schneller Reaktion auf krisenhafte Herausforderungen das komplementäre Gegenstück zu proaktiver Beteiligung an Projekten der internationalen Spitzenforschung und damit Teilhabe am aktuellen Wissens- und Technologiestand dar.

Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Arbeit am vorliegenden Text im ersten Quartal 2022 war die von dem erstmals in Wuhan Ende 2019 bei Menschen nachgewiesenen Corona-Virus SARS-CoV-2 ausgelöste Pandemie nicht überwunden; es hat sich eingebürgert, von «Wellen» zu sprechen, und es bestanden Hinweise auf das Bestehen einer weiteren «Welle» verursacht durch eine zu diesem Zeitpunkt neu aufgetretene, «Omikron» genannte Variante des Virus.

Parallel zur dramatischen Entwicklung des Pandemiegeschehens seit Februar 2020 ist die wissenschaftliche Literatur zum Thema Corona-Virus 2019 und COVID-19-

Erkrankungen geradezu explodiert. Es erschien daher als ein nahezu aussichtsloses Unterfangen, im Rahmen der vorliegenden, thematisch anders fokussierten und breit angelegten Arbeit den aktuellen Stand des Pandemiegeschehens mit Gewinn für die Leser zu verarbeiten.

Stattdessen sollen zwei Aspekte eher grundsätzlicher Art beleuchtet werden, nämlich zum einen einige schon jetzt offenkundige Lehren für eine künftig bessere Vorbereitung auf krisenhafte Herausforderungen des Gesundheitssystems (im Sinne einer «*Crisis and Pandemic Preparedness*»), zum anderen (in einem separaten Abschn. 4.7) die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen verfügbaren Testmethoden, ihr sinnvoller Einsatz und ihre Interpretation.

Zu den kritischen Aufgaben in der Situation einer Pandemie, die nicht ohne eine leistungsfähige Laboratoriumsmedizin erfüllt werden können, gehören in Anlehnung an eine Gemeinsame Erklärung von 20 international führenden Wissenschaftsakademien von Juli 2021 (*S20 Academies Joint Statement 2021*) insbesondere

- die Schaffung der wissenschaftlichen und logistischen Basis für die Bildung von internationalen, nationalen und regionalen Netzwerken für eine Überwachung (*Surveillance*) von Krankheitsausbrüchen, die auf gemeinsam vereinbarten Kriterien basiert, um ein gehäuftes Auftreten von Krankheits- und Todesfällen frühzeitig erkennen und schnell auf mögliche Pandemieausbrüche reagieren können und um im Pandemiefall über skalierbare Infrastrukturen zu verfügen;
- verlässliche Plattformen für die Sammlung und den weltweiten Austausch detaillierter Daten, unter anderem zur Erregergenomik;
- eine verstärkte epidemiologische Überwachung von übertragbaren Krankheiten und von bakteriellen and viralen Infektionen im Kontext weltweit zunehmender Resistenzentwicklungen;
- die Schaffung und Bereithaltung von Technologie- und Fertigungskapazitäten für eine dezentrale Herstellung und Auslieferung von Diagnostika (und Medikamenten, Impfstoffen, Ausrüstungen und Materialien des medizinischen Bedarfs, einschliesslich ihrer hinreichenden Bevorratung);
- zeitlich gestraffte Zulassungs- und Evaluationsprozesse, um den Zugang zu neuen Technologien nicht unnötig zu behindern;
- enge internationale Kooperation in der Verfolgung von *Public Health*-Zielen.

Der bisherige Verlauf der COVID-19-Pandemie und ihr Management deckte nahezu flächendeckend, wenn auch in international, national und regional bzw. kantonal unterschiedlichen Ausprägungen, ein bis dahin unerwartetes Mass staatlicher und bürokratischer Dysfunktionalität auf (vgl. dazu schon früh Horton 2020).

Die bisher in der Pandemie-Bekämpfung erzielten Erfolge wären nicht denkbar gewesen ohne bürgerschaftliches Verantwortungsbewusstsein – nicht zuletzt der im Gesundheitswesen Beschäftigten – und nicht ohne die vor allem (wenn auch nicht ausschliesslich) im privaten Sektor beheimatete Innovationskraft und Initiative, besonders sichtbar bei der

schnellen Entwicklung und Bereitstellung von Diagnostika, Impfstoffen und absehbar von wirksamen Medikamenten.

Es liegt nahe, auch aus diesen Beobachtungen angemessene Schlussfolgerungen für die Weiterentwicklung der regulatorischen Rahmenbedingungen im Gesundheitswesen im Allgemeinen und in der Labormedizin im Besonderen zu ziehen.

5.7.2 Translation in die medizinische Alltagsversorgung

Die Herausforderungen hinsichtlich Innovationsfähigkeit, Anpassungsfähigkeit und Flexibilität, Einbindung in internationale Netzwerke, Qualitätssicherung und den Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die klinische Praxis mit dem Ziel einer wirksamen, zweckmässigen und wirtschaftlichen medizinischen Alltagsversorgung aller Schweizer sind gross. Sie betreffen keinesfalls nur die Spitzenzentren und -vertreter der Laboratoriumsmedizin, sondern darüber hinaus das Fach in seiner gesamten Breite. Die Aufgabe der «Translation» neuer Technologien, also ihren Transfer und ihre Nutzbarmachung in der Alltagsversorgung, kann nur in Kooperation bewältigt werden (vgl. Abb. 5.5).

Wachsende Teile der Labormedizin haben sich von kleinen Instituten, die mit grossen Probenvolumina arbeiten, hin zu hochtechnologisch geprägten wissenschaftlichen Einrichtungen gewandelt, in denen mit Mikro- oder sogar nur Nanoliter umfassenden Materialmengen und komplexen molekulargenetischen oder flowzytometrischen Verfahren routinemässig hochsensitive Analysen durchgeführt werden. (Umgekehrt kann eine hohe Sensitivität auch dadurch erzielt werden, dass grosse Probenmengen eingesetzt werden und die Zielmoleküle aufkonzentriert werden.) Beispiele sind neben noch vor wenigen Jahre für unmöglich gehaltene nachweisbare Messungen von Troponin mittels hochsensitiver Assays sogar bei Gesunden (vgl. die Abschn. 4.4.3 und Abschn. 5.5.1.3, «Zukunftspotenziale»), die Bestimmung zirkulierender Tumorzellen (CTCs) oder Tumor-DNA (ctDNA) zum Monitoring des Therapieansprechens oder Nachweis einer «*complete deep response*» durch Ausschluss von minimalen Tumorresiduen bei hämatologischen Malignomen oder soliden Tumoren (vgl. Soh und Wallace 2019; Taga et al. 2016; Tarazona et al. 2019; u. a. m.; vgl. Amstutz et al. 2017; Amstutz 2018 und den Abschn. 5.3 und 5.4, «Zukunftspotenziale»).

Dabei ist die Einführung von *Liquid Biopsies* (vgl. Abschn. 5.4.2) als standardisierte Technik alles andere als trivial. So erfordern die sehr kleinen Probenmengen, in denen zirkulierende Tumor-DNA nur einen kleinen Bruchteil ausmacht, den Einsatz von Hochdurchsatzscreening als bestgeeignete Methode, molekulare Veränderungen in Tumoren breit zu detektieren, und stellen spezielle Ansprüche an Probenaufbereitung, bioinformatische Datenanalyse und PCR-basierte Amplifikation. Die kleinen Mengen an Tumor-DNA müssen mittels geeigneter Markierungsverfahren (durch Einsatz sogenannter molekularer Identifikatoren, MIDs) zuverlässig von PCR-Artefakten und Sequenzierfehlern differenziert werden, damit die analytische Genauigkeit der Methode sichergestellt ist. Die Sensi-

tivität kann durch Algorithmen verbessert werden, die typische Sequenzierartefakte aus den Daten herausfiltern und damit das «Grundrauschen» vermindern (Newman et al. 2016).

Ähnliche Herausforderungen für die Analytik bietet die Isolierung zirkulierender Tumorzellen (CTCs). Nach Trennung der grösseren Tumorzellen und Leukozyten von den kleineren Erythrozyten müssen erstere voneinander separiert werden, wofür semiautomatische Systeme zur Verfügung stehen, die epitheliale Zelladhäsionsmoleküle erkennen oder – wie CTC-Chips – auf Mikrofluid-Techniken zur Anreicherung von CTC-Zellen beruhen (Heitzer et al. 2013).

Vor diesem Hintergrund wurde im Dezember 2017 auf Initiative von James H. Godsey und Angela Silvestro von den Firmen Illumina (San Diego, CA) und Novartis (Basel, Schweiz, und Cambridge, MA) eine *Analytical Variables Working Group* im Rahmen des «*Blood Profiling Atlas Consortium*» («BloodPAC») ins Leben gerufen (Godsey et al. 2020). Das erklärte Ziel von «BloodPAC» ist die Beschleunigung der Entwicklung und Validierung von *Liquid Biopsy-Assays*, um diese in die medizinische Routineversorgung zu bringen. An der amerikanischen Arbeitsgruppe waren auch Vertreter akademischer Zentren und der *Food and Drug Administration* beteiligt; sie beschrieben elf «generische» Validierungsprotokolle und vier Standardmethoden als Orientierung für eine standardisierte und qualitätsgesicherte Entwicklung von *Assays* – ausdrücklich auch dezentral durch einzelne Laboratorien («*In-House*» oder «*Laboratory-Developed Tests*»).

Es liegt nahe, dass der qualitätsgesicherte *Roll-Out* oder die «Translation» der Methoden von Forschungslaboratorien in die labormedizinischen Institute der klinischen Versorgung erheblicher Anstrengungen bedarf. Das beginnt bereits mit der der eigentlichen Analytik vorausgehenden «präanalytischen» Phase (vgl. dazu nachstehend den allgemeineren Abschn. 5.7.3). Daniel Andersson und Kollegen (2021) vom *Sahlgrenska Center for Cancer Research* in Göteborg (Schweden) identifizierten alleine 45 Studien, die unterschiedliche präanalytische Methoden verglichen, was nach Ansicht der Autoren sowohl die technischen Herausforderungen als auch die Notwendigkeit eines optimierten und standardisierten ganzheitlichen *Workflow* von der Probengewinnung bis zur klinischen Interpretation unterstreicht. Mit der Intention, die präanalytische Phase der ctDNA-Gewinnung spezifisch bei Lymphompatienten zu optimieren, diskutieren Estelle Bourbon et al. (2021) neun für den Analyseerfolg bedeutsame Kriterien. Generell wird der bestgeeignete Ansatz von der jeweiligen Fragestellung beeinflusst sein (Screening, Diagnose, *Staging*, Monitoring; vgl. Godsey et al. 2020; Andersson et al. 2021).

Das erste Translationshindernis auf dem Weg vom (Forschungs-) Labor zum Patienten muss überwunden werden, wenn der Schritt von den biologischen und technischen Grundlagen mit der Identifikation aussichtsreicher Biomarker in die klinische Prüfung und Validierung gemacht werden muss.

Angesichts der steigenden regulatorischen Anforderungen wird hier den Diagnostika-Unternehmen eine immer grössere Bedeutung zukommen, woraus sich Parallelen zur Situation der pharmazeutischen F&E ergeben dürften (vgl. Poste et al. 2012; auch: Van den Bruel et al. 2007; Horvath et al. 2014; Monaghan et al. 2016; u. a. m.), die geprägt werden durch steigenden Investitionsbedarf, tendenziell grössere Risiken und daraus resultierend

die Notwendigkeit eines professionellen F&E-Managements, das strategische Entscheide über den vielversprechendsten Einsatz und die Marktpositionierung neuer Biomarker einschliesst – im Fall von *Companion Diagnostics* gibt es schon jetzt kaum noch eine erfolgversprechende Alternative zu vernetzten Entwicklungsprogrammen von Diagnostikum und Therapeutikum und zu frühzeitiger Interaktion mit den Zulassungsbehörden (vgl. Abb. 5.5).

Die klinische Entwicklung, für die klassisch vier Phasen definiert werden (für neuere Ansätze, vgl. den Abschn. 5.2),

- **Phase I**, erstmalige Untersuchung am Menschen, in der Regel an wenigen freiwilligen (meist) gesunden Probanden mit dem primären Ziel der Prüfung von Verträglichkeit und Anwendungssicherheit;
- **Phase II**, erstmalige Untersuchung an Patienten mit der Zielkrankheit mit dem primären Ziel der Dosisfindung und dem ersten Nachweis «klinischer» Wirksamkeit bei Menschen («*clinical proof of concept*»);
- **Phase III**, grosse kontrollierte Studien zum statistisch abgesicherten Nachweis von Wirksamkeit und Verträglichkeit;
- **Phase IV**, alle Studien, die nach Erteilung einer Marktzulassung für die entsprechende Indikation stattfinden,

impliziert spätestens ab Phase IIb (nach dem «*clinical proof of concept*») oder allenfalls Phase III bereits den Einbezug von klinischen Laboratorien und deren Involvierung in weitere technische Entwicklungsschritte, welche zugleich die Entwicklung des künftigen Qualitätsmanagement und die Vorbereitung der «Technischen Dokumentation» (vgl. den Abschn. 5.6.3) einschliessen. Im Erfolgsfall muss dann mit dem Transfer in die medizinische Versorgung die **zweite klassische Translationshürde** (vgl. Woolf 2008) überwunden werden, was je nach Indikationsgebiet des neuen Diagnostikums den Einbezug von Versorgungslaboratorien und weiteren Anwendern bedingt.

Die Rolle der Klinischen und Versorgungslabors gewinnt an Bedeutung in den darauffolgenden Schritten des *Upscaling*, der standardisierten Anwendung und der Qualitätssicherung, aber auch im Zusammenhang mit der Dissemination neuer Erkenntnisse an die Anwender und der Sicherstellung der Einhaltung der prä- und postanalytischen Voraussetzungen für die Qualität der Durchführung und die Validität der klinischen Interpretation der Tests.

5.7.3 [Neue] Ärztliche Aufgaben in der Labormedizin

Mit der zunehmenden Komplexität labormedizinischer Verfahren werden – unbeschadet der fortschreitenden Automatisierung und Digitalisierung (siehe unten) – die ärztlichen Aufgaben in der Laboratoriumsmedizin absehbar an Gewicht gewinnen. Das betrifft alle drei Phasen gleichermassen, Präanalytik, Analytik und Postanalytik (vgl. Orth et al. 2019).

5.7.3.1 Präanalytik

Nachlässigkeiten in der präanalytischen Phase gelten als Ursache von bis zu drei Vierteln aller fehlerhaften Befunde (zum Beispiel Bonini et al. 2002). Vor diesem Hintergrund gilt muss der Präanalytik, die alle Arbeitsschritte von der Patientenvorbereitung über die Probenentnahme bis hin zur Gewinnung des Analysats im Labor umfasst, grosse Aufmerksamkeit gelten. Neben technischen Aspekten schliesst die Präanalytik auch die Indikationsstellung ein, zu welcher die Feststellung der Notwendigkeit einer Untersuchung gehört. Gerade bei komplexen Biomarker-Analysen kann diese genuin ärztliche Aufgabe kaum hoch genug eingeschätzt werden. Weitere Aufgaben sind die Beratung und Unterstützung bei Probenwahl und -gewinnung, einschliesslich der zugehörigen Materialien und Prozesse, sowie der Transport und gegebenenfalls die Aufbewahrung der Probe (Gressner und Arndt 2019).

5.7.3.2 Analytik

Die ärztlichen Aufgaben im Rahmen des eigentlichen Analyseprozesses werden ebenfalls immer anspruchsvoller. Neben der Verantwortung für die Einhaltung aller Vorschriften und Standards gehören dazu insbesondere die interne Qualitätssicherung, Festsetzung, fortlaufende Aktualisierung und Implementierung von Validierungsregeln (vgl. Orth et al. 2019).

5.7.3.3 Postanalytik

Nach Vorliegen eines labormedizinischen Messergebnisses muss dieses interpretiert werden. Erst nach technischer Überprüfung, analytischer Qualitätssicherung, Plausibilitätskontrolle kann eine pathophysiologische Einordnung und eine differenzialdiagnostische Bewertung des Befundes erfolgen. Das ist in der Regel nur mit weiteren Informationen zum Patienten, seiner Anamnese, Diagnosen und Therapie möglich und bedarf daher der Interaktion mit den behandelnden Kollegen anderer Fachdisziplinen. Diese medizinische Bewertung ist eine genuin ärztliche Tätigkeit (Gressner und Arndt 2019; Orth et al. 2019).

5.7.3.4 Weitergehende Ausdifferenzierung?

Robert Hawkins (2012) geht noch einen Schritt weiter und differenziert fünf Phasen, denen er unter Rekurs auf Plebani (2010) unterschiedlich grosse Anteile an den Fehlerquellen im Testprozess zuordnet:

1. *Prä-prä-analytische Phase (46–68 %)*

Indikationsstellung und Testanforderung; Testsequenz; Probengewinnung; Probenzuordnung und Patientenidentifikation; Probenhandhabung, -volumen, -lagerung und -transport;

2. *Prä-analytische Phase (3–5 %)*

Probenvorbereitung; Logistik; ...; Zentrifugation; ...;

3. *Analytische Phase (7–13 %)*

Apparativ-technisches Versagen; Probenhandhabung und -verwechslungen, defizitäre Qualitätssicherung, ...;

4. *Post-analytische Phase (13–20 %)*

Fehlerhafte Validierung; Reporting-Irrtümer; exzessive *Turn-Around-Zeiten*, verzögerte Mitteilung kritischer Befunde; ...;

5. *Post-post-analytische Phase (25–46 %)*

Verzögerte Reaktion auf eingehende Labordaten; fehlerhafte Interpretation; inadäquates Follow-Up; Unterlassen angezeigter Konsultationen; usw.

Die Definition der fünf Phasen überzeugt angesichts der vorgenommenen – oben auszugsweise zitierten – Abgrenzungen nicht völlig, weshalb auch der (scheinbaren) Exaktheit der prozentualen Angaben nach Auffassung der Autoren mit einem gewissen Mass an gesundem Misstrauen begegnet werden sollte.

5.7.3.5 Erweitertes Aufgabenspektrum

Nichtsdestotrotz illustriert die Kompilation von Plebani (2010) in Übereinstimmung mit einer umfangreichen Literatur zur notwendigen Fehlervermeidung und Qualitätssicherung, wie entscheidend die Integration labormedizinischer Expertise in die prä- und die postanalytische Phase von Labortests ist, soll deren Nutzenpotenzial ausgeschöpft und andererseits Schaden durch Über- und Fehldiagnostik vermieden werden. Hier bieten sich wichtige Ansatzpunkte für Qualitätssicherungsprogramme und Benchmarking, welche explizit die «extraanalytischen» Schritte im Testablauf in den Fokus nehmen (Hawkins 2012; Neogi et al. 2016; Sciacovelli et al. 2017; Plebani 2018; Heher et al. 2018).

Um dieses Ziel fest in der schweizerischen Medizinkultur zu verankern und eine zweckmässige Nutzung der labordiagnostischen Möglichkeiten zu fördern, erscheint eine hinreichend starke Stellung der Fachdisziplin an den sieben Medizinischen Fakultäten und ihre angemessene Repräsentanz in den Curricula der ärztlichen Aus-, Weiter- und Fortbildung unverzichtbar (vgl. hierzu auch Colby et al. 2020).

Mit der zunehmenden Komplexität der labordiagnostischen Verfahren hat sich die feste Einbindung der Laboratoriumsmedizin in prä- und postanalytische klinische Entscheidungsprozesse bewährt. In der Krebsmedizin etwa gehören interdisziplinäre Tumorboards zu den etablierten Qualitätsstandards und sind Bestandteil der Zertifizierung spezialisierter Zentren. Aus Deutschland liegen erste Ergebnisse vor, die nahelegen, dass zertifizierte Tumorzentren trotz höheren Aufwands nicht nur bessere *Outcomes* für die Patienten generieren (Trautmann et al. 2018), sondern sogar wirtschaftlicher – mit geringeren Kosten pro Fall – arbeiten können als nichtzertifizierte Kliniken (Cheng et al. 2021).

5.7.4 Digitale Transformation

Im Rahmen der voranschreitenden Digitalisierung der Gesundheitsversorgung kommt der Labormedizin eine besondere Rolle zu (IKB 2019). Das «Labor 4.0» revolutioniert die Laborwelt von der Probenlogistik bis zum Datenmanagement und ermöglicht neue Ansätze für «personalisierte» Prozesse (analytica 2019). Es ermöglicht Robotiksysteme und Automation, vollständige Digitalisierung, eine flexible modulare Arbeitsumgebung, intelligente Materialien sowie funktionale Oberflächen (Datenquelle: Labvolution 2019).

Ziel von «Labor 4.0» ist es, durch eine kontinuierliche Verfügbarkeit der Daten flexible Zusatzfunktionen bis hin zu überwachten Prüfprozessen zu gewährleisten (analytica 2019). Die Labormedizin hat sich in den zurückliegenden Jahrzehnten sehr rasch fortentwickelt und sich auch strukturell arbeitsteilig aufgestellt, so als diagnostisches Routinelabor, Forschungs- und Entwicklungslabor oder Produktionslabor.

Im Routinelabor können Proben durch Digitalisierung und Automatisierung exakt und jederzeit nachvollziehbar verarbeitet werden. Im Forschungslabor schaffen Digitalisierung und Standardisierung der Prozesse die Grundlage für die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Forschungsgruppen und Forschungseinrichtungen. Im Produktionslabor spielen Effizienz, Prozessoptimierung, Sicherheit und Flexibilität eine grosse Rolle und die Prozessautomation ermöglicht die rasche Anpassung an Marktanforderungen (Datenquelle: Labvolution 2019). Im «Labor 4.0» interagieren Menschen und Maschinen über verschiedenste Kommunikationswege miteinander, so zum Beispiel mit Unterstützung von *Virtual Reality* (Kals 2018).

Die Digitalisierung im Gesundheitswesen wird sich deutlich stärker auf die Labormedizin als auf andere Dienstleistungsbereiche auswirken. So sind digitale Lösungen in der Lage, die Vielzahl der Laboruntersuchungen im Sinne einer «digitalen Integration» bereits in der Indikationsphase, bei der Auswahl von Laboruntersuchungen, bei Empfehlungen zu Diagnosewegen und Nachweisen für Diagnosen zusammenzuführen (Datenquelle: ALM 2018). Daten aus *Smartphone*-Applikationen können Untersucher unterstützen, schneller die richtige Diagnose zu stellen (vgl. hierzu u. a. bei Roche 2019). Die neue IVDR selbst geht auf mobile Plattformen ein, bei denen auch Bildschirmgrößen und die Benutzungsumgebung festzulegen sind (Datenquelle: EUR-Lex 2017).

5.8 Wirtschaftliche Bedeutung

Die Laboratoriumsmedizin in der Schweiz stellt einen hochspezialisierten, technologisch anspruchsvollen Sektor der Schweizer Volkswirtschaft dar. Für die Marktteilnehmer Privatlabore, Spitallabore sowie Hersteller und Händler (also ohne Praxislabore und pathologische Laboratorien) legten die schweizerischen Fachverbände *Foederatio Analyticorum Medicinalium Helveticorum* (FAMH), *Schweizerische Union für Labormedizin* (SULM) und *Schweizerischer Verband der Diagnostikindustrie* (SVDI) im Jahr 2020 eine Branchenstudie vor; der zufolge der so abgegrenzte Sektor 319 Einrichtungen umfasst, die sich auf 65 Hersteller und Händler, 153 Privatlabore (66 Unternehmen) und 101 Spitallabore aufteilen (Reuschling et al. 2020).

Die In-vitro-Diagnostik-Branche in der Schweiz erzielte dieser Erhebung zufolge im Jahr 2018 eine Wertschöpfung (definiert als Umsatz minus Vorleistungen und Abschreibungen) von zwei Milliarden CHF und beschäftigte 14.300 Mitarbeiter (Vollzeitäquivalente), mithin 140.000 CHF pro Mitarbeiter. Die Mehrzahl der Privatlabore, in geringerem Umfang auch die Hersteller und Spitallabore, gaben in dieser Studie an, Investitionen in nicht näher spezifiziertem Umfang in den nächsten beiden Jahren zu planen. Als grösste Herausforderungen gaben die befragten Unternehmen Kostendruck, zunehmende Regulierung und Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von qualifiziertem Personal an.

5.9 Fazit: Zukünftige Rolle der Laboratoriumsmedizin

Die Fortschritte der labormedizinischen Diagnostik haben nicht nur in den vergangenen Jahrzehnten einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten und Gesellschaft generiert, auch und gerade im Verhältnis zu den vergleichsweise moderaten Ausgaben der OKP für die Laboratoriumsmedizin. Mehr noch versprechen die neuen technologischen Möglichkeiten nicht zuletzt der Molekulargenetik eine Entwicklung hin zu einer «Präzisionsmedizin», gekennzeichnet durch rationalere Strategien in der klinischen Forschung & Entwicklung mit einem reduzierten Risiko von Fehlschlägen und im Ergebnis gezielter wirksamen und damit besser verträglichen neuen Therapieoptionen.

Die Analyse des Nutzens und des Kosten/Nutzen-Verhältnisses der labormedizinischen Diagnostik ergibt ein vorteilhaftes Gesamtbild und bietet Anlass zu der Vermutung – die in der Zukunft zu beweisen sein wird –, dass auch komplexe neue diagnostische Methoden sich nicht nur als wirksam und zweckmässig, sondern auch als wirtschaftlich erweisen werden.

Obwohl die Stringenz regulatorischer Anforderungen an die Dokumentation der technischen und analytischen Qualität und vor allem des klinischen Nutzens, operationalisiert als Evidenz für die klinische Effektivität und die Kosteneffektivität, erst in jüngster Zeit erheblich zuzunehmen begonnen hat, stellt sich die Labormedizin in der Schweiz bereits heute als ein Rückgrat der modernen Hochleistungsmedizin dar. Um die Potentiale der

sich ankündigenden Ära einer Präzisionsmedizin in der Schweiz zu nutzen und die Wertschöpfung der Laboratoriumsmedizin zu sichern, wird es einer belastbaren Balance zwischen dem Streben nach statischer Effizienz und Kostendämpfung einerseits und dem Erhalt der Innovationsfähigkeit und Anpassungsflexibilität – auch im Sinne einer effektiven Krisen- und Pandemieprävention – andererseits bedürfen. Die gegenwärtig verfügbaren Daten jedenfalls legen nahe, den Fokus primär auf den Beitrag der Laboratoriumsmedizin zur Leistungsfähigkeit und zum Nutzen des Schweizer Gesundheitssystems und erst sekundär auf deren (vergleichsweise niedrigen) Kosten zu legen.

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.



Glossar

Absentismus Krankheitsbedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz

Absentismus beschreibt die krankheitsbedingte (oder unter Umständen auch anderweitig bedingte) Abwesenheit vom Arbeitsplatz mit häufig langfristigen negativen Folgen auf die Gesundheit sowie eine deutlich geminderte Produktivität des Beschäftigten.

Accuracy Richtigkeit

Richtigkeit ist die grundlegende Eigenschaft eines diagnostischen Testverfahrens und beschreibt dessen Fähigkeit, zwischen zwei alternativen Gesundheitszuständen zu unterscheiden. Sie gibt folglich an, wie nahe das Ergebnis eines Labortests am wahren Wert liegt, während die **Präzision** die Wiederholgenauigkeit eines Labortests beschreibt.

ACPA Anti-citrullinierte Protein-Antikörper

Spezifische Autoantikörper, die gegen das zyklische citrullinierte Peptid (=>CCP) und das mutierte citrullinierte Vimentin (MCV) gerichtet sind und als serologische Marker zur Früherkennung und Diagnosesicherung der =>RA verwendet werden.

Zu «ACPA», siehe auch die Abschn. 4.3.3, 4.3.4 und 4.3.5.

ACS, AKS *Acute Coronary Syndrome*, Akutes Koronarsyndrom

ACS/AKS ist eine diagnostische Bezeichnung für unklare Thoraxbeschwerden, die ein Spektrum von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammenfassen, welche unmittelbar lebensbedrohlich sind. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Nachdem die Übergänge dieser klinischen Formen fließend sind, werden Patienten anhand eines EKG in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI/instabile Angina) differenziert.

Adhärenz Therapietreue

Adhärenz (früher auch Compliance) bezeichnet die Einhaltung der gemeinsam von Patient und der behandelnden Person gesetzten Therapieziele im Rahmen des Behandlungsprozesses.

Adjuvante (Chemo-) Therapie Ergänzende oder unterstützende Therapiemaßnahme

Adjuvante, unterstützende (Chemo-)Therapie erfolgt nach einer Operation oder Bestrahlung. Sie hat das Ziel, möglicherweise verbliebene Tumorreste und Metastasen zu bekämpfen. Auch vor einer Operation oder Strahlenbehandlung kann demnach eine «neo-adjuvante» Chemotherapie durchgeführt werden.

1h-Algorithmus 0/1-Stunden-Algorithmus

Algorithmus beschreibt hier die schrittweise Vorgehensweise der Diagnosefindung und Risikostratifizierung zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts bei unklarem akuten Koronarsyndrom (=>ACS). Die Bezeichnung 0/3- und =>0/1-Stunden-Algorithmus in den Empfehlungen der aktuellen klinischen Leitlinien richtet sich dabei nach der Zeit der Blutentnahme für die Troponinbestimmung.

Der 1h-Algorithmus teilt die Patienten anhand ihres hochsensitiven kardialen Troponin (hs-cTn)-Wertes bei Eintritt und der absoluten Veränderung innerhalb der ersten Stunde in drei Gruppen ein: 1. Ausschluss (=>*Rule-Out*) der Patienten, bei denen ein Myokardinfarkt ausgeschlossen werden kann; 2. Einschluss (=>*Rule-In*) der Patienten, bei denen ein Myokardinfarkt wahrscheinlich ist, und 3. «*Observe*» (Überwachung) für die verbleibenden Patienten. Die jeweiligen =>*Rule-Out*- und =>*Rule-In*-Grenzwerte sind für die verschiedenen hs-cTn-Tests unterschiedlich.

3h-Algorithmus 0/3-Stunden-Algorithmus

Der 3h-Algorithmus ermöglicht den Ausschluss (=>*Rule-Out*) eines Myokardinfarkts, falls die hochsensitiven kardialen Troponin (hs-cTn)-Werte in den Blutproben bei Spitaleintritt und nach drei Stunden im Normalbereich (unterhalb der 99. Perzentile) liegen, der Patient auf der Notfallstation schmerzfrei ist und das Risiko einer *In-Hospital*-Sterblichkeit niedrig ist (GRACE-Score <140). Falls zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme der Schmerzbeginn bereits mindestens sechs Stunden zurückliegt, reicht eine einmalige Blutprobe aus. Ein Einschluss (=>*Rule-In*) erfolgt, falls der initiale hs-cTn-Wert deutlich erhöht oder die Veränderung zwischen der 0- und 3-Stunden-Messung erheblich ist.

Altersstandardisierung Bereinigung demografischer Effekte

Standardisierungen sind ein in der Epidemiologie häufig eingesetztes Instrument, um mittels mathematischer Manipulation strukturell unterschiedliche Grundgesamtheiten vergleichbar zu machen. Altersstandardisierungen sind in der Praxis der häufigste Anwendungsfall, weil das Alter bei sehr vielen Gesundheitsstörungen eine grosse Rolle spielt. Denn häufig können Daten unterschiedlicher Zeiträume und unterschiedlicher Regionen erst nach Altersstandardisierung ohne demografische Verzerrungen miteinander verglichen werden.

Angiogenese Wachstum von Blutgefässen

Als Angiogenese bezeichnet wird die Neubildung von Blutgefässen als Erweiterung des bereits bestehenden Gefäßsystems, also eigentlich das Gefäßwachstum durch Sprossungs- oder Spaltungsvorgänge. Die Angiogenese spielt eine wichtige Rolle bei Wundheilungsprozessen, aber auch beim Wachstum solider Tumore, die auf eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen angewiesen sind. Die Hemmung

der Angiogenese mit geeigneten Wirkstoffen zählt daher zu den gezielten Tumorthérapien.

Zu «Angiogenese», siehe auch Abschn. 4.2.4.4, die Abschnitte zu Darmkrebs (4.2.7 und 5.3.2.2) und Tab. 4.13 (VEGFR-Hemmer).

ANRESIS Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen

ANRESIS, das Schweizerische Zentrum für Antibiotikaresistenzen, ist ein repräsentatives, nationales Überwachungssystem und Forschungsinstrument für Antibiotikaresistenzen und Antibiotikakonsum. Es wird vom Institut für Infektionskrankheiten (IFIK) der Universität Bern mit Unterstützung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) geführt.

Zu «ANRESIS», vgl. auch Abschn. 4.6.8 und 4.6.9.

Anti-HEV-IgM Test Hepatitis-E-Virus Antikörper IgM (Test)

Hepatitis-E-Virus Antikörper IgM im Blut bezeichnet ein Laborverfahren zur diagnostischen Abklärung einer HEV-Infektion.

Antibiotikaresistenz Widerstandsfähigkeit von Bakterien gegen Antibiotika

Antibiotikaresistenzen entstehen durch natürliche Mutationen im Erbgut der Bakterien oder durch Aufnahme von Resistenzgenen aus der Umgebung, die Bakterien untereinander austauschen und dabei weitergeben. Bakterien können mehrere Resistenzgene aufnehmen, die sie gegen verschiedene Antibiotika schützen. Es entstehen dann unter ungünstigen Umständen auch sogenannte Mehrfach- respektive multiresistente Erreger (MRE), die nicht nur einem bestimmten Antibiotikum, sondern einer Vielzahl von Antibiotika widerstehen können.

Apoptose Programmierter Zelltod

Zellen besitzen nur eine limitierte Lebensspanne. Die wichtigste Aufgabe der «Apoptose» ist die Elimination schädlicher Zellen, die ein durch Mutation verändertes Erbgut aufweisen. Apoptoseresistenz spielt eine grosse Rolle für die Erklärung der Entstehung und der Therapieresistenz maligner Tumore.

AUC *Area Under the Curve*

AUC, übersetzt «Fläche unter der Kurve», entspricht mathematisch dem bestimmten Integral und ist eine allgemeine Anwendung der Integralrechnung. Sie wird zum Beispiel in der Pharmakologie für die Messung der Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs verwendet und ist dann als die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve des Wirkstoffs im Blut definiert.

AUROC *Area Under the Receiver Operating Characteristic (Curve)*

AUROC oder manchmal in der Diagnostika-Literatur auch einfach nur AUC, übersetzt «Fläche unter der Kurve», ist definiert als die über dem Wertebereich zwischen der Kurve und der Abszisse (x-Achse) eingeschlossene Fläche. Sie ist ein Mass für die globale Bewertung der Leistungsfähigkeit eines diagnostischen Tests. Die Fläche entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass eine (zufällig ausgewählte) erkrankte Person einen höheren Risikoscore (Testergebnis) aufweist als eine (zufällig ausgewählte) gesunde Person.

Zu «Receiver Operating Characteristic- (ROC-) Kurven», siehe auch Abschn. 4.7.6.2.

BAG Bundesamt für Gesundheit

Bundesbehörde der Schweizerischen Eidgenossenschaft, die zum Eidgenössischen Departement des Innern (EDI) gehört. Das BAG ist für die Gesundheit der Bevölkerung verantwortlich, entwickelt die schweizerische Gesundheitspolitik und setzt sich für ein langfristig leistungsfähiges und bezahlbares Gesundheitssystem ein.

Benannte Stelle Staatlich autorisierte Stelle

«Benannte Stellen» (oder auch notifizierte Stellen) sind staatlich autorisierte Stellen, die – abhängig von der Risikoklasse eines Medizinprodukts – Prüfungen und Bewertungen im Rahmen der vom Hersteller durchzuführenden Konformitätsbewertung durchführen und deren Korrektheit nach einheitlichen Bewertungsmaßstäben bescheinigen. Hersteller können sich an eine Benannte Stelle ihrer Wahl wenden, die für das entsprechende Verfahren und die betreffende Produktkategorie benannt ist. So ist zum Beispiel die DEKRA von der EU-Kommission als erste Zertifizierungsgesellschaft als Benannte Stelle nach der neuen EU-Verordnung für IVDs anerkannt.

Zu «Benannten Stellen», siehe auch Abschn. 5.6.3.2

BFS Bundesamt für Statistik

Nationales Kompetenzzentrum der öffentlichen Statistik der Schweiz, welches als Bundesbehörde der Schweizerischen Eidgenossenschaft dem Eidgenössischen Departement des Innern (EDI) zugeordnet ist.

BIA oder «Budget Impact Analysis» Kostenfolgenanalyse

BIA heisst übersetzt Kostenfolgenanalyse und bietet die Möglichkeit, die Bezahlbarkeit beziehungsweise Finanzierbarkeit einer neuen Intervention oder Therapie abzuschätzen. In einigen nationalen Gesundheitssystemen werden BIAs in Entscheidungsprozessen (vgl. hierzu auch => HTA) ergänzend zu Kosteneffektivitätsanalysen (vgl. hierzu auch => Kosteneffektivität) einbezogen, um die budgetwirksamen Kosten («Budget Impact») einer medizinischen Innovation im Vergleich zur Standardtherapie zu berücksichtigen.

Biomarker Messbare Parameter biologischer Prozesse

Biomarker sind messbare biologische Parameter (Moleküle, Zellen oder auch Gene), die für die Prognose und Diagnostik von Krankheiten genutzt werden können. Sie stellen eine Voraussetzung für die sogenannte «personalisierte» oder Präzisions-Medizin dar.

Zu «Biomarkern», siehe auch Abschn. 4.2.4.1

BoD oder Burden of Disease Krankheitslast

BoD heisst übersetzt Krankheitslast und beschreibt den Gesundheitsverlust der Bevölkerung anhand von Mortalität (vorzeitige Sterbefälle) und Morbidität (Leiden; Verlust an Lebensqualität) aufgrund von Krankheiten, Verletzungen und anderen Faktoren. Das in den 1990er-Jahren entwickelte Konzept umfasst die gesamten, kumulativen Folgen (gesundheitliche, soziale und Kosten-Aspekte) einer definierten Krankheit oder einer Reihe von Krankheiten für die Gesellschaft. Die Krankheitslast wird im Regelfall anhand der standardisierten Masseinheit der =>DALYs gemessen.

Zu «Burden of Disease», siehe auch Abschn. 3.2

Bottom-Up «Von unten nach oben»-Ansatz

Bottom-Up umschreibt ein Verfahren, welches dem Prinzip der Induktion folgt. Durch das Lösen von Teilzielen wird auf ein übergeordnetes Ziel hingearbeitet. Der Begriff wird häufig im Rahmen von Kostenanalysen verwendet und beschreibt dann – im Gegensatz zum «Top-Down»-Ansatz ein aufwendiges detailliertes Verfahren, bei dem Ressourcenverbrauch und -bewertung aus Einzelwerten aggregiert werden.

BRAF v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

BRAF-Mutationen können dazu führen, dass der Signalweg (im Gen) überaktiviert wird, wodurch es zu einem unkontrollierten Zellwachstum und damit zur Entartung der Zelle kommt. BRAF V660E-Mutationen werden in etwa 8–10 % der Patienten mit metastasiertem Darmkrebs nachgewiesen. Diese Tumore wachsen besonders rasch und aggressiv und sprechen nur bedingt auf die initiale Chemotherapie (und Standardtherapie) an, weshalb zielgerichtete Kombinationsbehandlungen mehr und mehr in den Vordergrund rücken.

BRCA *BR*east *C*ancer *g*ene

Die BRCA-Gene (BRCA1/2/3-Gene) werden als Tumorsuppressorgene bezeichnet, deren Mutationen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom einhergehen. In mutiertem Zustand begünstigen die BRCA-Gene die Entstehung von Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen, da die Zellen unkontrolliert wachsen können. Etwa 5 % aller Brustkrebsformen sind erblich bedingt und schätzungsweise die Hälfte der erblichen Brustkrebsformen werden durch Mutationen in den BRCA-Genen verursacht.

BSC *Best Supportive Care*

BSC (bestmögliche unterstützende Behandlung) bezeichnet in der Onkologie die beste Begleitbehandlung eines Krebspatienten. Das primäre Ziel der BSC ist es, die Symptome einer Krebserkrankung (oder im weiteren Sinne auch anderer schwerer Erkrankungen), zu lindern und dem Patienten eine möglichst gute Lebensqualität zu verschaffen. Folglich richtet sich eine BSC nach den Bedürfnissen des einzelnen Patienten.

CADTH *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

Die Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), früher das «*Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)*», ist neben dem kanadischen *Institute of Health Economics (IHE)* die nationale HTA-Agentur in Kanada. Sie ist dafür verantwortlich, den gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern objektive Evidenz zur Verfügung zu stellen, um fundierte Entscheidungen über den bestmöglichen Einsatz von Interventionen und medizinischen Technologien im kanadischen Gesundheitssystem treffen zu können.

CAR-T (-Zell-Therapie) *Chimeric Antigen Receptor Therapy*

CAR-T-Zell-Therapie bezeichnet eine Krebsimmuntherapie, die auf gentechnisch veränderten Zellen des körpereigenen Abwehrsystems (T-Zellen) mit synthetischen antigenspezifischen Rezeptoren basiert. Theoretisch lässt sie sich als individuelle Immuntherapie auf alle Tumoren anwenden, die eindeutig abgrenzbare Antigeneigenschaften zu gesunden Geweben haben. Voraussetzung hierbei ist, dass passende Antikörper ge-

gen das vorliegende Antigen entwickelt werden können. Bisher werden sie ausschliesslich bei bestimmten Leukämien und Lymphomen eingesetzt.

CCP Cyklische Citrullinierte Peptide

CCP-Antikörper, auch ACPA genannt, sind gegen das cyclische citrullinierte Peptid gerichtet und spielen eine wesentliche Rolle in der Labordiagnostik der rheumatoiden Arthritis (RA).

Zu «CCP» und «ACPA», siehe auch die Abschn. 4.3.3, 4.3.4 und 4.3.5

CDx Companion Diagnostic(s)

CDx oder «*Companion Diagnostic*» heisst übersetzt «Therapiebegleitendes Diagnostikum» und wird als begleitender Test eines therapeutischen Arzneimittels verwendet, um dessen Anwendbarkeit auf eine spezifische Person zu bestimmen (beispielsweise bei zielgerichteten Therapien für Krebspatienten).

Zu «CDx» bzw. «*Companion Diagnostics*», siehe insbesondere den Abschn. 4.1.2

CFR Case Fatality Rate

CFR oder auch «Fallbezogene Fatalitätsrate» bezeichnet den sogenannten Fall-Verstorbenen-Anteil oder auch die Fallsterblichkeit. Sie beschreibt den Anteil der Personen respektive Patienten mit einer bestimmten Erkrankung, die an dieser Krankheit sterben.

Checkpoint-Inhibitor Arzneimittel aus der Gruppe der «Checkpoint-Modulatoren»

Checkpoint-Inhibitoren (auch Immuncheckpoint-Inhibitoren) sind Medikamente, die Immuncheckpoints (Kontrollpunkte des Immunsystems) hemmen und dadurch die immunologische Eigentoleranz modifizieren. Etablierte Checkpoint-Inhibitoren wie CTLA-4, PD-1 und PD-L1 werden vor allem in der Onkologie zur Tumorthherapie eingesetzt. Dabei blockieren sie inhibitorische Immuncheckpoints und triggern damit eine Abwehrreaktion des körpereigenen Immunsystems auf das Tumorgewebe. Sie können sich entweder gegen einen Rezeptor oder seinen Liganden richten; in der Regel handelt es sich um monoklonale Antikörper.

CI *Confidence Interval*

CI heisst übersetzt Konfidenzintervall und ist in der (medizinischen) Statistik ein Mass, das die Präzision der Lageschätzung eines Parameters angeben soll. Es gibt folglich den Wertebereich an, in dem man den Parameter der Grundgesamtheit mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet.

CoC *Continuum of Care*

«*Continuum of Care*» umschreibt das Konzept eines integrierten Versorgungssystems, welches Patienten während aller Phasen einer Erkrankung mittels eines umfassenden Angebots an Gesundheitsdienstleistungen aller Intensitätsstufen begleitet.

Cost Effectiveness Analysis (CEA) Analyse der Kosteneffektivität oder «Kostenwirksamkeit»

Siehe Kosteneffektivität.

Crisis Preparedness Krisenvorsorge/-bereitschaft

Crisis Preparedness ist allgemein die Vorsorge für und damit «Einsatzbereitschaft» auf möglicherweise auftretende Krisen durch Länder, Institutionen, usw., und umfasst

Strukturen und (Koordinierungs-) Mechanismen für den Schutz, die Prävention und Vorsorge, sowie die Reaktion auf Gefahren für die menschliche Gesundheit (zum Beispiel auch hinsichtlich globaler Gefahren wie der COVID-19-Pandemie).

CRP C-reaktives Protein

CRP ist ein Eiweisskörper, der in der Leber gebildet wird und zu den «Akute-Phase-Proteinen» und den Entzündungsparametern des körpereigenen Immunsystems zählt. Der CRP-Spiegel im Blut steigt bei akuten Entzündungen, aber auch bei Gewebeschäden an, erlaubt jedoch keinen Rückschluss auf eine bestimmte Erkrankung, sondern erfordert vielmehr weitere diagnostische Massnahmen.

Cut-off (oder Cutoff) Toleranz-/Entscheidungsgrenze

Cut-off bezeichnet einen Toleranzwert in der Analytik und legt fest, ab wann ein Testergebnis positiv beziehungsweise negativ zu bewerten ist. Insbesondere bei immunchemischen Testverfahren werden mittels Validierung *Cut-off*-Werte festgelegt, die dann als Entscheidungsgrenze dienen.

DAA Direct-Acting Antiviral(s)

DAA bezeichnen Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen. Es handelt sich dabei um hochwirksame antivirale Medikamente, die auf die einzelnen Phasen des Reproduktionszyklus des Hepatitis-C-Virus abzielen.

Zu «DAAs», siehe insbesondere die Abschn. 4.6.4, 4.6.5 und 4.6.6

DALY Disability-Adjusted Life Year

DALY heisst übersetzt behinderungs-/krankheitsbereinigtes Lebensjahr und stellt eine standardisierte Masseinheit zur Messung der Krankheitslast dar (vgl. «BoD»). DALYs erhält man grundsätzlich aus der Addition von *Years Lived with Disability* (YLD, zeitlicher Zustand mit Behinderung/Einschränkung) und den *Years of Live Lost* (YLL, verlorene Lebensjahre durch vorzeitigen Tod). Folglich bilden sie verlorene gesunde Lebensjahre ab und ermöglichen einen direkten Vergleich der Krankheitslast in einzelnen Ländern oder Regionen im Zeitverlauf. Ein DALY entspricht dabei einem verlorenen Jahr gesunden Lebens.

Zu «DALY», siehe auch Abschn. 3.2

Dominanz Ökonomische Dominanz

Gesundheitsökonomische Dominanz bedeutet, dass eine Therapie oder ein Labordiagnostikum kostensparend bei gleichzeitig besserem *Outcome* gegenüber einer Vergleichstherapie oder einem vergleichbaren Test ist (sogenannte «einfache» oder «absolute Dominanz»)

Downstaging Präoperative therapeutische Verbesserung des Tumor-Stagings

Downstaging bezeichnet die präoperative Verbesserung des Tumor-Stagings, insbesondere hinsichtlich Grösse und Infiltration, zur Schaffung einer verbesserten Ausgangssituation für weitere Massnahmen, zum Beispiel operative Resektion.

EASL European Association for the Study of the Liver

EASL ist eine europäische Nonprofit-Vereinigung zur Erforschung von Erkrankungen der Leber mit Sitz in Genf (Schweiz). Sie fördert primär die Forschung und Kommunikation von Klinikern und Wissenschaftlern auf europäischer Ebene.

EBM Evidenzbasierte Medizin

Die EBM ist eine heute breit akzeptierte, etwa seit den frühen 1990er-Jahren von Wissenschaftlern der kanadischen McMaster-Universität ausgehende junge Entwicklungsrichtung in der Medizin, welche fordert, dass patientenorientierte Entscheidungen auf der Grundlage von empirisch nachgewiesener «Evidenz» über die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Intervention getroffen werden sollen. Die wissenschaftliche Aussagefähigkeit von Studien wird gemäss der EBM durch eine Hierarchie unterschiedlicher Aussagekraft («Evidenzgrade») beschrieben.

Zu «EBM» und Evidenzgraden, siehe auch Abschn. 5.6.2

Effektivität Wirksamkeit

Effektivität ist das Mass für Wirksamkeit (zum Beispiel einer medizinischen Intervention), welches das Verhältnis von erreichtem Ziel zu definiertem Ziel (Grad der Zielerreichung) beschreibt. Es gibt folglich Aufschluss darüber, wie nahe ein erzielt Ergebnis dem angestrebten Ergebnis gekommen ist.

Effizienz Wirtschaftlichkeit

Der Begriff «Effizienz» beschreibt allgemein das Verhältnis zwischen dem erreichten Erfolg und dem dafür erforderlichen Aufwand. Effizienz ist folglich ein Mass für die Wirtschaftlichkeit und gibt die Kosten-Nutzen-Relation (zum Beispiel einer medizinischen Intervention) wieder.

Zum Begriff der «Effizienz», siehe auch Abschn. 5.6, hier insbesondere 5.6.7.2, 5.6.7.3, 5.6.7.4 und 5.6.7.5.

EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) bezeichnet eine «Andockstelle» für Botenstoffe auf der Zelloberfläche (Rezeptor). Dockt ein Botenstoff an den veränderten EGFR an, erhält die Zelle vermehrt das Signal, sich zu teilen. Die Genmutation (EGFR-Mutation) führt dazu, dass Krebszellen unkontrolliert wachsen. Eine Gruppe von Medikamenten, sogenannte EGFR-Tyrosinkinase-Hemmer, blockieren EGFR und verhindern so, dass die Krebszelle Wachstumssignale erhält. Das unkontrollierte Wachstum kann dadurch gebremst werden.

Zu «EGFR», siehe Abschn. 4.2.6, 4.2.7, 4.2.8 und 5.3.2.

EKG Elektrokardiogramm

Elektrokardiografie ist eine Methode, um die elektrische Erregung des Herzmuskels und damit die Aktivität des Herzens zu untersuchen. Die Aufzeichnungen werden als Herzstromkurve («EKG») dargestellt. Anhand des Kurvenverlaufs können Störungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen abgelesen und dementsprechend weitere diagnostische Schritte und/oder Behandlungen eingeleitet werden.

Elektrolyte Chemische Stoffe

Elektrolyte sind chemische Verbindungen, die in wässriger Lösung elektrischen Strom leiten können. Sie kommen als positiv und negativ geladene Teilchen (Ionen) im Körper vor. Wichtige Vertreter sind beispielsweise Kalium, Kalzium, Magnesium und

Natrium. Ihre Zusammensetzung im Körper, das heisst innerhalb und ausserhalb von Körperzellen, ist dabei genau austariert. Verändert sich diese, können Zellen ihre Funktion nicht mehr ausüben und gegebenenfalls nicht überleben.

ELISA *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ELISAs gehören zur sogenannten Gruppe der Immunassay-Verfahren und bezeichnen ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren antigener Strukturen in Körperflüssigkeiten. Typische Indikationen in der Labormedizin sind dabei der Nachweis von viralen oder bakteriellen Proteinen und der Antikörper dagegen (zum Beispiel HIV-Test und Hepatitis-Serologie) sowie von körpereigenen Proteinen (zum Beispiel frühzeitiger Schwangerschaftstest durch die Testung auf humanes Choriongonadotropin).

Endemizität Ausbreitungsgrad von Infektionserkrankungen

Die «Endemizität» ist eine Bezeichnung für den Ausbreitungsgrad oder die Übertragungsintensität einer Krankheit in ihren «Endemiegebieten», der in der Regel für Infektionskrankheiten verwendet wird. Von «Endemie» wird gesprochen, wenn Fälle einer (Infektions-) Krankheit in einer umschriebenen Population oder begrenzten Region («Endemiegebiet») fortwährend (und) gehäuft auftreten. Endemizität (oder auch endemische Verbreitung) ist nicht gleichbedeutend mit Harmlosigkeit.

ESR Erythrozytensedimentationsrate

Die ESR, oft als Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bezeichnet, ist ein relativ unspezifischer Suchtest bei Verdacht auf entzündliche Erkrankungen. Die ESR kann dabei auch Hinweise bei der Verlaufsbeurteilung von entzündlichen Erkrankungen geben.

F&E Forschung und Entwicklung

F&E (im Englischen *Research & Development*, R&D) bezeichnet die gezielte (planvolle, systematische) Suche nach neuen Erkenntnissen, bei welcher wissenschaftliche Methoden in einer durchdachten Form geplant beziehungsweise in einer entwickelten Form angewendet werden. Biopharmazeutische F&E ist ein wissens- und kapitalintensiver, aufwendiger, riskanter und zugleich hochgradig regulierter Prozess.

Zu «F&E», siehe insbesondere auch den Abschn. 5.2

Fryback/Thornbury-Schema Schema zur Nutzenbewertung (ursprünglich von) diagnostischer Bildgebung

Von Dennis Fryback und John Thornbury (1991) von der *University of Wisconsin-Madison* entwickeltes sechsstufiges Modell zur Beurteilung der Wirksamkeit und des Nutzens, ursprünglich von diagnostischer Bildgebung. Dieses Modell wurde den Nutzenanalysen in der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegt; demnach werden sechs *Level* des Nutzens differenziert – in aufsteigender Reihenfolge sind dies 1, Technische Qualität/Validität; 2, Diagnostische Validität (Diagnosegenauigkeit, prädiktiver Wert); 3, Diagnostischer *Impact*; 4, Therapeutischer *Impact*; 5, Wirksamkeit/klinischer Nutzen; 6, Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht/Ökonomischer *Outcome*.

Zum «Fryback/Thornbury-Schema», siehe auch den Abschn. 3.4.2.

Genotyp Gesamtheit der Gene eines Organismus

Genotyp bezeichnet die genetische Zusammensetzung eines Organismus beziehungsweise die Kombination der Erbanlagen, die hinter dem Erscheinungsbild («Phänotyp») eines Merkmals oder der Summe aller Merkmale eines Organismus stehen.

Hazard Ratio Gefahren-Verhältnis/Risiko-Quotient

«*Hazard*» ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis (stets innerhalb eines definierten Zeitraums) eintritt. Die *Hazard Ratio* (HR) ist demzufolge ein Quotient aus den *Hazards* (Gefahren, Risiken) von zwei Gruppen und gibt an, um wie viel die Ereignisrate (zum Beispiel Sterberate) in der einen Gruppe höher ist im Vergleich zur Ereignisrate der anderen Gruppe. Es ist dann ein deskriptives Mass zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei verschiedenen Gruppen von Patienten.

HER2, HER2/neu *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

HER2 ist ein humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor mit grosser Ähnlichkeit zu EGFR, der sich in geringer Menge auch in gesunden Zellen befindet. (Der Zusatz «neu» steht für «neural» und wird durch die Ableitung des Rezeptors aus einer Glioblastom-Zelllinie zum Zeitpunkt seiner Entdeckung.) Der Rezeptor vermittelt über die Aktivierung verschiedener Signalwege verstärkte Zellproliferation und hemmt die Apoptose. Der Nachweis der Überexpression von HER2 steht in besonders engem Zusammenhang mit erhöhter Aggressivität von Mammakarzinomen und wird erfolgreich als Zielstruktur von *Targeted Therapies* (zum Beispiel monoklonalen Antikörpern wie Trastuzumab) dienen.

Zu «HER2 und HER2/neu», siehe die Abschn. 4.1.2 («Companion Diagnostics»), 4.2.8, sowie zu Zukunftspotenzialen Abschn. 5.1.5 und 5.3.2.

Hospitalisierung Spitaleinweisung

Hospitalisierung bezeichnet die Einweisung in ein Spital beziehungsweise im erweiterten Sinn auch die sich daraus ergebende Phase des Krankenhausaufenthalts.

Hour-1 Bundle Initiales Massnahmenbündel bei Sepsis und septischem Schock

«Sepsis-Bündel» (oder *Sepsis Bundles*) standen von Beginn an im Zentrum der *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). Das «Hour-1 Bundle» entstand aus einer Zusammenführung der früheren Sepsis Bundles (für die ersten 3 oder 6 h) und beschreibt die initialen Massnahmen innerhalb der ersten Stunde nach der Feststellung einer Sepsis oder eines septischen Schocks. Mit der überschaubaren Zahl an diagnostischen und therapeutischen Schritten soll das Bewusstsein für die Sepsis als klinische Notfallsituation geschärft und eine möglichst hohe Adhärenz gewährleistet werden.

Zu «Hour-1-Bundle», siehe Abschn. 4.6.10.

HTA *Health Technology Assessment*

Health Technology Assessment HTA beschreibt einen kollaborativen, multidisziplinären Ansatz zur systematischen Bewertung medizinischer Verfahren und Technologien. Mit dem Oberbegriff HTA werden Methoden der strukturierten Evaluation (vor allem) des klinischen Nutzens und (meist) der Kosten/Nutzen-Relation zusammengefasst, zu deren wichtigsten Funktionen die Unterstützung von Entscheiden über den

effektiven und effizienten Einsatz medizinischer Massnahmen zählen. Siehe auch «*SwissHTA*».

Zu «*HTA*», siehe Abschn. 4.1; zur Situation in der Schweiz, auch Abschn. 2.4.

ICD *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*

Die ICD bezeichnet ein weltweit anerkanntes System, nach dem medizinische Diagnosen einheitlich klassifiziert werden. Zum Zeitpunkt der Durchführung des vorliegenden Projekts galt die Version ICD-10, mit dem 01. Januar 2022 trat eine neue Version ICD-11 mit einer 5-jährigen Übergangsfrist für die nationale Umsetzung der Krankheitsberichterstattung in Kraft.

ICER *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

ICER heisst übersetzt inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis und ist der Quotient aus den zusätzlichen Kosten einer neuen Intervention und dem zusätzlichen Gesundheitseffekt; sie wird im Rahmen von Kosteneffektivitätsanalysen (*Cost Effectiveness Analyses*, CEAs) häufig als Kosten je gewonnenes QALY ausgedrückt.

Zu «*ICER*», siehe Abschn. 5.6.1 und 5.6.7 sowie Abb. 5.7 und 5.8.

ICU *Intensive Care Unit*

ICU bezeichnet eine Station in einem Spital, die auf die intensivmedizinische Versorgung Schwersterkrankter spezialisiert ist.

Ikterus Gelbsucht

«Gelbsucht» bezeichnet die Gelbfärbung von Haut, Schleimhäuten und den Lederhäuten (Skleren) der Augen als Folge einer erhöhten Konzentration von Bilirubin im Blut. Das klinische Symptom tritt ab einem Serumspiegel von mehr als 35 $\mu\text{mol/l}$ zuerst am Auge als sogenannter «Sklerenikterus» in Erscheinung und erfasst mit zunehmender Bilirubin-Konzentration im Blut auch Haut und Schleimhäute. Abhängig von der Lokalisation der ursächlichen Störung im Bilirubin-Stoffwechsel werden prähepatische (oft aufgrund eines erhöhten Anfalls von Bilirubin durch Hämolyse), intrahepatische (aufgrund einer Leberfunktionsstörung, zum Beispiel im Rahmen einer Hepatitis oder einer Leberzirrhose) und posthepatische (bei Störungen des Galleabflusses) Ursachen unterschieden.

Immunassay (Labor-)Testmethode

Immunassays bezeichnen in der Labormedizin eine Gruppe verschiedener bioanalytischer Methoden, die zur Bestimmung von Laborwerten (Messgrössen) durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion dienen. Ausgangspunkt jedes Immunoassays ist dabei ein Antikörper, der möglichst spezifisch für die gesuchte Zielsubstanz ist. Das Zielmolekül muss in der Lage sein, eine Immunantwort zu erzeugen, also ein potenzielles Antigen sein. Der Einsatz markierter Reagenzien ermöglicht dann Nachweis und quantitative Bestimmung; für die Markierung stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Beispiele sind *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISA), die auf Enzymmarkierungen basieren, und *Radioimmunassays* (RIA), die schwachradioaktive Substanzen zur Markierung und Messung verwenden.

Immunsuppression Unterdrückung der körpereigenen Immunreaktion

Immunsuppression bezeichnet die Unterdrückung des körpereigenen Abwehrsystems; durch Eingriffe von aussen erfolgt eine unphysiologische Unterdrückung der Immunreaktion. Eine immunsuppressive Behandlung ist indiziert, wenn eine Immunantwort Schäden innerhalb des Organismus (beispielsweise beim Auftreten von Autoimmunerkrankungen oder bei Abstossungsreaktionen nach Organtransplantationen) erzeugen würde.

Immuntherapie Medikamentöse Therapie zur Verstärkung oder Aktivierung der körpereigenen Immunreaktion

Immuntherapie als Sammelbegriff bezeichnet alle Methoden, die das körpereigene Immunsystem nutzen, um Krebs(zellen) zu bekämpfen. Ein Beispiel für einen Immuntherapieansatz ist der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren.

Zu «Immuntherapien», siehe zum Beispiel die Abschn. 4.2.4.4 und 4.2.6.3 sowie 5.3.2 («Zukunftspotenziale»).

Inzidenz Häufigkeit von Neuerkrankungen

Inzidenz bezeichnet die Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle (oder allgemein auch Ereignisse) innerhalb einer definierten Population bezogen auf einen bestimmten Zeitraum.

IVD In-vitro-Diagnostikum

In-vitro-Diagnostika sind laut Definition (*EU In Vitro Diagnostics Regulation*, IVDR) alle Medizinprodukte, die als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät zur Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben (Gewebe, Blut, Urin, etc.) verwendet werden, um Krankheiten zu diagnostizieren oder den Gesundheitszustand einer Person bzw. therapeutische Massnahmen zu überwachen.

Zu «IVD» und «IVDR», siehe Abschn. 2.4 («Regulatorisches Umfeld»), 4.1.2 und 5.6.3.2 sowie auch Abb. 5.9.

Kappa Kappa-Koeffizient nach Cohen

Kappa oder *Cohen's Kappa* (nach dem Statistiker Jacob Cohen) ist ein Mass für die Übereinstimmung zweier verbundener kategorialer Stichproben. Dabei kann es sich um die zweifache Bewertung eines Beobachters handeln oder um die jeweils einfache Bewertung zweier verschiedener Beobachter. Es quantifiziert in beiden Fällen den Grad der Übereinstimmung. Bei der Bewertung durch zwei Beobachter misst Kappa die sogenannte *Interrater-Reliabilität*. Bei der wiederholten Bewertung eines Beobachters misst Kappa die sogenannte *Intrarater-Reliabilität*.

Konkordanz Übereinstimmung von Messungen/Beurteilungen

Konkordanz bezeichnet das übereinstimmende Auftreten eines oder mehrerer Merkmale in einer bestimmten Gruppe von Personen und ist demnach ein statistisches Mass («Konkordanzanalyse»), das für ordinal skalierte Daten das Ausmass an Übereinstimmung zwischen zwei oder mehreren Beobachtern angibt. Statistische Methoden der Konkordanzanalyse sind die (nichtparametrische) Berechnung von Kendall's Konkor-

danzkoeffizient, Cohen's Kappa für nominalskalierte Daten und Krippendorff's Alpha (zur Bestimmung der *Intercoder-Reliabilität* in der empirischen Sozialforschung).

Kosten Gesundheitsökonomischer Kostenbegriff

Aus Sicht der Gesundheitsökonomie sind Kosten stets Opportunitätskosten aus einer bestimmten, zu definierenden Perspektive. Die traditionell wichtigsten Kostenarten sind: i) «direkte Kosten» für die medizinische Versorgung eines Patienten; darunter fallen Kosten für Medikamente, Labor, Personal, Verwaltung und andere Materialien, die zur Behandlung benötigt werden, sowie nichtmedizinische Kosten, die direkt durch eine Behandlung entstehen; ii) «indirekte Kosten» vor allem aufgrund von Produktivitätsausfällen und iii) «intangible Kosten», in erster Linie Verluste an Lebensqualität. In gesundheitsökonomischen Kosten/Nutzen-Analysen werden intangible Effekte üblicherweise auf der Nutzenseite betrachtet; vgl. ICER und QALY. Empirische Kostenstudien sollen immer den Ressourcenverbrauch («*resource utilization*» oder «Mengen gerüst») und dessen Bewertung («*unit costs*» oder «Preisgerüst») separat ausweisen.

Zu «Kosten», siehe Abschn. 3.4.3.

Kosteneffektivität Kostenwirksamkeit

Kosteneffektivität bezeichnet das Verhältnis von Kosten zu (in der Regel gesundheitsbezogenem) Nutzen einer medizinischen Therapie im Vergleich zu einer Alternative; Kosteneffektivitätsanalysen («*Cost Effectiveness Analyses*», CEAs) sind die in der Praxis meistgenutzte Variante gesundheitsökonomischer Evaluationen (siehe auch «ICER» und «QALY»).

Zu «Kosteneffektivität», siehe Abschn. 5.6.1 und 5.6.7 sowie Abb. 5.7 und 5.8.

KRAS Kirsten Rat Sarcoma

KRAS-Mutationen sind bei vielen Krebserkrankungen Treiber für das Tumorwachstum. Normalerweise wechselt das KRAS-Protein zwischen seiner aktiven und inaktiven Form und fungiert damit als «Ein- und Ausschalter» für die Regulierung der Zellproliferation. KRAS gilt als das am häufigsten mutierte Protein bei Krebserkrankungen; KRAS-Mutationen sind beispielsweise in etwa 30–50 % der kolorektalen Karzinome nachzuweisen. Für verschiedene Tumorarten haben KRAS- (und andere) Mutationen grosse prognostische und für den Erfolg bestimmter Therapien prädiktive Bedeutung. Vor diesem Hintergrund ist eine Analyse von Genmutationen von entscheidender Bedeutung für die Festlegung der Therapie eines Patienten.

Zu «KRAS», siehe Abschn. 4.1.2, 4.2.4, 4.2.7 und 5.3.2.

Kreatinin Stoffwechselabbauprodukt

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatins, einem für Muskelkontraktionen bedeutsamen Stoff, und wird renal eliminiert, also über den Urin ausgeschieden. Es gehört damit zu den sogenannten harnpflichtigen Substanzen und ist ein wichtiger Parameter für die Nierenfunktion.

Leberzirrhose «Schrumpfleber»

Die Leberzirrhose ist eine sehr schwere, irreversible Lebererkrankung, die auf dem Boden anhaltender Belastungen des Organs wie Alkoholmissbrauch oder einer chronischen Leberentzündung (Hepatitis) entstehen kann. Dabei wird das stoffwechselaktive

Lebergewebe durch funktionsloses Bindegewebe ersetzt, was zu Vernarbung und Schrumpfung der Leber führt. Mit Fortschreiten der Leberzirrhose und «Dekompensation» kommt es zu Komplikationen wie Aszites und Ödemen, Pfortaderhochdruck, Störungen der Blutgerinnung und Blutungen, hepatischer Enzephalopathie, Ikterus und primärem Leberkrebs.

Liquid Biopsy Flüssigbiopsie

Eine *Liquid Biopsy* (Flüssigbiopsie) beruht auf der Untersuchung einer Probe von nicht-festem biologischen Gewebe. Neben weiteren Anwendungsmöglichkeiten ruht besondere Hoffnung auf der nichtinvasiven Tumordiagnostik und -verlaufskontrolle, basierend auf dem Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen (CTS, «*circulating tumor cells*») und von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA, «*circulating tumor DNA*»). Zu «*Flüssigbiopsien*», siehe Abschn. 5.4.2.

LoD *Limit of Detection*

LoD bedeutet Nachweisgrenze und bezeichnet den Wert eines Messverfahrens, bis zu dem die Messgrösse gerade noch zuverlässig nachgewiesen werden kann. Folglich hat ein Messwert an der LoD eine erhöhte Ungenauigkeit, die aber ein vorgegebenes statistisches Konfidenzintervall nicht überschreitet. Messwerte, die eine grössere Ungenauigkeit aufweisen als das vorgegebene Intervall, liegen dann ausserhalb der LoD.

LR *Likelihood Ratio*

LR bedeutet Wahrscheinlichkeitsverhältnis und gibt an, wie sich das Resultat eines diagnostischen Tests auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Krankheit auswirkt. Das LR wird aus Sensitivität und Spezifität errechnet und ist somit eine prävalenzunabhängige Grösse.

Das **positive Likelihood Ratio** (LR+) – definiert als der Quotient aus Sensitivität und $(1 - \text{Spezifität})$ – gibt dabei an, wie stark sich die Chance einer Erkrankung bei positivem Testergebnis verändert (das heisst, wie viel Mal wahrscheinlicher ein positives Testergebnis bei Kranken eintritt als bei Gesunden). Das LR lässt sich auch als Verhältnis von *a posteriori*- oder Nachtest-Wahrscheinlichkeit und *a priori*- oder Vortest-Wahrscheinlichkeit interpretieren. Bei einer Darstellung der Ergebnisse eines Tests als *Receiver Operating Characteristic*- (ROC-) Kurve entspricht das positive Likelihood Ratio (LR+) der Steigung der Tangente des jeweiligen Wertes an der ROC-Kurve.

Das **negative Likelihood Ratio** (LR-) – definiert als der Quotient aus $(1 - \text{Sensitivität})$ und Spezifität – gibt demgegenüber an, wie sich die Chance einer Erkrankung bei negativem Testergebnis verändert (das heisst, wie viel Mal wahrscheinlicher ein negatives Testergebnis bei Kranken eintritt als bei Gesunden).

Zu «*Likelihood Ratio*», siehe Abschn. 3.4.4 und 4.7.7.3.

Lynch-Syndrom Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis

Als Lynch-Syndrom oder (im klinischen Alltag häufig synonym verwendet) hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis («*hereditary non-polyposis colorectal cancer*», HNPCC) wird ein erbliches Tumorsyndrom bezeichnet, welches durch ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung kolorektaler und einiger weiterer Krebser-

krankungen gekennzeichnet ist. Das HNPCC verursacht etwa 3–5 % aller kolorektalen Karzinome und stellt damit die häufigste Form der erblichen Dickdarmkreberkrankungen dar.

Metaanalyse Quantitative Forschungsmethode

Eine Metaanalyse ist eine statistische und damit rein quantitative Zusammenfassung mehrerer Primäruntersuchungen, die in einem gemeinsamen Forschungsgebiet durchgeführt wurden. Voraussetzung für eine aussagekräftige quantitative Synthese der Primärdaten ist eine ausreichende Homogenität der Primärstudien. Metaanalysen ermöglichen die Untersuchung von allfälligem Publikations-Bias, einer Verzerrung der dargestellten Datenlage, die aus der vielfach bevorzugten Veröffentlichung positiver Studienergebnisse resultiert.

MI Myokardinfarkt

Ein MI oder auch «Herzinfarkt» ist ein akutes und lebensbedrohliches Ereignis infolge einer Erkrankung des Herzens, bei der eine Koronararterie oder einer ihrer Nebenäste stark verengt wird. Es handelt sich um eine anhaltende Durchblutungsstörung (Ischämie) von Teilen des Herzmuskels (Myokard), die in den meisten Fällen durch Blutgerinnsel in einer arteriosklerotisch veränderten Engstelle eines Herzkranzgefäßes verursacht wird. In der Regel entsteht der MI auf dem Boden einer Koronaren Herzkrankheit (KHK). Klassisches Leitsymptom des MIs ist ein plötzlich auftretender, anhaltender und meist starker Schmerz im Brustbereich (Thoraxschmerz), der vorwiegend linksseitig in die Schultern, Arme, Unterkiefer, Rücken und Oberbauch ausstrahlen kann.

MMS Mini Mental Status

Der MMS-Test ist ein Schnelltest, der zur diagnostischen Abklärung von kognitiven Leistungsstörungen (bei älteren Menschen) dient und bei Verdacht auf sowie zur Verlaufskontrolle einer Demenz durchgeführt wird, jedoch keine exakte Differenzialdiagnose der verschiedenen Demenz-Formen ermöglicht.

MRSA Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

«MRSA» sind Keime, die beim Menschen unter anderem Wundinfektionen und Entzündungen der Atemwege hervorrufen können und gegen bestimmte Antibiotika resistent sind. MRSA sind von Mensch zu Mensch übertragbar und kommen vor allem dort vor, wo häufig Antibiotika eingesetzt werden, insbesondere in Spitälern.

Zu «MRSA», siehe die Abschn. 4.8, 4.6.8 und 4.6.9, «Antibiotikaresistenzen».

MSI Mikrosatelliteninstabilität

«MSI» bezeichnet das Auftreten neuer Allele innerhalb kurzer, repetitiver DNA-Sequenzen (Mikrosatelliten) und die daraus resultierenden Längenveränderungen als Folge defekter DNA-Reparaturproteine. Bei Ausfällen des DNA-Reparatursystems häufen sich Mutationen an. Da in Tumorzellen aufgrund deren erhöhter Proliferationsrate die DNA häufiger repliziert wird als anderen Zellen, lässt sich durch Vergleich von DNA-Sequenzen (sogenannten «Mikrosatellitenmarkern») Mikrosatelliteninstabilität

nachweisen. Untersuchungen der MSI werden häufig beim hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC) durchgeführt.

Zu «MSI», siehe Abschn. 4.2.7.3

Multiresistenz Mehrfachresistenz von Krankheitserregern

Multiresistenz bezeichnet die Unempfindlichkeit (Resistenz) von Krankheitserregern (Bakterien, Viren, Pilze) gegenüber mehr als einem Arzneimittel (Antibiotika, Antimykotika, Virostatika) verschiedener Wirkstoffklassen. Sogenannte mehrfach-resistente Keime werden auch als Multiresistente Erreger (MRE) bezeichnet, die Problemkeime und damit potentielle Auslöser von Hospitalinfektionen sind.

Zu «Multiresistenz», siehe die Abschn. 4.8, 4.6.8 und 4.6.9, «Antibiotikaresistenzen».

NCD *Non-Communicable Disease*

«NCD» (oder *Non-Communicable Disease*) heisst übersetzt nicht-übertragbare Krankheit. Es handelt sich dabei beispielsweise um Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, chronische Atemwegserkrankungen und psychische Störungen.

NGS *Next Generation Sequencing*

Ältere Methoden der DNA-Analyse beruhen auf enzymatischen oder chemischen Techniken und sequenzieren nur einzelne DNA-Abschnitte, die dann aufwendig zusammgefügt werden müssen. Mit dem *Next Generation Sequencing*, für das zahlreiche Technologieplattformen zur Verfügung stehen, gelingt mit Hilfe massiv-paralleler Hochdurchsatz-Sequenzierung die weitgehende Automatisierung, Beschleunigung und Kostensenkung des Prozesses, so dass ein gesamtes menschliches Genom innert weniger Stunden sequenziert und mit einem Referenzgenom abgeglichen werden kann.

Zu «NGS», siehe den Abschn. 5.4.1 und Tab. 5.3.

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

NICE ist eine Einrichtung des *Department of Health (DoH)* in Grossbritannien, die 1999 als «*National Institute for Clinical Excellence*» (ebenfalls «NICE») gegründet wurde und mit 01. April 2005 mit der *Health Development Agency* fusionierte. NICE führt offizielle HTAs für den englischen und walisischen *National Health Service (NHS)* durch und veröffentlicht verbindliche *Guidance* für die Nutzung von Technologien im NHS sowie *Clinical Guidelines* zu komplexen Problemen.

NOSO Nationale Strategie zur Überwachung, Verhütung und Bekämpfung von health-care-assoziierten Infektionen

Die «Nationale Strategie zur Überwachung, Verhütung und Bekämpfung von health-care-assoziierten Infektionen (Strategie NOSO)» des Bundesrats beinhaltet ein multimodales Vorgehen, beginnend mit Standardhygienemassnahmen und Impfungen bis hin zu *Governance*-, Struktur- und Monitoringmassnahmen. Die Strategie setzt eine funktionierende Labormedizin voraus.

Zu «NOSO», siehe den Abschn. 4.6.8

Nosokomial «im Spital erworben»

Nosokomiale Infektionen oder besser «Health Care-assoziierte Infektionen» (HAIs) sind Infektionen, die Patienten im Zusammenhang mit einer medizinischen Massnahme

erwerben, die in einem Spital, einer Pflegeeinrichtung oder ambulanten Praxis erfolgt ist.

Zu «nosokomial», siehe den Abschn. 4.6.8

NSCLC Non-small-cell lung cancer

Als NSCLC oder «Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom» wird jede Art von epithelialem Lungenkrebs mit Ausnahme des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*small cell lung cancer*, SCLC) bezeichnet. NSCLC-Tumore gehen von Epithelzellen aus und machen rund 75 % aller Bronchialkarzinome aus.

NSTEMI Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt

NSTEMI ist ein Myokardinfarkt, bei dem es im EKG nicht zu den typischen, länger anhaltenden ST-Segment-Hebungen kommt. Sein Nachweis beruht auf der Möglichkeit, eine ischämische Schädigung des Myokards durch Messung des kardialen Troponins zu erkennen.

Zu NSTEMI siehe auch Abschn. 4.4.2, 4.4.3, 4.4.4 und 4.4.5 (Akute Myokardinfarkte)

NYHA New York Heart Association (Classification)

Als «NYHA-Klassifikation» wird ein von der *New York Heart Association* (NYHA) vorgeschlagenes Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz nach ihrem Schweregrad anhand eindeutig definierter klinischer Kriterien bezeichnet.

OR Odds Ratio

OR oder «Odds Ratio» heisst übersetzt Chancen- oder Quotenverhältnis, manchmal auch «relative Chance», und ist eine Messzahl aus der Statistik, die die Stärke des Zusammenhangs zweier Merkmale quantifiziert. In der Epidemiologie ist die Odds Ratio ein Mass dafür, um wie viel größer die «Chance» in der Gruppe mit einem bestimmten Risikofaktor ist, Eine Erkrankung zu entwickeln, verglichen mit der «Chance» in der Gruppe ohne Risikofaktor. Die *Odds Ratio* oder das Chancenverhältnis kann Werte zwischen 0 und unendlich annehmen. (Ein Wert von 1 bedeutet ein gleiches Chancenverhältnis.) Die OR ist dementsprechend ein Mass der Effektstärke.

OKP Obligatorische Krankenpflegeversicherung

Die Schweizer «Obligatorische Krankenpflegeversicherung» (OKP) ist gemäss dem Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG) aus dem Jahr 1994 die umfassende Grundversicherung aller Personen, die ihren Wohnsitz in der Schweiz haben. Sie erbringt gesetzlich geregelte Grundleistungen bei Krankheit, Mutterschaft und Unfall und bietet allen Versicherten (durch im Wettbewerb untereinander stehende, frei wählbare Versicherungsgesellschaften) denselben Grundleistungsumfang an. Dabei wird sie über Beiträge der Versicherten (Prämien), Kostenbeteiligungen der Versicherten (Franchise, Selbstbehalt, Spitalbeitrag) und Gelder des Bundes und der Kantone (Prämienverbilligung) finanziert.

Opportunitätskosten Alternativ-/Nutzungs-/Verzichtskosten

«Opportunitätskosten» sind in der Ökonomie definiert als der Wert, den die nächstbeste alternative Verwendung eines knappen Faktors generiert hätte.

Outcome Behandlungs-/Therapieergebnis

Outcome, früher auch manchmal als *clinical endpoint benefit* beschrieben, beschreibt in der Medizin das (abschliessende) gesamthafte Ergebnis einer Massnahme und wird folglich im Rahmen klinischer Studien als Zielkriterium erfasst, um die Wirksamkeit verschiedener Massnahmen oder Verfahren zu dokumentieren und sie zueinander in Relation zu setzen. Dazu müssen vor Beginn einer Studie messbare Endpunkte definiert («prä-spezifiziert») werden.

PARP-Inhibitor Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor

PARP-Inhibitoren bezeichnen Gruppe von Wirkstoffen, die Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen hemmen. Dadurch verhindern sie die Reparatur von DNA-Schäden in Krebszellen im Rahmen einer Chemotherapie.

PCR Polymerase Chain Reaction

PCR heisst übersetzt «Polymerase-Ketten-Reaktion» und ist ein direktes labormedizinisches Nachweisverfahren, um Erbsubstanz mit dem Enzym DNA-Polymerase *in vitro* zu vervielfältigen und die molekulare Feinstruktur der Desoxyribonukleinsäure (DNA) zu untersuchen. PCR-Tests werden vielfach zur Abklärung von Erbkrankheiten und genetischen Fragestellungen (zum Beispiel von Erkrankungsrisiken), aber auch in der Diagnostik von zahlreichen Infektionskrankheiten eingesetzt. Ihr Vorteil liegt dabei insbesondere in der raschen Verfügbarkeit von Untersuchungsergebnissen, sowie einer in der Regel hohen Sensitivität.

Zu «PCR-Tests» auf SARS-CoV-2 im Rahmen der COVID-19-Pandemie, siehe Abschn. 4.7.5.2 zur Technik und 4.7.8 zur Interpretation von Testergebnissen.

Pegylierung/Pegyliertes Interferon- α 2a PEGyliertes rekombinantes Interferon alfa-2a

Pegyliertes Interferon- α 2a ist ein Wirkstoff, der u. a. im Rahmen der Behandlung der chronischen Hepatitis B eingesetzt wird und der die Virusreplikation in der Wirtszelle hemmt. «PEGylierung» ist ein pharmazeutisches Verfahren, bei dem das Interferon (oder andere Diagnostika oder Wirkstoffe) mit Polyethylenglykol (PEG) konjugiert werden. Ziele der «PEGylierung» sind verlängerte Plasmahalbwertszeit und verringerte Immunogenität.

Personalisierte Medizin [Individualisierte Medizin]

Personalisierte Medizin, individualisierte Medizin und auch Präzisionsmedizin sind schillernde Begriffe, die zu Missverständnissen geradezu einladen. Denn es geht stets um technische Entwicklungen, nicht um eine stärker zwendungsorientierte Medizin, wie speziell der Terminus «personalisiert» suggerieren könnte. Der gemeinsame Nenner der von uns daher unter dem Begriff «Präzisionsmedizin» subsumierten Ansätze, darunter der Stratifizierung von Patienten anhand biologischer Merkmale zur Ermöglichung zielgerichteter Therapien («*Targeted Therapies*»), noch jungen Techniken zur Analyse der genetischen und immunologischen Komplexität von Erkrankungen wie dem *Next Generation Sequencing* (NGS), schliesslich teilweise oder vollständig mutationsbasierten Therapien, ist die Idee, das herkömmliche Vorgehen durch die Bestimmung «der richtigen Therapie für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt» zu ersetzen. Im Unterschied zu den neuen molekularbiologischen, genetischen und immu-

nologischen Technologien ist dieses Bestreben jedoch weniger neu als gelegentlich von den Protagonisten der «Präzisionsmedizin» nahegelegt.

Zum Stichwort «personalisierte Medizin» siehe auch Abschn. 5.1

Perzentile Prozentrang

Perzentile sind in der (medizinischen) Statistik ein Mass für die Streuung einer statistischen Verteilung, die nach Rang oder Grösse der Einzelwerte sortiert ist. Ein Perzentil gibt folglich Auskunft darüber, welcher Anteil einer Verteilung über oder unter einem Messwert liegt. Beispielsweise bedeutet das 95. Perzentil, dass 95 % der Messwerte kleiner als oder gleich gross wie der Messwert des 95. Perzentils sind.

PICO Patient/Problem – Intervention – Comparison – Outcome

Als in der HTA-Welt verbreitet gebräuchliches Akronym steht PICO für «*Patient/Population/Problem*», d. h., Beschreibung der Patientenpopulation oder des Problems; «*Intervention*», d. h., untersuchtes diagnostisches/therapeutisches Verfahren; «*Comparison/Control*», d. h., die Vergleichsintervention; «*Outcome*», d. h. die Zielgrösse bzw. den angestrebten Endpunktnutzen («*endpoint benefit*»). Es reflektiert die Einsicht, dass vergleichende Aussagen zum Wert von Interventionen nie Allgemeingültigkeit, sondern fast immer nur hochspezifische Gültigkeit beanspruchen können.

PoC Point-of-Care

PoC- oder *Point of Care*-Testung bedeutet «patientennahe Sofortdiagnostik». PoC-Tests und/oder Schnelltests stellen eine standardisierte diagnostische Laboruntersuchung dar, die ohne grösseren Zeitaufwand und unkompliziert an nahezu jedem Ort durchgeführt werden kann. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher PoC-Tests zur Erkennung von Krankheitserregern und Funktionsstörungen des Körpers, wie zum Beispiel kardiale Marker (Troponin-Schnelltest), D-Dimer-Schnelltests oder Influenza-Schnelltests, sowie Schnelltests mit einfachen Geräten, wie beispielsweise für die Blutzuckermessung. Ihr Stellenwert kann nur Einzelfall-bezogen ermittelt werden; vgl. «PICO»-Kriterien.

Postanalytik Zeitraum nach Vorliegen eines labormedizinischen Messergebnisses

«Postanalytik» beschreibt den Anteil des diagnostischen Geschehens nach der Erstellung eines analytischen Messwertes, das heisst die Gesamtheit von Befunddarstellung und -kommunikation bis hin zur Rezeption und Interpretation beim Empfänger (im Regelfall dem Anforderer der Diagnostik).

Zur «Postanalytik» vgl. Abschn. 5.7.3.3 und 5.7.3.4.

Präanalytik Zeitraum bis zum Beginn der eigentlichen Laboranalytik

«Präanalytik» beschreibt den Teil des diagnostischen Prozesses, der vor der eigentlichen Erstellung des Analyse- beziehungsweise Messergebnisses liegt. Sie umschreibt die korrekte Indikationsstellung, im engeren Sinne die Probengewinnung und -lagerung, den Transport sowie Vorbereitung der analytischen Phase im Laboratorium. Sie hat im Gesamtprozess einen erheblichen Einfluss auf die Qualität eines (Labor-) Ergebnisses.

Zur «Präanalytik» vgl. Abschn. 5.7.3.1 und 5.7.3.4.

Präkanzerose Krebsvorstufe

Präkanzerosen sind Gewebeeränderungen oder Tumore, die eine mögliche oder gesicherte Vorstufe einer Krebserkrankung darstellen oder sich im Übergangsstadium zum Krebs befinden.

Prädiktiver Wert Vorhersagewert

«Prädiktive Werte» sind eine prävalenzabhängige Grösse, welche in Abhängigkeit von den Eigenschaften eines Tests (Sensitivität, Spezifität) die Wahrscheinlichkeit angeben, mit der die aus dem Testergebnis folgende Aussage zum Vorliegen der Krankheit richtig ist. Man unterscheidet hierbei zwischen positiv prädiktivem Wert (*Positive Predictive Value*, PPV) und negativ prädiktivem Wert (*Negative Predictive Value*, NPV). Der PPV ist die Wahrscheinlichkeit, mit der die Krankheit bei positivem Testergebnis tatsächlich vorliegt. Der NPV ist die Wahrscheinlichkeit, mit der die untersuchte Person (oder Untersuchungseinheit) bei negativem Testergebnis tatsächlich gesund ist. Zu «prädiktiven Werten» siehe Abschn. 4.4, 4.7.3 und 4.7.7.

Präsentismus Anwesenheit am Arbeitsplatz trotz Krankheit

«Präsentismus» beschreibt das Verhalten von Beschäftigten, trotz Krankheit am Arbeitsplatz zu sein, beziehungsweise in der Gesundheitsökonomie die in der Folge eintretende Reduktion der Arbeitsproduktivität durch Leistungseinschränkung von Beschäftigten.

Prävalenz Krankheitshäufigkeit in einer Population zu einem Zeitpunkt

«Prävalenz» bezeichnet die gesamte Anzahl der Krankheitsfälle in einem betrachteten Teil der Bevölkerung (oder einer Population) zu einem bestimmten Zeitpunkt oder während eines bestimmten Zeitraums.

Präzisionsmedizin siehe «personalisierte Medizin»**Pre-Test Prevalence/Pre-Test Probability** Vortestwahrscheinlichkeit (in Bezug zur Prävalenz)

Die «*Pre-Test Prevalence*» oder weiter gefasst auch «*Pre-Test Probability*» (Vortestwahrscheinlichkeit) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Erkrankung vorliegt, in Unabhängigkeit vom (erst noch einzuholenden) Befund einer diagnostischen Massnahme. Sie steht damit in Verbindung zur bevölkerungsweiten oder gruppenspezifischen Prävalenz; allerdings gehen in die Vortestwahrscheinlichkeit ausser epidemiologischen noch zusätzliche klinische Daten, Symptome, usw. ein.

Public Health Öffentliche Gesundheit

«*Public Health*» als interdisziplinäres Fachgebiet beschäftigt sich mit Fragen der Bevölkerungsgesundheit oder Volksgesundheit, hier vor allem mit Prävention, Gesundheitsförderung und der Lebenserwartung.

QALY Quality-Adjusted Life Year

«QALY» heisst übersetzt «qualitätsadjustiertes Lebensjahr» und stellt ein integrales Mass für die Bewertung eines Lebensjahres unter Berücksichtigung der Lebensqualität dar. Die Lebensqualität wird dabei anhand eines Nutzwertfaktors bewertet, der zwischen 0 für die schlechteste und 1 für die bestmögliche Lebensqualität als Ankerwert liegt. QALYs sind ein oft genutztes Mass in vergleichenden gesundheitsökonomischen

Evaluationen (der «Kosteneffektivität») und sollen einen Vergleich von Interventionen in ganz unterschiedlichen Indikationen ermöglichen.

Zu «QALY», siehe auch Abschn. 3.2.

RA Rheumatoide Arthritis

Die «RA» oder auch «chronische Polyarthritis» ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke. Betroffene leiden an chronischen Schmerzen und Schwellungen, anfangs vor allem in kleineren Gelenken der Finger und Zehen, später in verschiedenen weiteren Gelenken sowie in Sehnenscheiden und Schleimbeuteln. Die chronischen Entzündungen schränken die Funktion der betroffenen Gelenke empfindlich ein und können sie auf Dauer komplett zerstören.

Review (Wissenschaftliche) Übersichtsarbeit

Als «Review» wird im Allgemeinen eine (wissenschaftliche) Arbeit in Form einer Literaturübersicht zu einer konkreten Forschungs- oder (wissenschaftlichen) Fragestellung bezeichnet. Reviews stellen folglich den Forschungsstand zu einem bestimmten Thema dar; es existieren verschiedene Formen, die sich in ihrer Methodik/Vorgehensweise und in ihrem Anspruch unterscheiden: i) Ein **narrativer Review** bietet einen breiten Überblick zu einem bestimmten Thema, wobei die Auswahl der berücksichtigten Studien jedoch subjektiv und nicht nach transparenten Kriterien systematisch erfolgt. ii) Ein **Rapid Review** bezeichnet eine schnelle (weitgehend systematische) Evidenzsynthese zu einem stärker eingegrenzten Thema, wodurch die Ergebnisse limitiert sind (kein Vollständigkeitsanspruch). iii) Ein **systematischer Review** fasst die Ergebnisse aller Studien zu einem Recherchethema zusammen (Vollständigkeitsanspruch), prüft deren Qualität nach vordefinierten Einschluss- und Ausschlusskriterien und analysiert diese folglich in einem transparenten, systematischen Prozess.

Rezidiv Wiederauftreten einer Krankheit

Rezidive bezeichnen den Rückfall respektive das Wiederauftreten einer Krankheit nach klinisch vermuteter Heilung, beispielsweise bei einer Infektions- oder einer Tumorerkrankung.

RF Rheumafaktoren

«Rheumafaktoren» (RF) sind Autoantikörper, also Antikörper, die selbst gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Diese Autoantikörper treten bei bestimmten Autoimmunerkrankungen (insbesondere bei RA) auf. Es gibt verschiedene Tests, mit denen RF nachgewiesen werden können, beispielsweise ELISAs oder die Latexpartikel-Agglutination.

Sensitivität Diagnostische Sensitivität

«Sensitivität» ist ein Kriterium der Güte eines diagnostischen Tests. Sie ist eine prävalenzunabhängige Grösse und gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein diagnostischer Test einen Kranken auch tatsächlich als krank erkennt. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig positiven Testergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen. Je höher die Sensitivität eines Tests ist, desto sicherer erfasst er die Erkrankung. Dagegen beschreibt die analytische Sensitivität (nur) die Nachweisstärke eines Labortests beschreibt.

Zu «Sensitivität» siehe die Abschn. 3.4.4, 4.7.6 und 4.7.7.3

Serokonversion Umwandlung einer negativen in eine positive Seroreaktion

Serokonversion bezeichnet üblicherweise die Folge einer Immunantwort, das heisst das erstmalige Auftreten von erregerspezifischen Antikörpern im Blutserum nach einer Infektion oder Schutzimpfung.

Signifikanz Statistische Signifikanz

«Statistische Signifikanz» gibt an, wie stark Stichprobendaten von einer vorher festgelegten Annahme (Nullhypothese) abweichen. In der Praxis (also bei Anwendung von Signifikanztests) wird für gewöhnlich ein Signifikanzniveau (auch als Irrtumswahrscheinlichkeit bezeichnet) festgelegt (beispielsweise ein oder fünf Prozent), welche angibt, wie wahrscheinlich es ist, dass eine exakt zutreffende statistische Nullhypothese (die anhand von Studiendaten verworfen werden soll) irrtümlich verworfen werden kann.

SOFA-Score *Sepsis-related organ failure assessment score*

Der «SOFA-Score» wird verwendet, um den Zustand eines Patienten – primär mit Sepsis – und das Ausmass der Organschädigung im Verlauf der Behandlung zu beschreiben. Er wird regelmässig bestimmt und die Entwicklung des Wertes im Verlauf der (intensiv-) medizinischen Behandlung gibt dabei prognostische Auskunft über das Mortalitätsrisiko.

Spezifität Diagnostische Spezifität

«Spezifität» ist ein Kriterium der Güte eines diagnostischen Tests. Sie ist eine prävalenzunabhängige Grösse und gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein diagnostischer Test einen Gesunden tatsächlich auch als gesund einstuft. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig negativen Testergebnissen und der Summe aus falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen. Daneben gibt es noch die analytische Spezifität, die (nur) beschreibt inwieweit ein Labortest nur das misst, was er auch vorgibt zu messen.

Zu «Spezifität» siehe die Abschn. 3.4.4, 4.7.6 und 4.7.7.3

Standardisierung Siehe «Altersstandardisierung» und Abschn. 4.2.1.1

STEMI ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt

Ein «STEMI» ist ein Myokardinfarkt, bei dem es im EKG zu sichtbaren ST-Hebungen kommt.

Zu STEMI siehe auch Abschn. 4.4.2, 4.4.3, 4.4.4 und 4.4.5 (Akute Myokardinfarkte)

Surrogatparameter Ersatzgrösse

Surrogatparameter oder auch Surrogatmarker bezeichnen in klinischen Studien Messwerte, deren Beeinflussung die Wirkung beispielsweise eines Medikaments auf das Auftreten einer Krankheit oder eines Symptoms anzeigen soll. Ihr Vorhersagewert für patientenrelevante *Outcomes* muss im Einzelfall mittels Validierungsstudien belegt werden.

SwissHTA Schweizer Multi-Stakeholder HTA-Konsensus-Projekt

«SwissHTA» war eine gemeinsame Initiative von Schweizer Stakeholdern (santésuisse, Interpharma, FMH, SAMW sowie, im Beobachterstatus, GDK und BAG, unter der wissenschaftlichen Federführung des *Institute for Innovation & Valuation in Health Care*) in den Jahren von 2010 bis 2012, die ein gemeinsames Konzept für die schrittweise Einführung von HTA in der Schweiz vorlegte. Auch wenn der Vorschlag nicht im Ganzen umgesetzt wurde, diente er doch zahlreichen Prozessen der Weiterentwicklung von HTA in der Schweiz unter Berücksichtigung der WZW-Kriterien des KVG in Theorie und Praxis als erkennbare Inspiration.

Zu «SwissHTA», vgl. auch Abschn. 5.6.5 und die Website des Projekts, <http://www.swisshta.ch>.

Troponin Siehe Abschn. 4.4.2, 4.4.3, 4.4.4 und 4.4.5 (Akuter Myokardinfarkt) und 5.7.2 (Translation in die medizinische Alltagsversorgung).

VEGFR VEGF-Rezeptoren

«VEGFR» sind Rezeptoren für Wachstumsfaktoren aus der Gruppe der *Vascular Endothelial Growth Factors*. Sie bieten Angriffspunkte für gezielte Krebstherapien, die sich gegen Tumore mit ausgeprägter Angiogenese richten.

Zu «VEGFR», siehe auch Abschn. 4.2.4.4, die Abschnitte zu Darmkrebs (4.2.7 und 5.3.2.2) und Tab. 4.13 (VEGFR-Hemmer).

WHO World Health Organization

Die WHO ist die Weltgesundheitsorganisation mit aktuell 194 Mitgliedsstaaten und Hauptsitz in Genf, eine Koordinationsbehörde der Vereinten Nationen für das internationale öffentliche Gesundheitswesen. Ihr Auftrag ist es, allen Völkern zur Erreichung des bestmöglichen Gesundheitszustandes (von der WHO idealtypisch definiert als ein Zustand vollständigen physischen, geistigen und sozialen Wohlbefindens) zu verhelfen.

WZW Wirksamkeit/Zweckmässigkeit/Wirtschaftlichkeit

Gemäss Artikel 32 des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung (KVG) müssen alle Leistungen, die von der Obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) übernommen werden, wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein («WZW-Kriterien»). Für die Operationalisierung der WZW-Kriterien ist das Bundesamt für Gesundheit (BAG) im Eidgenössischen Departement des Inneren (EDI) federführend; Handreichungen zur Operationalisierung wurden seit Inkrafttreten des KVG mehrfach in verschiedenen Kontexten überarbeitet, in der jüngsten Iteration durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) zuletzt am 31. März 2022.

Bibliografie: Zitierte Literatur

- Acosta-Herrera M, González-Serna D, Martin J. The potential role of genomic medicine in the therapeutic management of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8 (6): 826.
- Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, ..., Badve SS. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32 (27): 2959–2966.
- Adashek JJ, LoRusso PM, Hong DS, Kurzrock R. Phase I trials as valid therapeutic options for patients with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019; 16: 773–778.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e44S–e88S.
- Aitken M, Longosz A, Malde R, Lada S, Wagner P, Chow I. *Evolving oncology endpoints: a new horizon for oncology outcomes*. Parsippany (NJ): IQVIA Institute for Human Data Science, 2021.
- Akehurst RL, Abadie E, Renaudin N, Sarkozy F. Variation in health technology assessment and reimbursement processes in Europe. *Value in Health* 2017; 20: 67–76.
- Alborino F, Burighel A, Tiller FW, van Helden J, Gabriel C, Raineri A, ..., Stekel H. Multicenter evaluation of a fully automated third-generation anti-HCV antibody screening test with excellent sensitivity and specificity. *Medical Microbiology and Immunology* 2011; 200 (2): 77–83.
- Alemao E, Ai MJ, Boonen AA, Stevenson MD, Verstappen SMM, Michaud K, ..., Rutten-van Molken MPMH. Conceptual model for the health technology assessment of current and novel interventions in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2018; 13 (10): e0205013.
- Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* 2020; 110: 102405.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, ..., Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology* 2010; 62 (9): 2569–2581.
- Alix-Panabières C, Pantel K. Challenges in circulating tumour cell research. *Nature Reviews. Cancer* 2014; 14 (9): 623–631.
- Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues. *Clinica Chimica Acta* 2019; 496: 7–12.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee

- for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36 (3): 959–969.
- Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports* 2003; 52 (RR-3): 1–13, 15.
- Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *British Medical Journal* 1994; 309: 188.
- 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia* 2020. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>.
- Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E, Roiz J, Mendivil J, Frankenstein L, ..., Mueller C; TRAPID-AMI investigators. Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. *PLoS One* 2017; 12 (11): e0187662.
- Amdisen A. Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. *Clinical Pharmacokinetics* 1977; 2 (2): 73–92.
- American College of Physicians (1988/1989). *MKSAP: medical knowledge self-assessment program VIII*. Philadelphia (US), 2018.
- American Psychiatric Association (APA); Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington DC, 2000.
- Amsterdam E, Wenger N. The 2014 American College of Cardiology ACC/American Heart Association Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Clinical Cardiology* 2015; 38 (2): 121–123.
- Amstutz U. Am Puls der Forschung: Hochdurchsatzsequenzierung in Liquid Biopsies. *Pipette* 2018; 1: 16–17.
- Amstutz U, Grob T, Largiadèr C, Vassella E. Liquid Biopsy: Tumorgenetik in Körperflüssigkeiten. *Pipette – Swiss Laboratory Medicine* 2017 (6): 11–12.
- analytica. *Das smarte Labor der Zukunft*. Weltleitmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie; analytica conference 2019. [abrufbar unter: https://www.analytica.de/ueber-die-messe/branchen/labor-4.0/index.html#av_202_text_image].
- Anand A, Lee K, Chapman AR, Ferry AV, Adamson PD, Strachan FE, et al. *High-sensitivity cardiac troponin on presentation to rule out myocardial infarction*. Unveröffentlichter Bericht; zitiert nach: Westwood M, Ramaekers B, Grimm S, Worthy G, Fayter D, Armstrong N, ..., Kleijnen J. High-sensitivity troponin assays for early rule-out of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2021; 25 (33): 1–306.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, ..., Juric D; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2019; 380 (20): 1929–1940.
- Andersen E, Casteigne B, Chapman WD, Creed A, Foster F, Lapins A, Shatz R, Sawyer RP. Diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. *Biomarkers in Neuropsychiatry* 2021; 5: 100041.
- Andersson D, Kristiansson H, Kubista M, Ståhlberg A. Ultrasensitive circulating tumor DNA analysis enables precision medicine: experimental workflow considerations. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2021; 3: 299–310.
- Anfinson TJ, Kathol RG. Screening laboratory evaluation in psychiatric patients: a review. *General Hospital Psychiatry* 1992; 14 (4): 248–257.
- Angst J, Paksarian D, Cui L, Merikangas KR, Hengartner MP, Ajdacic-Gross V, Rössler W. The epidemiology of common mental disorders from age 20 to 50: results from the prospective Zurich cohort Study. *Epidemiologie und Psychiatric Sciences* 2016; 25 (1): 24–32.

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine* 2001; 29 (7): 1303–1310.
- Anonymus. Ultra-precision medicine. *Nature Biotechnology* 2021; 39 (6): 645.
- Anonymous. Was bringen Tests auf Antikörper gegen SARS-COV-2? *Arznei-Telegramm* 2020; 51: 41–43.
- ANRESIS. *Antibiotikaresistenz: Laboratorien*. Institute for Infectious Diseases, University of Bern. Bern, 2021. [abrufbar unter: <https://www.anresis.ch/de/antibiotikaresistenz/laboratorien/>].
- Antonanzaz F, Goossens H. The economics of antibiotic resistance: a claim for personalized treatments. *European Journal of Health Economics* 2019; 20: 483–485.
- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, ..., Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics* 2003; 72 (5): 1117–1130.
- Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH, Cannon CP, ..., Tate J; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry* 2007; 53 (4): 547–551.
- Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, ..., Chan MH; International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clinical Biochemistry* 2015; 48 (4–5): 201–203.
- Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clinical Chemistry* 2017; 63 (1): 73–81.
- Arastéh K. *Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme, 2013 (3. Aufl.).
- Arefian H, Heiblein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, ..., Hartmann M. Hospital-related cost of sepsis: a systematic review. *Journal of Infection* 2017; 74: 107–117.
- Arefian H, Hagel S, Heublein S, Rissner F, Scherag A, Brunkhorst FM, ..., Hartmann M. Extra length of stay and costs because of health care-associated infections at a German university hospital. *American Journal of Infection Control* 2016; 44: 160–166.
- Arndt V, Feller A, Hauri D, Heusser R, Junker C, Kuehni C, ..., Schindler M. Herausgeber: Bundesamt für Statistik (BFS), Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung (NICER), Schweizer Kinderkrebsregister (SKKR). *Schweizerischer Krebsbericht 2015: Stand und Entwicklungen*. Neuchâtel, 2016. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/kataloge-datenbanken/publikationen.assetdetail.350143.html>].
- Asch DA, Patton JP, Hershey JC. Knowing for the sake of knowing: the value of prognostic information. *Medical Decision Making* 1990; 10 (1): 47–57.
- Assuncao MSC, Teich V, Shiramizo SCPL, Araujo DV, Carrera RM, Neto AS, Silva E. The cost-effectiveness ratio of a managed protocol for severe sepsis. *Journal of Critical Care* 2014; 29: 692.e1–692.e6.
- Augustovski F, Alfie V, Alcaraz A, García Martí S, Drummond MF, Pichon-Riviere A. A Value Framework for the Assessment of Diagnostic Technologies: A Proposal Based on a Targeted Systematic Review and a Multistakeholder Deliberative Process in Latin America. *Value in Health* 2021; 24 (4): 486–496.
- Bader L, Gullaksen SE, Blaser N, Brun M, Bringeland GH, Sulen A, ..., Gavasso S. Candidate Markers for Stratification and Classification in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology* 2019; 10: 1488.

- Baer N, Schuler D, Füglistler-Dousse S, Moreau-Gruet F; Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (OBSAN). *Depressionen in der Schweizer Bevölkerung*. Neuchâtel, 2013.
- Baker DE. Surrogate Markers and Drug Approvals. *Hospital Pharmacy* 2016; 51 (8): 611–614.
- Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, Fernandes LL, Tang S, Horne HN, ..., Pazdur R. FDA Approval Summary: Rucaparib for the Treatment of Patients with Deleterious BRCA Mutation-Associated Advanced Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research* 2017; 23 (23): 7165–7170.
- Bandelow B, Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021; 1–12.
- Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, ..., Stein RC; OPTIMA TMG (2016). Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *Journal of the National Cancer Institute* 2016; 108 (9): djw050.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, ..., Swain SM; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366 (2): 109–119.
- Bauer P, Hummel M, von Kalle C, Schmutzler R, Block A, Stroth M, ..., Engelke K. Molekulargenetische Diagnostik – Was wissen die Maschinen? Was wollen wir wissen? *Oncology Research and Treatment* 2016; 39 (suppl 2): 2–23.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, ..., Zernig G; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (6): 243–265.
- Bautsch W. Requirements and Assessment of Laboratory Tests. *Deutsches Aerzteblatt International* 2009; 106 (24): 403–406.
- Beastall GH. Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013; 51 (1): 221–227.
- Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition* 2013; 98 (6): 236–238.
- Beise U, Howald A, Huber F. *medix Guideline – Depression*. Zürich: Verein medix, 2019. [abrufbar unter: https://www.medix.ch/media/gl_depression_2019_4.4.19_mh_1.pdf].
- Bekliz M, Adea K, Alvarez C, Essaidi-Laziosi M, Escadafal C, Kaiser L, Eckerle I. *Analytical sensitivity of seven SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant*. medRxiv preprint; <https://doi.org/10.1101/2021.12.18.21268018>; 22. Dezember 2021.
- Bertilsson L, Tomson T, Tybring G. Pharmacokinetics: time-dependent changes-autoinduction of carbamazepine epoxidation. *Journal of Clinical Pharmacology* 1986; 26 (6): 459–462.
- Biaggi P, Ammann C, Imperiali M, Hammerer-Lercher A, Breidthardt T, Müller C, ..., Ruschitzka F. Soluble ST2 – a new biomarker in heart failure. *Cardiovascular Medicine* 2019; 22: w02008.
- Blach S, Schaetti C, Bruggmann P, Negro F, Razavi H. Kosten-Nutzen-Analyse von Strategien zur Bewältigung der Krankheitslast des Hepatitis-C-Virus in der Schweiz. *Swiss Medical Weekly* 2019; 149: w20026.
- Black CE. The cost-effectiveness plane: a graphic presentation of cost-effectiveness. *Medical Decision Making* 1990; 10: 212–215.
- Blackstone EH. Precision Medicine Versus Evidence-Based Medicine: Individual Treatment Effect Versus Average Treatment Effect. *Circulation* 2019; 140 (15): 1236–1238.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, ..., O'Shaughnessy J. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (21): 2585–2592.

- Blank PR, Moch H, Szucs TD, Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clinical Cancer Research* 2011; 17 (19): 6338–6346.
- Blank PR, Schwenkglenks M, Moch H, Szucs TD. Human epidermal growth factor receptor 2 expression in early breast cancer patients: a Swiss cost-effectiveness analysis of different predictive assay strategies. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 124 (2): 497–507.
- Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, ..., Reinhart K; MEDUSA Study Group. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Critical Care* 2014; 18 (2): R42.
- Blüher M, Saunders SJ, Mittard V, Torrejon Torres R, Davis JA, Saunders R. Critical review of European health-economic guidelines for the Health Technology Assessment of medical devices. *Frontiers in Medicine* 2019; 6: 278, 1–12.
- Bodmer N, Scheidegger N. Was gibt es Neues bei akuten Leukämien im Kindesalter. *Paediatrica* 2020; 31 (1): 8–12.
- Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Lopez-Ayala P, Walter JE, ..., Mueller C; APACE Investigators. Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75 (10): 1111–1124.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, De Braud F, ..., Loos AH. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 (5): 663–671.
- Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, ..., Young SJ; & British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2014; 28 (3): 179–203.
- Bonetta L. Whole-genome sequencing breaks the cost barrier. *Cell* 2010; 6 (11): 917–919.
- Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clinical Chemistry* 2002; 48 (5): 691–698.
- Borthakur G, Cortes JE. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *International Journal of Hematology* 2004; 79 (5): 411–419.
- Bourbon E, Alcazer V, Chelie E, Huet S, Sujobert P. How to obtain a high quality ctDNA in lymphoma patients: preanalytical tips and tricks. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14 (7): 617.
- Bowman GL, Dayon L, Kirkland R, Wojcik J, Peyratout G, Severin IC, ..., Popp J. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14 (12): 1640–1650.
- Boyiadzis MM, Kirkwood JM, Marshall JL, Pritchard CC, Azad NS, Gulley JL. Significance and implications of FDA approval of pembrolizumab for biomarker-defined disease. *Journal of Immunotherapy of Cancer* 2018; 6 (1): 35.
- Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2011; 70 (11): 960–969.
- Bradburn S, Murgatroyd C, Ray N. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2019; 50: 1–8.
- Brahmi N, Kouraichi N, Abderrazek H, Thabet H, Amamou M. Clinical experience with carbamazepine overdose: relationship between serum concentration and neurological severity. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008; 28 (2): 241–243.

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018. *GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68 (6): 394–424.
- Brazil R. *The future of «next generation» DNA sequencing*. London, 2021. [abrufbar unter: <https://www.chemistryworld.com/news/the-future-of-next-generation-dna-sequencing/4014391.article>].
- Bruggmann P. Hepatitis C – Eine Erfolgsgeschichte. *Primary and Hospital Care – Allgemeine Innere Medizin* 2018; 18 (16): 282–285.
- Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, ..., Axer H. *S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge (AWMF-Registernummer: 079–001)*; Jena, 2018. [abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/ll-liste/deutsche-sepsis-gesellschaft-ev.html>].
- Bruno RR, Donner-Banzhoff N, Söllner W, Frieling T, Müller C, Christ M. Interdisziplinäre Versorgung akuter Thoraxschmerzen. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015; 112: 768–780.
- Bularga A, Lee KK, Stewart S, Ferry AV, Chapman AR, Marshall L, ..., Anand A. High-sensitivity troponin and the application of risk stratification thresholds in patients with suspected acute coronary syndrome. *Circulation* 2019; 140: 1557–1568.
- Bundesamt für Bevölkerungsschutz (BABS). *Nationale Cyber-Risiko Strategie NCS/Schutz kritischer Infrastrukturen SKI. Factsheet zum kritischen Teilsektor Labordienstleistungen*. Bern, Bundesamt für Bevölkerungsschutz, Oktober 2016. [abrufbar unter: <https://www.babs.admin.ch/de/aufgabenbabs/ski/nationalestrategie.html>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Faktenblatt Neue Krankheit COVID-19 (Coronavirus): Regelung der Kostenübernahme der Analyse auf Sars-CoV-2 und der damit verbundenen Leistungen*. Bern, 18. Dezember 2021. [abrufbar unter: https://www.zh.ch/content/dam/zhweb/bilder-dokumente/themen/gesundheits/corona/hauptseite/bag_covid_19_%20faktenblatt_kostenuebernahme_der_analyse_und_medizinischen_leistungen.pdf].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Die gesundheitspolitischen Prioritäten des Bundesrates: Bericht Gesundheit 2020*. Bern, 2013. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/strategie-und-politik/gesundheits-2020/eine-umfassende-strategie-fuer-das-gesundheitswesen.html>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Die gesundheitspolitische Strategie des Bundesrates 2020–2030*. Bern: Bundesamt für Gesundheit (BAG), 2019. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/strategie-und-politik/gesundheits-2030/gesundheitspolitische-strategie-2030.html>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Operationalisierung der Begriffe Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit*. Arbeitspapier, Version 4.0. Bern: Bundesamt für Gesundheit (BAG), 08. August 2017. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Publikationen: Broschüren und Poster: Publikationen im Bereich Versicherungsaufsicht. Die obligatorische Krankenversicherung*. Bern, 2021. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/das-bag/publikationen/broschueren/publikationen-va/publikation-sie-fragen-wir-antworten-oblig-kv.html>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Re-Evaluation von Leistungen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung – HTA*. Bern, 2015. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-bezeichnung-der-leistungen/re-evaluation-hta.html>].
- Bundesärztekammer. Präzisionsmedizin: Bewertung unter medizinisch-wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekte. Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 17. Januar 2020 (Berlin). *Deutsches Ärzteblatt* 2020; A1–A11.
- Bundesrat. *Nationale Strategie zur Überwachung, Verhütung und Bekämpfung von healthcare-assoziierten Infektionen (Strategie NOSO) im Rahmen der Bundesrätlichen Strategie Gesundheit 2020*. Bern, 2016. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/strategie-und-politik/>].

- [nationale-gesundheitsstrategien/strategie-noso%2D%2Dspital%2D%2Dund-pflegeheiminfektionen.html](#)].
- Bundesrat. *Strategie Antibiotikaresistenzen Schweiz (StAR)*. Bern, 2015. [abrufbar unter: <https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/das-blv/strategien/nationale-strategie-antibiotikaresistenzen.html>].
- Burris HA 3rd. Correcting the ASCO position on phase I clinical trials in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2020; 17 (2): 125.
- Buxton M. Economic forces and hospital technology. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1987; 3: 241–251.
- Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2019; 12 (5): 407–442.
- Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker? *Annals of Oncology* 2014; 25 (2): 542.
- Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine* 2018; 243 (3): 213–221.
- Calvert J, Hoffman J, Barton C, Shimabukuro D, Ries M, Chettipally U, ..., Das R. Cost and mortality impact of an algorithm-driven sepsis prediction system. *Journal of Medical Economics* 2017; 20 (6): 646–651.
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, ..., Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389 (10075): 1195–1205.
- Caraballo C, Jaimes F. Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2019; 92: 629–640.
- Carl DL, Vokinger KN. Patients' access to drugs with rebates in Switzerland – Empirical analysis and policy implications for drug pricing in Europe. *The Lancet Regional Health Europe* 2021; 3: 100050.
- Caro JJ, Brazier JE, Karnon J, Kolominsky-Rabas P, McGuire AJ, Nord E, Schlander M. Determining value in Health Technology Assessment: stay the course or tack away? *Pharmacoeconomics* 2019; 37 (3): 293–299.
- Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, ..., Shepard HM. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; 89 (10): 4285–4289.
- Carvalho GA, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2013; 57 (3): 193–204.
- Cassini A, Diaz-Högberg L, Plachouras A, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, ...; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2019; 19 (1): 56–66.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*. Atlanta, 2013. [abrufbar unter: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*. Atlanta, 2019. [abrufbar unter: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Genomics & Precision Health: ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests*. Atlanta, 2010. [abrufbar unter: <https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/index.htm>].

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Locations and reasons for initial testing for hepatitis C infection – chronic hepatitis cohort study, United States, 2006–2010. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2013; 62: 645–648.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Testing Strategies for SARS-CoV-2*. Atlanta, 2021. [abrufbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/sars-cov2-testing-strategies.html>].
- Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, Lee SH, Chou HC, Yeo YE, ..., Lee CC. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis – a systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(5): e62323.
- Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, ...; High-STEACS Investigators. High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2020; 141 (3): 161–171.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierio P, Larkin J, ..., Eggermont AM; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364 (26): 2507–2516.
- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, ..., Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101 (10): 736–750.
- Chen EY, Haslam A, Prasad V. FDA Acceptance of Surrogate End Points for Cancer Drug Approval: 1992–2019. *JAMA Internal Medicine* 2020; 180 (6): 912–914.
- Chen FC, Kung CT, Cheng HH, Cheng CY, Tsai TC, Hsiao SY, Su CM. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment predicts 72-h mortality in patients with suspected infection. *European Journal of Emergency Medicine* 2019; 26 (5): 323–328.
- Cheng CY, Datzmann T, Hernandez D, Schmitt J, Schlender M. Do certified cancer centers provide more cost-effective care? A health economic analysis of colon cancer care in Germany using administrative data. *International Journal of Cancer* 2021; 149 (10): 1744–1754.
- Christ M, Popp S, Pohlmann H, Poravas M, Umarov D, Bach R, Bertsch T. Implementation of High Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement in the Emergency Department. *The American Journal of Medicine* 2010; 123 (12): 1134–1142.
- Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value in Health* 2017; 20 (3): 487–495.
- Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, ..., Sculpher M. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technology Assessment* 2015; 19 (14): 1–503, v–vi.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, ..., Panel Members. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 2015; 26 (8): 1533–1546.
- Colby JM, Wheeler FC, Petrie KA, Gould KL, Schmitz JE. Institutional training opportunities for PhD students in laboratory medicine: an unmet career development need? *Journal of Applied Laboratory Medicine (JALM)* 2020; 5: 412–416.
- Coleman WB, Anders CK. Discerning Clinical Responses in Breast Cancer Based On Molecular Signatures. *The American Journal of Pathology* 2017; 187 (10): 2199–2207.
- Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C, HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *Journal of Viral Hepatitis* 2001; 8 (2): 87–95.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, ..., Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syn-

- dromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2020; ehaa575.
- Collins N, Barnes TR, Shingleton-Smith A, Gerrett D, Paton C. Standards of lithium monitoring in mental health trusts in the UK. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 80.
- Collins CD, Brockhaus K, Sim T, Suneja T, Malani AN. Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2019; 76: 1219–1225.
- Collins DC, Sundar R, Lim J, Yap TA. Towards Precision Medicine in the Clinic: From Biomarker Discovery to Novel Therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences* 2017; 38 (1): 25–40.
- Collinson PO, Gaze DC, Thokala P, Goodacre S. Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers – Contemporary Biomarker Evaluation (RATPAC CBE). *Health Technology Assessment* 2013; 17 (15).
- Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature. *Pharmacotherapy* 2018; 38 (5): 569–581.
- Coward S, Leggett L, Kaplan GG, Clement F. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. *BMJ Open* 2016; 6 (9): e011821.
- Creutzig U, Dworzak M, Reinhardt D. *AWMF/S1-Leitlinie: Akute myeloische Leukämie – AML – im Kindes- und Jugendalter*. AWMF Register-Nr. 025/031; Version 03_2019.
- Cutler DM. Early Returns from the Era of Precision Medicine. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2020; 323 (2): 109–110.
- Daft R. *Essential Organization Theory and Design*. Mason (OH): Thomson Southwestern, 2007 (9. Aufl.).
- Dagher G, Becker KF, Bonin S, Foy C, Gelmini S, Kubista M, ..., Zatloukal K. Pre-analytical processes in medical diagnostics: New regulatory requirements and standards. *New Biotechnology* 2019; 52: 121–125.
- Daniels N. *Just health care*. Cambridge (MA): Harvard University Press, 1985.
- Dawoud D, Naci H, Ciani O, Bujkiewicz S. Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment. *BMJ* 2021; 374: n2191.
- De los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Archives of Internal Medicine* 1989; 149 (3): 526–532.
- De Oro N, Gauthreaux ME, Lamoureux J, Scott J. The use of procalcitonin as a sepsis marker in a community hospital. *Journal of Applied Laboratory Medicine* 2019; 3 (4): 545–552.
- Dedes KJ, Szucs TD, Imesch P, Fedier A, Fehr MK, Fink D. Cost-effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a model-based analysis of the HERA and FinHer trial. *Annals of Oncology* 2007; 18 (9): 1493–1499.
- Delitala A, Terracciano A, Fiorillo E, Orrù V, Schlessinger D, Cucca F. Depressive symptoms, thyroid hormone and autoimmunity in a population-based cohort from Sardinia. *Journal of Affective Disorders* 2016; 191: 82–87.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Anane D, Gerlach H, Opal SM, ...; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine* 2013; 39 (2): 165–228.
- Delva NJ, Hawken ER. Preventing lithium intoxication. Guide for physicians. *Canadian Family Physician* 2001; 47: 1595–1600.
- Dendukuri N, Khetani K, McIsaac M, Brophy J. Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *CMAJ* 2007; 176 (10): 1429–1434.
- Denkert C, von Minckwitz G. Reply to Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker! *Annals of Oncology* 2014; 25 (2): 542–543.

- Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, LeStrat Y, ..., Yazdanpanah Y. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (4): 785–792.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). *DEGAM-Leitlinie zum Brustschmerz (S3-Leitlinie)*. Frankfurt am Main, 2011. [abrufbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/Leitlinien-Entwurfe/053-023_Brustschmerz/LL-15_Langfassung_Brustschmerz.pdf].
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), BÄK, KBV, AWMF; Herausgeber für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression – Langfassung*; 2. Auflage, Version 5, 2015. [abrufbar unter: <http://www.depression.versorgungsleitlinien.de>].
- Diaby V, Tawk R, Sanogo V, Xiao H, Montero AJ. A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2015; 151 (1): 27–40.
- Dicks KV, Stout JE. Molecular diagnostics for *mycobacterium tuberculosis* infection. *Annual Review of Medicine* 2019; 70: 77–90.
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, ..., John T; trial investigators (2020). Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (2): 271–282.
- Doecke JD, Pérez-Grijalba V, Fandos N, Fowler C, Villemagne VL, Masters CL, ..., Sarasa M; AIBL Research Group. Total A β 42/A β 40 ratio in plasma predicts amyloid-PET status, independent of clinical AD diagnosis. *Neurology* 2020; 94 (15): e1580–e1591.
- Dolan P, Shaw R, Tsuchiya A, Williams A. QALY maximisation and people’s preferences: a methodological review of the literature. *Health Economics* 2005; 14 (2): 197–208.
- Domingo E, Camps C, Kaisaki PJ, Parsons MJ, Mouradov D, Pentony MM, ..., Tomlinson I. Mutation burden and other molecular markers of prognosis in colorectal cancer treated with curative intent: results from the QUASAR 2 clinical trial and an Australian community-based series. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 2018; 3 (9): 635–643.
- Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, ..., Krishnan K. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (15_suppl): 3510–3510.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, ..., Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *The New England Journal of Medicine* 2018; 378 (8): 731–739.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs*. Oxford: Oxford University Press, 2015 (4. Aufl.).
- DuBois JM, Mozerky J, Antes A, English T, Parsons MV, Baldwin K. Attitudes toward genomics and precision medicine. *Journal of Clinical and Translational Science* 2021; 5 (1): e120.
- Dugger SA, Platt A, Goldstein DB. Drug development in the era of precision medicine. *Nature Reviews Drug Discovery* 2018; 17 (3): 183–196.
- Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A. *Praktische Rheumatologie*. Wien: Springer Vienna, 2012 (5. Aufl.).
- Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O, Luria D, ..., Basso G; International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2018; 94 (1): 82–93.

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 (9472): 1687–1717.
- Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost effectiveness of universal screening for hepatitis C virus infection in the era of direct-acting, pangenotypic treatment regimens. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17 (5): 930–939.e9.
- EFPIA/MTE. *Joint EFPIA – MedTech Europe White Paper on the assessment of companion diagnostics under the IVD regulation: «Determining the path for assessment of a companion diagnostic (CDx) under the In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation»*. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, MedTech Europe; 2020. [abrufbar unter: https://www.efpia.eu/media/554434/2020_05_27_efpia-mte_determining-the-path-for-assessment-of-cdx-under-ivdr_final.pdf].
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, ..., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32 (1): 23–33.
- Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Frederico M, Hutchings M, Illidge T, ..., ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29 (Suppl 4): iv19–iv29.
- Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. *Immunology & Cell Biology* 2021; 99: 21–33.
- European Centre for Disease Control (ECDC), European Medicines Agency (EMA). *The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multi-drug resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents 2009*. Stockholm, 2009.
- Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Martínez Taboada VM, ..., Finckh A. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74 (6): 979–984.
- Engdahl C, Bang H, Dietel K, Lang SC, Harre U, Schett G. Periarticular Bone Loss in Arthritis Is Induced by Autoantibodies Against Citrullinated Vimentin. *Journal of Bone and Mineral Research* 2017; 32 (8): 1681–1691.
- Engelmann I, Kazali Alidjinou E, Ogiez J, Pagneux Q, Miloudi S, Benhalima I, ..., Szunerits S. Pre-analytical issues and cycle threshold values in SARS-CoV-2 Real-Time RT-PCR testing: should test results include these? *ACS Omega* 2021; 6: 6528–6536.
- EPFL International Risk Governance Center (IRGC). *The economics of precision medicine. A risk governance perspective*. Lausanne: École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) International Risk Governance Center (IRGC), 2018. [abrufbar unter: <https://www.epfl.ch/research/domains/irgc/>].
- Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, ..., van Weert H; Task Force on the management of chest pain. Task force on the management of chest pain. *European Heart Journal* 2002; 23 (15): 1153–1176.
- Escherich G, Schrappe M. *AWMF/SI-Leitlinie: Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter*. AWMF Register-Nr. 025/014; Versionsnummer 7.0/Version 05_2021.
- Espósito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. Sepsis and septic shock: new definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2017; 10: 204–212.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017; 67 (2): 370–398.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology* 2017; 66 (1): 153–194.

- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Methods for health economic evaluations – a guideline based on current practices in Europe. EUNETHTA, Brüssel, Mai 2015. [abrufbar unter https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf]
- Falconi A, Lopes G, Parker JL. Biomarkers and receptor targeted therapies reduce clinical trial risk in non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2014; 9 (2): 163–169.
- Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing sepsis – The role of laboratory medicine. *Clinical Chimica Acta* 2016; 460: 203–210.
- Farbman L, Avni T, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Cost-benefit of infection control interventions targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: systematic review. *Clinical Microbiology and Infection* 2013; 19(12): E582–E593.
- Faulkner E, Holtorf A-P, Walton S, Liu CY, Lin H, Biltaj E, ..., Payne K. Being Precise About Precision Medicine: What Should Value Frameworks Incorporate to Address Precision Medicine? A Report of the Personalized Precision Medicine Special Interest Group. *Value in Health* 2020; (23) 5: 529–539.
- Ferkol T, Quinton P. Precision medicine: at what price? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 192 (6): 658–659.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, ..., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer* 2018; 103: 356–387.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, ..., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013; 49 (6): 1374–1403.
- Fernandez-Montero A, Argemi J, Rodriguez JA, Arino AH, Moreno-Galarraga L. Validation of a rapid antigen test as a screening tool for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic populations. Sensitivity, specificity and predictive values. *Eclinical Medicine* 2021; 37: 100954.
- Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, ..., Krüger K. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2018; 77 (Suppl 2): S35–S53.
- Fiehn C, Krüger K. Treatment algorithm for rheumatoid arthritis; According to the S2e guidelines 2018/Therapiealgorithmus der rheumatoiden Arthritis nach der S2e-Leitlinie 2018. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019; 78 (6): 529–539.
- Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, ..., Liang MH. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151 (9): 612–621.
- Findeisen A, Arefian H, Doenst T, Hagel S, Pletz MW, Hartmann M, Maschmann J. Economic burden of surgical site infections in patients undergoing cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2018; 1–7.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, ..., International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 193 (3): 259–272.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respiratory Medicine* 2018; 6: 223–230.
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, ..., Reinhart K. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 2020; 46: 1552–1562.

- Foederatio Medicorum Helveticorum (FMH; Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte). *Merkblatt Abrechnung medizinischer Leistungen in Zusammenhang mit COVID-19*. Version 25.0 vom 23. Dezember 2021. Bern, 2021. [abrufbar unter: <https://www.fmh.ch>].
- Food and Drug Administration (FDA). *In Vitro Companion Diagnostic Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. United States, 2014. [abrufbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/vitro-companion-diagnostic-devices>].
- Food and Drug Administration (FDA). *Guidance Document: Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products (FDA-2012-D-1145; March 2019)*. United States, 2019. [abrufbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enrichment-strategies-clinical-trials-support-approval-human-drugs-and-biological-products>].
- Food and Drug Administration (FDA). *Developing and Labeling In vitro Companion Diagnostic Devices for a Specific Group of Oncology Therapeutic Products Guidance for Industry*. United States, April 2020. [abrufbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/developing-and-labeling-vitro-companion-diagnostic-devices-specific-group-oncology-therapeutic>].
- Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clinical Chemistry* 1996; 42 (5): 813–816.
- Forsman RW. The value of the laboratory professional in the continuum of care. *Clinical Leadership & Management Review* 2002; 16 (6): 370–373.
- Frei R. Sepsis heute. Herausforderung für das Labor. Persönliche Mitteilung, 02. Juni 2021.
- Frenel JS, Carreira S, Goodall J, Roda D, Perez-Lopez R, Tunariu N, ..., de Bono JS. Serial Next-Generation Sequencing of Circulating Cell-Free DNA Evaluating Tumor Clone Response To Molecularly Targeted Drug Administration. *Clinical Cancer Research* 2015; 21 (20): 4586–4596.
- Fretz R, Negro F, Bruggmann P, Lavanchy D, De Gottardi A, Pache I, ..., Cerny A. Hepatitis B and C in Switzerland – healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection. *Swiss Medical Weekly* 2013; 143: w13793.
- Frey S, Blankart CR, Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics* 2016; 34 (5): 479–498.
- Frosch M, Huber F, Beise U. *mediX Guideline – Depression*. Zürich: Verein medix, 2014. [abrufbar unter: https://www.medix.ch/media/medix_gl_depression_2014_1.pdf].
- Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Medical Decision Making* 1991; 11 (2): 88–94.
- Gao F, Ren L, Zhang C-Q, Mu F-Y, You Y-Q, Liu Y-H. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody for rheumatoid arthritis in a Chinese population: a meta-analysis. *Rheumatology International* 2012; 32 (10): 3201–3218.
- Garattini L, Curto A, Freemantle N. Personalized medicine and economic evaluation in oncology: all theory and no practice? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2015; 15 (5): 733–738.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, ..., Woeber KA; for the American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice* 2012; 18 (6): 988–1028.
- García-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D, Wainberg Z, Ronga P, Witzler P, Stintzing S. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors. *Frontiers in Oncology* 2019; 9: 849.

- Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, ..., Hui R. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37 (28): 2518–2527.
- Garrison LP Jr, Lubeck D, Lalla D, Paton V, Dueck A, Perez EA. Cost–effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2007; 110 (3): 489–498.
- Garrison LP Jr, Towse A. A Strategy to Support Efficient Development and Use of Innovations in Personalized Medicine and Precision Medicine. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2019; 25 (10): 1082–1087.
- Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. *Bayesian Data Analysis*. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC 2004 (2. Aufl).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Krebsfrüherkennungs-Richtlinie: Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening*. Berlin, 2017. [abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/2572/>].
- Genuino AJ, Chaikledkaew U, Guerrero AM, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Cost-utility analysis of adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive early-stage breast cancer in the Philippines. *BMC Health Services Research* 2019; 19 (1): 874.
- Geruso M, Jena AB, Layton TJ. *Will personalized medicine mean higher cost for consumers?* Boston (MA): Harvard Business Review 2018. [abrufbar unter: <https://hbr.org/2018/03/will-personalized-medicine-mean-higher-costs-for-consumers/>].
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, ..., Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355 (26): 2733–2743.
- Ghabri S, Lam L, Bocquet F, Spath HM. Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Biological Treatment Sequences for Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Previously Treated with Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs. *Pharmacoeconomics* 2020; 38 (5): 459–471.
- Ghebreyesus TA. *WHO director general's opening remarks at the March 16, 2020 media briefing*. Genf, 16. März, 2020 [abrufbar unter: <https://www.who.int/directorgeneral/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D16-march-2020>].
- Giani A, Schaefer S, Sabbioni M, Rutishauer A. Guidelines für Grundversorgende: Depression. *Primary and Hospital Care: Allgemeine Innere Medizin* 2018, 18 (5): 78–81.
- Giani A, Schäfer S, Sabbioni M, Rutishauser A. *Guideline Depression*. Bern, 2016. [abrufbar unter: <https://www.guidelines.fmh.ch/>].
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, ..., Baselga J. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (6): 640–647.
- Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, Makens PK, Kaplan BC, Vaughn RH, ..., Campbell WB. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: Serial CK-MB sampling in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine* 1990; 19 (12): 1359–1366.
- Ginsburg GS, Phillips KA. Precision Medicine: From Science to Value. *Health Affairs (Millwood)* 2018; 37 (5): 694–701.
- Global Harmonization Task Force (GHTF; Study Group 1). *Principles of Medical Devices Classification [Final Document]*. GHTF/SG1/N15, 2006. [abrufbar unter: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n15-2006-guidance-classification-060627.pdf>].

- Godsey JH, Silvestro A, Barrett JC, Bramlett K, Chudova D, Deras I, ..., Leiman LC. Generic protocols for the analytical validation of next-generation sequencing-based ctDNA assays: a joint consensus recommendation of the BloodPAC's Analytical Variables Working Group. *Clinical Chemistry* 2020; 66 (9): 1156–1166.
- Goetz MP, Kamal A, Ames MM (2008). Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2008; 83 (1): 160–166.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York, NY: Oxford University Press, 1996.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, ..., Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011; 22 (8): 1736–1747.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, ..., Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 2013; 24 (9): 2206–2223.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, ...; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11 (1): 39–51.
- Gómez-Arango C, Gorostiza I, Úcar E, García-Vivar ML, Pérez CE, De Dios JR, ..., Nagore D. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring-Guided Adalimumab Therapy in Rheumatic Diseases: A Prospective, Pragmatic Trial. *Rheumatology and Therapy* 2021; 8 (3): 1323–1339.
- Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens JW, Leaviss J, Al Khalaf M, ..., Wang J. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *Health Technology Assessment* 2013; 17 (1).
- Gordon LG, White NM, Elliott TM, Nones K, Beckhouse AG, Rodriguez-Acevedo AJ, ... Schofield DJ. Estimating the costs of genomic sequencing in cancer control. *BMC Health Services Research* 2020; 20 (1): 492.
- Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, Iannone F, Lie E, Canhão H, ..., Finckh A. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis & Rheumatology* 2016; 68: 1346–1352.
- Gottwald S, Huster S. Personalisierte Medizin als Orphanisierung: rechtliche und ethische Fragen. *Ethik in der Medizin* 2013; 25 (3): 259–266.
- Govindan R, Mandrekar SJ, Gerber DE, Oxnard GR, Dahlberg SE, Chaft J, ..., Vokes EE. ALCHEMIST Trials: A Golden Opportunity to Transform Outcomes in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 2015; 21 (24): 5439–5444.
- Graham CN, Hechmati G, Fakhri MG, Knox HN, Maglinte GA, Hjelmgren J, ..., Schwartzberg LS. Cost-minimization analysis of panitumumab compared with cetuximab for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Journal of Medical Economics* 2015, 18 (8): 619–628.
- Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 2009; 23 (4): 331–349.
- Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *Journal of Thoracic Disease* 2020; 12 (Suppl 1): S5–S15.

- Gressner AM, Arndt T (Hrsg). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin: Springer, 2019 (3. Aufl.).
- Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, ..., Wörmann B (SG-MO-Leitlinie Lungenkarzinom). *Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)*. Berlin, 2019. [abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>].
- Grob PJ. Virale Hepatitis in der Schweiz (Teil 1). *Swiss Medical Forum* 2012; 12 (37): 705–707.
- Grochtdreis T, Brettschneider C, Wegener A, Watzke B, Riedel-Heller S, Härter M, König H. Cost-effectiveness of collaborative care for the treatment of depressive disorders in primary care: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0123078.
- Gromova M, Vaggelas A, Dallmann G, Seimetz D. Biomarkers: Opportunities and Challenges for Drug Development in the Current Regulatory Landscape. *Biomark Insights* 2020; 15: 1177271920974652.
- Grossmann V, Kohlmann A, Klein HU, Schindela S, Schnittger S, Dicker F, ..., Haferlach C. Targeted next-generation sequencing detects point mutations, insertions, deletions and balanced chromosomal rearrangements as well as identifies novel leukemia-specific fusion genes in a single procedure. *Leukemia* 2011; 25 (4): 671–680.
- Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, Berrino A, Tolusso B, Basile M, ..., Armuzzi A. Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study. *Journal of Crohn's & Colitis* 2018; 12 (9): 1079–1088.
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, ..., Lieb R; CDBE 2010 Study Group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21 (10): 718–779.
- Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *Canadian Medical Association Journal* 1986; 134 (6): 587–594.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336 (7650): 924–926.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64 (4): 380–382.
- Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochemia Medica* 2016; 26 (3): 297–307.
- Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. *Journal of Thyroid Research* 2012; 590648.
- Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2018; 391 (10129): 1524–1537.
- Hallworth MJ, Epner PL, Ebert C, Fantz CR, Faye SA, Higgins TN, ..., Vanstapel F; IFCC Task Force on the Impact of Laboratory Medicine on Clinical Management and Outcomes (2015). Current evidence and future perspectives on the effective practice of patient-centered laboratory medicine. *Clinical Chemistry* 2015; 61 (4): 589–599.
- Hansten PD. The Underrated Risks of Tamoxifen Drug Interactions. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2018; 43 (5): 495–508.
- Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, ..., Pittet D. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2008; 299: 1149–1157.

- Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, Stefani S, Pantosti A, Struelens MJ. Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; 37 (2): 110–117.
- Harbarth S, Sax H, Gastmaier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *Journal of Hospital Infection* 2003; 54 (4): 258–266.
- Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, ..., Hayes DF; American Society of Clinical Oncology. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 (10): 1134–1150.
- Havens PL, Anderson JR. Updated CDC recommendations for universal hepatitis C virus screening among adults and pregnant women: implications for clinical practice. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2020; 323 (22): 2258–2259.
- Hawkins R. Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. *Annals of Laboratory Medicine* 2012; 32: 5–16.
- Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature Biotechnology* 2014; 32 (1): 40–51.
- He T, Lopez-Olivo MA, Hur C, Chhatwal J. Systematic review: cost-effectiveness of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C genotypes 2–6. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017; 46: 711–721.
- Hefner G. Klinische Pharmazie: TDM für den psychiatrischen Patienten. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 2018; 18: 60.
- Heher YK, Chen Y, Vander Laan PA. Pre-analytic error: a significant patient safety risk. *Cancer Cytopathology* 2018; 126 (Suppl 8): 738–744.
- Heilmann E, Gregoriano C, Schuetz P. Biomarkers of infection: are they useful in the ICU? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2019; 40: 465–475.
- Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L. Checkpoint Inhibitors: The Diagnosis and Treatment of Side Effects. *Deutsches Ärzteblatt International* 2019; 116 (8): 119–126.
- Heitzer E, Auer M, Gasch C, Pichler M, Ulz P, Hoffmann EM, ..., Speicher MR. Complex tumor genomes inferred from single circulating tumor cells by array-CGH and next-generation sequencing. *Cancer Research* 2013; 73 (10): 2965–2975.
- Heitzer E, Auer M, Ulz P, Geigl JB, Speicher MR. Circulating tumor cells and DNA as liquid biopsies. *Genome Medicine* 2013; 5 (8): 73.
- Helsper CW, Janssen MP, van Essen GA, Croes EA, van der Veen C, de Wit AG, de Wit NK. Effectiveness and cost-effectiveness of nationwide campaigns for awareness and case finding of hepatitis C targeted at people who inject drugs and the general population in the Netherlands. *International Journal of Drug Policy* 2017; 47: 117–125.
- Helsper CW, Borkent-Raven BA, de Wit NJ, van Essen GA, Bonten MJM, Hoepelman AIM, ..., de Wit GA. Cost-effectiveness of targeted screening for hepatitis C in the Netherlands. *Epidemiology and Infection* 2012; 140 (1): 58–69.
- Henderson R, Keeling P, French D, Smart D, Sullivan R, Lawler M. Cost-effectiveness of precision diagnostic testing for precision medicine approaches against non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Molecular Oncology* 2021a; 15 (10): 2672–2687.
- Henderson RH, French D, Maughan T, Adams R, Allemanni C, Minicozzi P, ..., Lawler M. The economic burden of colorectal cancer across Europe: a population-based cost-of-illness study. *The Lancet – Gastroenterology & Hepatology* 2021b; 6 (9): 709–722.
- Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PK, Holmdahl R, Askling J, Catrina AI. How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12.590 population-representative Swedish twins. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76 (1): 119–125.

- Henze M, Brown SJ, Hadlow NC, Walsh JP. Rationalizing thyroid function testing: which TSH cutoffs are optimal for testing free T4? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017; 102 (11): 4235–4241.
- Heudobler D, Herr W, Thomas S. Immuntherapien in der Hämatologie und Onkologie. *Der Onkologe* 2019; 25 (S1): 77–82.
- Hey SP, Gerlach CV, Dunlap G, Prasad V, Kesselheim AS. The evidence landscape in precision medicine. *Science Translational Medicine* 2020; 12 (540): eaaw7745.
- Hickie I, Bennett B, Mitchell P, Wilhelm K, Orlay W. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1996; 30: 246–252.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, ..., Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51 (1–02): 9–62.
- Higgins AM, Brooker JE, Mackie M, Cooper DJ, Harris AH. Health economic evaluations of sepsis interventions in critically ill adult patients: a systematic review. *Journal of Intensive Care* 2020; 8: 5.
- Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, ..., Wolf D. *Chronische Myeloische Leukämie (CML)*. Hrsg.: DGHO; Juni 2018 [abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>]
- Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, Yang CT, Soo RA, Yang JC, ..., Cufer T. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncology* 2019; 15 (25): 2905–2914.
- Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, ..., Wörmann B. *Leitlinie: Kolonkarzinom*. Berlin, 2018. [abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@guideline/html/index.html>].
- Hofmarcher T, Brådvik G, Svedman C, Lindgren P, Jönsson B, Wilking N. *Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines*. Lund, Sweden: IHE Report 2019: 7. [abrufbar unter: <https://ihe.se/en/publicering/comparator-report-on-cancer-in-europe-2019/>].
- Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *European Journal of Cancer* 2020; 129: 41–49.
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, ..., Ogbn N. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; 18 (6): 755–781.
- Hortobagyi GN. Opportunities and challenges in the development of targeted therapies. *Seminars in Oncology* 2004; 31 (Suppl 3): 21–27.
- Horton R. *The Covid-19 Catastrophe: What's Gone Wrong and How to Stop it Happening Again*. Cambridge, UK and Medford, MA: Polity Press, 2020.
- Horvath AR, Lord SJ, StJohn A, Sandberg S, Cobbaert CM, Lorenz S, ..., Bossuyt PMM, for the Test Evaluation Working Group of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. From biomarkers to medical tests: the changing landscape of test evaluation. *Clinica Chimica Acta* 2014; 427: 49–57.
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology* 2013; 13 (12): 862–874.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M (for the SEER Review Group). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (NCI), 2020. [abrufbar unter: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/].

- Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open* 2017; 3 (1): e000406.
- Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357 (1): 39–51.
- Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Molecular and Cellular Biology* 1989; 9: 1165–1172.
- Idelevich EA, Reischl U, Becker K. Diagnostik von Blutstrominfektionen. Neue mikrobiologische Verfahren in der klinischen Praxis und Entwicklung. *Deutsches Ärzteblatt* 2018; 115 (49): 822–832.
- IGES Institut GmbH (IGES). *DAK-Gesundheitsreport 2014*. Berlin, Hamburg, 2014. [abrufbar unter: http://www.dak.de/dak/download/Gesundheitsreport_2014_Die_Rushhour_des_Lebens-1374440.pdf].
- Ingold Heppner B, Untch M, Denkert C, Pfitzner BM, Lederer B, Schmitt W, ..., Loibl S. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2016; 22 (23): 5747–5754.
- Ingram RE. *The International Encyclopedia of Depression*. New York, NY: Springer, 2009.
- Institute of Medicine (IoM). *The economics of genomic medicine: workshop summary*. Washington, DC: National Academic Press, 2013.
- Islam KU, Iqbal J. An update on molecular diagnostics for COVID-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology – Clinical Microbiology* 2020; 10: 560616. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.560616>
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2010; 304 (16): 1787–1794.
- Jäger M, Rösler W. *Psychiatrische und neurologische Erkrankungen verursachen einen Sechstel der Gesundheitskosten*. Medienmitteilung vom 14. Januar 2008. Universität Zürich, 2008.
- Janiaud P, Serghiou S, Ioannidis JPA. New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. *Cancer Treatment Reviews* 2019; 73: 20–30.
- Jansen H, Jaensch A, Schöttker B, Dallmeier D, Schmucker R, Brenner H, ..., Rothenbacher D. Repeat measurements of high sensitivity troponins for the prediction of recurrent cardiovascular events in patients with established coronary heart disease: an analysis from the KAROLA study. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8 (12): e011882.
- Jenny MA, Keller N, Gigerenzer G. Assessing minimal medical statistical literacy using the Quick Risk Test: a prospective observational study in Germany. *BMJ Open* 2018; 8: e020847.
- Ji, M, Hur M, Moon H, Park M, Yun Y, Lee S. Comparison of second- and third-generation immunoassays for detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Scandinavian Journal of clinical & Laboratory Investigation* 2018; 78 (6): 477–482.
- Jørgensen JT, Hersom M. Companion diagnostics – a tool to improve pharmacotherapy. *Annals of Translational Medicine* 2016; 4 (24): 482.
- Jørgensen JT. The current landscape of the FDA approved companion diagnostics. *Translational Oncology* 2021; 14 (6): 101063.
- Jülicher P, Greenslade JH, Parsonage WA, Cullen L. The organisational value of diagnostic strategies using high-sensitivity troponin for patients with possible acute coronary syndromes: a trial-based cost-effectiveness analysis. *BMJ Open* 2017; 7 (6): e013653.

- Jülicher P, Varounis C. Estimating the cost-effectiveness of screening a general population for cardiovascular risk with high-sensitivity troponin-I. *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes* 2021; qcab005.
- Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clinical Therapeutics* 2002; 24 (3): 330–350.
- Kals B. *Trendbericht. Digitale Transformation. Der Weg in das Labor der Zukunft 2018*. Weltleitmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie; analytica conference 2018. [abrufbar unter: <http://www.analytica.de/presse/trendberichte/labor-der-zukunft/index.html>].
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, ..., Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359 (17): 1757–1765.
- Kasonga F, Cassinari K, Brunel V, Fraissinet F, Ziegler F. The suitable prescription of the thyroid blood test in the diagnosis of dysthyroidism: a retrospective study in Rouen University Hospital. *Annales des Biologie Clinique* 2018; 76 (4): 421–428.
- Kaszura M, Richard A, Bempong NE, Loncar D, Flahault A. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. *International Journal of Public Health* 2019; 64 (9): 1261–1271.
- Kauffmann-Guerrero D, Tufman A, Kahnert K, Bollmann BA, Reu S, Syunyaeva Z, ..., Golpon H. Response to Checkpoint Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer with Molecular Driver Alterations. *Oncology Research and Treatment* 2020; 43 (6): 289–298.
- Keiser O, Giudici F, Müllhaupt B, Junker C, Dufour JF, Moradpour D, ..., Swiss Hepatitis C Cohort Study and the Swiss National Cohort. Trends in hepatitis C-related mortality in Switzerland. *Journal of Viral Hepatitis* 2018; 25 (2): 152–160.
- Kelley RK, Venook AP. Prognostic and predictive markers in stage II colon cancer: is there a role for gene expression profiling? *Clinical Colorectal Cancer* 2011; 10 (2): 73–80.
- Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzalez FJ, Levy RH. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochemical Pharmacology* 1994; 47 (11): 1969–1979.
- Kessler HH (Hrsg). *Molecular Diagnostics of Infectious Diseases*. Berlin: Walter de Gruyter 2014 (3. Aufl).
- Khan SA, Hernandez-Villafuerte KV, Muchadeyi MT, Schlender M. Cost-effectiveness of risk-based breast cancer screening: A systematic review. *International Journal of Cancer* 2021; <https://doi.org/10.1002/ijc.33593>.
- Kim JA, Ceccarelli R, Lu CY. Pharmacogenomic Biomarkers in US FDA-Approved Drug Labels (2000–2020). *Journal of Personalized Medicine* 2021; 11 (3): 179.
- Kimmelman J. Phase I trials as therapeutic options: (usually) a betrayal of evidence-based medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019; 16 (12): 719–720.
- Kimmelman J. Reply to ‚Correcting the ASCO position on phase I clinical trials in cancer‘. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2020; 17 (2): 125–126.
- King, MC. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2001; 286: 2251–2256.
- Kip MMA, Koffijberg H, Moesker MJ, IJzerman MJ, Kusters R. The cost-utility of point-of-care troponin testing to diagnose acute coronary syndrome in primary care. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17 (1): 213.
- Kleijnen S, George E, Goulden S, d’Andon A, Vitré P, Osińska B, ..., Goettsch WG. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value in Health* 2012; 15 (6): 954–960.

- Klingbiel D, Tejpar S. Microsatellite Instability and BRAF and KRAS Mutations in Stage III Colon Cancer: Requirements for Accurate Prognosis Assessment. *JAMA Oncology* 2016; 2 (5): 653–654.
- Kluesner JK, Beckman DJ, Tate JM, Beauvais AA, Kravchenko MI, Wardian JL, ..., True MW. Analysis of current thyroid function test ordering practices. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2018; 24 (2): 347–352.
- Knottnerus J, Buntinx F. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis*. Somerset: Wiley, 2011.
- Köbberling J. *Methodologie der medizinischen Diagnostik*. Berlin: Springer, 1991.
- Kobler I, Lenzin G, Liberatore F, Pöhlmann J, Schmidt M, Wieser M. *Biosimilars in der Schweiz – Medizin gegen die steigenden Gesundheitskosten?* Winterthur: ZHAW/Winterthurer Institut für Gesundheitsökonomie, März 2020. [abrufbar unter: <https://digitalcollection.zhaw.ch/handle/11475/19674>].
- Kogan JN, Empey P, Kanter J, Keyser DJ, Shrank WH. Delivering on the value proposition of precision medicine: the view from healthcare payers. *The American Journal of Managed Care* 2018; 24 (4): 177–179.
- Koncina E, Haan S, Rauh S, Letellier E. Prognostic and Predictive Molecular Biomarkers for Colorectal Cancer: Updates and Challenges. *Cancers* 2020; 12 (2): 319.
- Konnopka A, Conrad K, Baerwald C, König HH. Cost effectiveness of the determination of autoantibodies against cyclic citrullinated peptide in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67 (10): 1399–1405.
- Kopetz S, McDonough SL, Lenz HJ, Magliocco AM, Atreya CE, Diaz LA, ..., Hochster HS. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: (15_suppl): 3505–3505.
- Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, ..., Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18 (6): 743–754.
- Krumholz HM. Biomarkers, Risk Factors, and Risk: Clarifying the Controversy about Surrogate End Points and Clinical Outcomes. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 2015; 8 (5): 457–459.
- Krumholz HM, Lin Z, Keenan PS, Chen J, Ross JS, Drye EE, Normand S-LT. Relationship between hospital readmission and mortality rates for patients hospitalized with acute myocardial infarction, heart failure, or pneumonia. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2013; 309 (6): 587–593.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, ..., Olsson H. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2017; 317 (23): 2402–2416.
- Kumar A, Haery C, Paladugu B, Kumar A, Symeonides S, Taiberg L, ..., Parrillo JE. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *The Journal of Infectious Diseases* 2006; 193 (2): 251–258.
- Kumleben N, Bhopal R, Czynionka T, Gruer L, Kock R, Stebbing J, Stigler FL. Test, test, test for COVID-19 antibodies: the importance of sensitivity, specificity and predictive powers. *Public Health* 2020; 185: 88–90.
- Kurian AW, Thompson RN, Gaw AF, Arai S, Ortiz R, Garber AM. A cost-effectiveness analysis of adjuvant trastuzumab regimens in early HER2/neu-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (6): 634–641.

- Labianca R, La Verde N, Garassino MC. Development and clinical indications of cetuximab. *The International Journal of Biological Markers* 2007; 22 (Suppl 4): S40–S46.
- Lakhani SR. *WHO classification of tumours of the breast*. World Health Organization classification of tumours (4th edition). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012.
- Latha P, Ravi BV, Pandith L. A study of thyroid profile in depression. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research* 2019; 6 (3): 289–293.
- Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *European Heart Journal* 2006; 27 (13): 1610–1619.
- Lee AN, Beck CE, Hall M. Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Clinical Laboratory Science* 2008; 21 (1): 15–18.
- Lee BY, Tsui BY, Bailey RR, Smith KJ, Murder RR, Lewis GJ, Harrison LH. Should vascular surgery patients be screened preoperatively for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2009; 30 (12): 1158–1165.
- Lee CC, Huang SS, Yeo YH, Hou YT, Park JY, Inoue K, Hsu WT. High-sensitivity cardiac troponin for accelerated diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine* 2020; 38 (7): 1402–1407.
- Lerner HJ, Band PR, Israel L, Leung BS. Phase II study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer. *Cancer Treatment Reports* 1976; 60 (10): 1431–1435.
- Leven EA, Annunziato R, Helcer J, Lieber SR, Knight CS, Wlodarkiewicz C, ..., Shemesh E. Medication adherence and rejection rates in older vs younger adult liver transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2017; 31 (6): e12981.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Critical Care Medicine* 2018; 46 (6): 997–1000.
- Li RR, Sheng XY, Ma LY, Yao HX, Cai LX, Chen CY, ..., Cui YM. Saliva and Plasma Monohydroxycarbamazepine Concentrations in Pediatric Patients with Epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring* 2016; 38 (3): 365–370.
- Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, ..., Ren G. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Network Open* 2020; 3 (1): e1918160.
- Liberato NL, Marchetti M, Barosi G. Cost effectiveness of adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (6): 625–633.
- Lidgren M, Jönsson B, Rehnberg C, Willking N, Bergh J. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Annals of Oncology* 2008; 19 (3): 487–495.
- Lieber SR, Helcer J, Shemesh E. Monitoring Drug Adherence. *Transplantation Reviews (Orlando)* 2015; 29 (2): 73–77.
- Liesenfeld O, Lehman L, Hunfeld KP, Kost G. Molecular diagnosis of sepsis: New aspects and recent developments. *European Journal of Microbiology & Immunology* 2014; 4 (1): 1–25.
- Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, ..., Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Research* 2006; 66 (8): 3992–3995.
- Lipinski MJ, Baker NC, Escárcega RO, Torguson R, Chen F, Aldous SJ, ..., Waksman R. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: A collaborative meta-analysis. *American Heart Journal* 2014; 169 (1): 6–16, e6.
- Lippi G, Cervellini G, Sanchis-Gomar F. Predicting mortality with cardiac troponins: recent insights from meta-analyses. *Diagnosis (Berlin)* 2019; 8 (1): 37–49.

- Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Lin CL, Su TH, Yang HC, ... Kao JH. Comparison of Abbott RealTime HCV-Genotype II with Versant line probe assay 2.0 for hepatitis C virus genotyping. *Journal of Clinical Microbiology* 2015; 53 (5): 1754–1757.
- Löffert S, Damerau M. *Die Bedeutung der Labordiagnostik für die Krankenhausversorgung*. Düsseldorf: Deutsches Krankenhausinstitut (DKI), 2014.
- Loh H, Lim L, Yee A, Loh H. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019; 19 (1): 12.
- Lohr JG, Adalsteinsson VA, Cibulskis K, Choudhury AD, Rosenberg M, Cruz-Gordillo P, ..., Love JC. Whole-exome sequencing of circulating tumor cells provides a window into metastatic prostate cancer. *Nature Biotechnology* 2014, 32 (5): 479–484.
- Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, ..., Sotiriou C. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Annals of Oncology* 2014; 25 (8): 1544–1550.
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen Y-K, ..., Huang A-L. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine* 2020; 26: 845–848.
- Lorez M, Marbet U, Arndt V. Subsite-specific colorectal cancer trends in Switzerland (1989–2012). *Bulletin Suisse du Cancer* 2016; 1: 67–74.
- Love-Koh J, Peel A, Rejon-Parrilla JC, Ennis K, Lovett R, Manca A, ..., Taylor M. The Future of Precision Medicine: Potential Impacts for Health Technology Assessment [published correction appears in *Pharmacoeconomics* 2018 Oct 26]. *Pharmacoeconomics* 2018; 36 (12): 1439–1451.
- Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncology* 2013; 14 (12): 1165–1174.
- Lundkvist B, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *European Journal of Health Economics* 2008; 8 (2): 49–60.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, ..., Saijo Y; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362 (25): 2380–2388.
- Maercker A, Perkonigg A, Preisig M, Schaller K, Weller M. The costs of disorders of the brain in Switzerland: an update from the European Brain Council Study for 2010. *Swiss Medical Weekly* 2013; 143: w13751.
- Malhi GS, Tanious M, Bargh D, Das P, Berk M. Safe and effective use of lithium. *Australian Prescriber* 2013; 36: 18–21.
- Majid A, Arain E, Chen Y, Gilbert E, Xie M, Lee J, ..., Joyce C. Patient outcomes and cost-effectiveness of a sepsis care quality improvement program in a health system. *Critical Care Medicine* 2019; 47 (10): 1371–1379.
- Manabe YC, Sharfstein JS, Armstrong K. The need for more and better testing for COVID-19. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* November 13, 2020: E1–E2.
- Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Benefit From Genome-Driven Oncology [published correction appears in *JAMA Oncology* 2018; 4 (10): 1439]. *JAMA Oncology* 2018; 4 (8): 1093–1098.
- Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bulletin of the World Health Organization* 2015; 93 (2): 118–124.
- Marshall DA, Gonzalez JM, MacDonald KV, Johnson FR. Estimating Preferences for Complex Health Technologies: Lessons Learned and Implications for Personalized Medicine. *Value in Health* 2017; 20 (1): 32–39.

- Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Journal of Gastroenterology* 2017; 52 (1): 19–25.
- Marti C. Die Herceptin-Story – Nutzen, Preise und Profite. *Schweizerische Ärztezeitung* 2006; 87 (27/28): 1274–1275.
- Marty F. *Leitlinien der Wirtschaft: Für eine neue Schweizer Gesundheitspolitik*. Zürich, 2016. [abrufbar unter: https://www.economiesuisse.ch/sites/default/files/publications/Gesundheitsleitlinien_Teil1_DE.pdf].
- Martin-Mola E, Balsa A, García-Vicuna R, Gómez-Reino J, González-Gay MA, Sanmartí R, Loza E. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatology international* 2016; 36 (8): 1043–1063.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, ..., Kennedy J. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (19): 4265–4274.
- Mas L, Bachet JB, Taly V, Bouché O, Taieb J, Cohen R, ..., Laurent-Puig P. BRAF Mutation Status in Circulating Tumor DNA from Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Extended Mutation Analysis from the AGEO RASANC Study. *Cancers* 2019; 11 (7): 998.
- Mateo J, Lord CJ, Serra V, Tutt A, Balmaña J, Castroviejo-Bermejo M, ..., de Bono JS. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Annals of Oncology* 2019; 30 (9): 1437–1447.
- Mathey D, Bleifeld, W, Buss H, Hanrath P. Creatine kinase release in acute myocardial infarction: correlation with clinical, electrocardiographic and pathological findings. *Heart* 1975; 37 (11): 1161–1168.
- Mathsson L, Mullazehi M, Wick M, Sjöberg O, van Vollenhoven R, Klareskog L, Rönnelid J. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58 (1): 36–45.
- Matter-Walstra KW, Dedes KJ, Schwenkglenks M, Brauchli P, Szucs TD, Pestalozzi BC. Trastuzumab beyond progression: a cost-utility analysis. *Annals of Oncology* 2010; 21 (11): 2161–2168.
- Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Aebi S, Dedes K, Diebold J, Pietrini M, ..., Gautschi O; Swiss Group for Clinical Cancer Research. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11 (11): 1846–1855.
- Maughan T. The promise and the hype of ‚Personalised Medicine‘. *The New Bioethics* 2017; 23 (1): 13–20.
- McNeill RP, Barclay ML. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Pharmacology* 2020; 55: 41–46.
- McPherson RA, Pincus MR. *Henry’s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Amsterdam: Elsevier, 2016 (23. Aufl.).
- Meffert H, Burmann C, Kirchgeorg M. *Marketing. Grundlagen marktorientierter Unternehmensführung*. Wiesbaden: Gabler Verlag, 2012 (11. Aufl.).
- Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Blackett K, Lisheng L. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision. *International Journal of Epidemiology* 2011; 40 (1): 139–146.
- Metzker ML. Sequencing technologies – the next generation. *Nature Reviews. Genetics* 2010; 11 (1): 31–46.
- Meyer PWA, Ally MMTM, Anderson R. Reliable and cost-effective serodiagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2016; 36 (6): 751–758.

- Möckel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, ..., Lindahl B; Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's Choice-Rule-In of acute myocardial infarction: Focus on troponin. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care* 2017; 6 (3): 212–217.
- Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, ..., Burchardi H. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Medicine* 2002; 28: 1440–1446.
- Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, ..., Peters S. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology* 2020; 31 (8): 1056–1064.
- Mok TS, Wu Y, Ahn M, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators (2017). Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376 (7): 629–640.
- Monaghan PJ, Lord SJ, StJohn A, Sandberg S, Cobbaert CM, Lennartz L, ..., Horvath AR, for the Test Evaluation Working Group of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Biomarker development targeting unmet medical needs. *Clinica Chimica Acta* 2016; 460: 211–219.
- Moore MW, Babu D, Cotter PD. Challenges in the codevelopment of companion diagnostics. *Personalized Medicine* 2012; 9 (5): 485–496.
- Moradpour D, Fehr J, Semela D, Rauch A, Müllhaupt B. *Treatment of Chronic Hepatitis C – August 2018 Update – SASL-SSI Expert Opinion Statement*. Zürich, 2018. [abrufbar unter: https://sggssg.ch/fileadmin/user_upload/SASL-SSI_EOS_Aug2018.pdf].
- Mould DR. Why therapeutic drug monitoring is needed for monoclonal antibodies and how do we implement this? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2016; 99 (4): 351–354.
- Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordóñez-Llanos J, deFilippi C, McCord J, ..., Lindahl B; TRAPID-AMI Investigators. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction with High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Annals of Emergency Medicine* 2016; 68 (1): 76–87.e4.
- Mueller C, Giannitsis E, Möckel M, Huber K, Mair J, Plebani M, ..., Lindahl B; Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care* 2017; 6 (3): 218–222.
- Mueller CM, Rao GR, Miller Needleman KI. Precision Medicines' Impact on Orphan Drug Designation. *Clinical and Translational Science* 2019; 12 (6): 633–640.
- Mühlberger N, Sroczynski G, Gogollari A, Jahn B, Pashayan N, Steyerberg E, Widschwendter M, Siebert U. Cost effectiveness of breast cancer screening and prevention: a systematic review with a focus on risk-adapted strategies. *European Journal of Health Economics* 2021; 22 (8): 1311–1344.
- Müller KR. *Lösungsvorschläge für den Umgang mit kostenintensiven Medikamenten*. pharmaLevers GmbH (im Auftrag von curafutura – Die innovativen Krankenversicherer), 2020. [abrufbar unter: <https://curafutura.ch/themen/medikamente/>].
- Müllhaupt B, Bruggmann P, Bihl F, Blach S, Lavanchy D, Razavi H, ..., Negro F. Modeling the health and economic burden of hepatitis C virus in Switzerland. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0125214.
- Müllhaupt B, Bruggmann P, Bihl F, Blach S, Lavanchy D, Razavi H, ..., Negro F. Progress toward implementing the Swiss Hepatitis Strategy: Is HCV elimination possible by 2030? *PLoS One* 2018; 13 (12): e0209374.

- Munson E. Molecular diagnostics update for the emerging (if not already widespread) sexually transmitted infection agent *mycoplasma genitalium*: just about ready for prime time. *Journal of Clinical Microbiology* 2017; 55 (10): 2894–2902.
- Murthy A, De Angelis G, Pittet D, Schrenzel J, Uckay I, Harbarth S. Cost-effectiveness of universal MRSA screening on admission to surgery. *Clinical Microbiology and Infection* 2010; 16: 1747–1753.
- Myasoedova E, Davis 3rd JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Current Rheumatology Reports* 2010; 12 (5): 379–385.
- Nabhan C, Phillips EG Jr, Feinberg BA. Orphan Cancer Drugs in the Era of Precision Medicine. *JAMA Oncology* 2018; 4 (11): 1481–1482.
- Nachtebel A. *Evaluation diagnostischer Technologien – Hintergrund, Probleme, Methoden*. Wien: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH; HTA-Projektbericht 36, 2010. [abrufbar unter: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/898/>].
- Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2008; 215 (1): 33–42.
- National Cancer Institute (NCI). *Targeted Cancer Therapies Fact Sheet*. Bethesda, 2020. [abrufbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>].
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines & Clinical Resources: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Plymouth Meeting, 2020. [abrufbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx].
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines: Acute Myeloid Leukemia, Acute Promyelocytic Leukemia, Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)*. Version 1.2022. [abrufbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>].
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Guide to the methods of technology appraisal 2013*. London, 2013. [abrufbar unter: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>].
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Adoption of high-sensitive cardiac troponin for early rule out of acute myocardial infarction (AMI) at the Royal Wolverhampton National Health Service (NHS) Trust*. London (NICE Shared Learning Database), 2019. [abrufbar unter: <https://www.nice.org.uk/sharedlearning/adoption-of-high-sensitivity-cardiac-troponin-for-early-rule-out-of-acute-myocardial-infarction-ami-at-the-royal-wolverhampton-national-health-service-nhs-trust>].
- Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS). *Nationale Krebsregistrierungsstelle: Statistiken*. Zürich: Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung (NICER), 2020. [abrufbar unter: <https://www.nkrs.ch/de/stat/>].
- Nazarali SA, Narod SA. Tamoxifen for women at high risk of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Medical Press)* 2014; 6: 29–36.
- Nederlof M, Heerdink ER, Egberts ACG, Wilting I, Stoker LJ, Hoekstra R, Kupka RW. Monitoring of patients treated with lithium for bipolar disorder: an international survey. *International Journal of Bipolar Disorders* 2018; 14; 6 (1): 12.
- Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, Baumgartner B, Campbell JP, Osterman MT, ..., Vaughn BP. Proactive Vs Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in a Simulated Cohort. *Inflammatory Bowel Diseases* 2020; 26 (1): 103–111.
- Neogi SS, Mehndiratta M, Gupta S, Puri D. Pre-analytical phase in clinical chemistry laboratory. *Journal of Clinical and Scientific Research* 2016; 5: 171–178.

- Nessler N, Defontaine A, Launey Y, Morcet J, Malledant Y, Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Medicine* 2013; 39 (5): 881–888.
- Neumann JT, Sörensen NA, Schwemer T, Ojeda F, Bourry R, Sciacca V, ..., Westermann D. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiology* 2016; 1 (4): 397–404.
- Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2016 (2. Aufl.).
- Newman AM, Lovejoy AF, Klass DM, Kurtz DM, Chabon JJ, Scherer F, ..., Alizadeh AA. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. *Nature Biotechnology* 2016; 34 (5): 547–555.
- Nikolaev S, Lemmens L, Koessler T, Blouin JL, Nospikel T. Circulating tumoral DNA: preanalytical validation and quality control in a diagnostic laboratory. *Analytical Biochemistry* 2018; 542: 34–39.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, ..., Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146 (11): 797.
- Nocera J. *The \$300,000 drug*. New York (NY): New York Times; 18. Juli 2014. [abrufbar unter: <http://www.nytimes.com/2014/07/19/opinion/joe-nocera-cystic-fibrosis-drug-price.html>].
- Nord E. *Cost-value analysis in health care. Making sense out of QALYs*. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 1999.
- Nord E, Richardson J, Street A, Kuhse H, Singer P. Who cares about cost? Does economic analysis impose or reflect social values? *Health Policy* 1995; 34 (2): 79–94.
- Nord E, Johansen R. Concerns for severity in priority setting in health care: a review of trade-off data in preference studies and implications for societal willingness to pay for a QALY. *Health Policy* 2014; 116 (2–3): 281–288.
- Nordyke R, Reppun T, Madanay L, Woods J, Goldstein A, Miyamoto L. Alternative sequences of thyrotropin and free thyroxine assays for routine thyroid function testing. Quality and cost. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158 (3): 266–272.
- Nosrati M, Nikfar S. Conducting economic evaluation based on basket clinical trial in the area of precision medicine. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2021; 21 (2): 169–171.
- Oellerich M, Christenson RH, Beck J, Walson PD. Plasma EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: A value proposition. *Clinica Chimica Acta* 2019; 495: 481–486.
- Oellerich M, Schütz E, Beck J, Kanzow P, Plowman PN, Weiss GJ, Walson PD. Using circulating cell-free DNA to monitor personalized cancer therapy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2017; 54 (3): 205–218.
- Office des Leitlinienprogrammes Onkologie (AWMF-Leitlinie Kolorektales Karzinom). *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1*, 2019. [abrufbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>].
- Office des Leitlinienprogrammes Onkologie (AWMF-Leitlinie Lungenkarzinom). *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0*, 2018. [abrufbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>].
- Office des Leitlinienprogrammes Onkologie (AWMF-Leitlinie Mammakarzinom). *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4* 2021. [abrufbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>].

- Olbrich R, Battenfeld D. *Preispolitik. Ein einführendes Lehr- und Übungsbuch*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2007.
- Olino TM, Shankman SA, Klein DN, Seeley JR, Pettit JW, Farmer RF, Lewinsohn LM. Lifetime rates of psychopathology in single versus multiple diagnostic assessments: Comparison in a community sample of probands and siblings. *Journal of Psychiatric Research* 2012; 46 (9): 1217–1222.
- Olsen D, Jørgensen JT. Companion diagnostics for targeted cancer drugs – clinical and regulatory aspects. *Frontiers in Oncology* 2014; 4: 105.
- Orth M, Averina M, Chatzipanagiotou S, Faure G, Haushofer A, Kusec V, ..., Wieland E. Opinion: redefining the role of the physician in laboratory medicine in the context of emerging technologies, personalised medicine and patient autonomy («4P medicine»). *Journal of Clinical Pathology* 2019; 72: 191–197.
- O’Shea B. *Biological Psychiatry Volumes 1 and 2. Biological Psychiatry*. Hrsg.: D’Haenen H, Den Boer JA, Willner P. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2002.
- Ostad Haji E, Tadić A, Wagner S, Dragicevic A, Müller MJ, Boland K, ..., Hiemke C. Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31 (3): 281–286.
- Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A, Müller MJ, Boland K, Rao ML, ..., Hiemke C. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Therapeutic Drug Monitoring* 2013; 35 (3): 396–401.
- Ostad Haji E, Tadić A, Wagner S, Dragicevic A, Müller MJ, Boland K, ..., Hiemke C. Early improvement and serum concentrations of citalopram to predict antidepressant drug response of patients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46 (7): 261–266.
- Ou SM, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Chen TJ, ..., Chen Y-T. Longterm mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors. A nationwide population-based study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 194 (2): 209–217.
- Papaccio F, Tarazona N, Huerta M, Roda D, Rosello S, Cervantes A. Refining adjuvant treatment options for colon cancer. *Schweizer Krebsbulletin* 2021; 1: 24–26.
- Papachristofilou A, Wicki A. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a new standard with some caveats. *Schweizer Krebsbulletin* 2021; 1: 22–24.
- Park JH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, ..., Mills EJ. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials* 2019; 20: 572.
- Park J, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2020; 70 (2): 125–137.
- Park SH, Han X, Lobo F, Kratochvil D, Patel D. A budget impact analysis for making treatment decisions based on anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) testing in rheumatoid arthritis. *Journal of Medical Economics* 2020; 23 (6): 624–630.
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, ..., Bernard, PS. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 (8): 1160–1167.
- Pasalic D, McGinnis GJ, Fuller CD, Grossberg AJ, Verma V, Mainwaring W, ..., Ludmir EB. Progression-free survival is a suboptimal predictor for overall survival among metastatic solid tumour clinical trials. *European Journal of Cancer* 2020; 136: 176–185.
- Patel AA, Bui A, Prohl E, Bhattacharya D, Wang S, Branch AD, Perumalswami PV. Innovations in Hepatitis C Screening and Treatment. *Hepatology Communications* 2021; 5 (3): 371–386.
- Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infectious Diseases* 2021; 21 (9): E290–E295.

- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, ..., Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28 (31): 4706–4713.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim, DW, ..., Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377 (9): 829–838.
- Peterson W, Birdsall T, Fox W. Die Theorie der Signalerkennbarkeit. *Transaktionen der IRE Professional Group on Information Theory* 1954; 4 (4): 171 – 212.
- Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo J, Delalogue S, Pierga JY, ..., Rutgers E. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *The Lancet Oncology* 2021; 22 (4): 476–488.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, ...; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1659–1672.
- Pincus T, Fuchs HA, Callahan LF, Nance EP Jr, Kaye JJ. Early radiographic joint space narrowing and erosion and later malalignment in rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *The Journal of Rheumatology* 1998; 25 (4): 636–640.
- Plebani M. System-related and cognitive errors in laboratory medicine. *Diagnosis (Berlin)* 2018; 5 (4): 191–196.
- Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Annals of Clinical Biochemistry* 2010; 47: 101–110.
- Pliakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakis PD, Myloniakis E. The cost-effectiveness of rapid diagnostic testing for the diagnosis of bloodstream infections with or without antibiotic stewardship. *Clinical Microbiology Reviews* 2018; 31 (3): 1–22.
- Pollack M. *Nichtinvasives Monitoring der HER2-Genamplifikation bei metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen*. Medizinische Universität Graz, März 2018. [abrufbar unter: <https://unipub.uni-graz.at/obvugrhs/content/titleinfo/2581779/full.pdf>].
- Pondé RA. The serological markers of acute infection with hepatitis A, B, C, D, E and G viruses revisited. *Archives of Virology* 2017; 162 (12): 3587–3602.
- Poste G, Carbone DP, Parkinson DR, Verweij J, Hewitt SM, Jessup JM. Leveling the playing field: bringing development of biomarkers and molecular diagnostics up to the standards for drug development. *Clinical Cancer Research* 2012; 18 (6): 1515–1523.
- Prasidhtrathsint K, Stapleton JT. Laboratory Diagnosis and Monitoring of Viral Hepatitis. *Gastroenterology Clinics of North America* 2019; 48 (2): 259–279.
- Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, ..., Perou CM. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (2): 203–209.
- Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 190 (1): 62–69.
- Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2015; 313 (10): 1055–1057.
- Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016; 353: 1–8.

- Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness [published correction appears in *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991; 52 (8): 353]. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1991; 52 Suppl: 23–33.
- Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992; 53 (5): 160–162.
- Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *The Psychiatric Clinics of North America* 1993; 16 (3): 611–645.
- Preskorn SH. Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients. *Journal of Psychiatric Practice* 2008; 14 (5): 301–306.
- Preskorn SH. New Laboratory Tests in Psychiatry – What Should Mental Health Practitioners Know? *Journal of Psychiatric Practice* 2021. JAANP Resource Center: <https://journals.lww.com/jaanpresourcecenter/Pages/newlabtests.aspx>.
- Press MF, Sauter G, Bernstein L, Villalobos IE, Mirlacher M, Zhou JY, ..., Slamon DJ. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005; 11 (18): 6598–6607.
- Price CP. Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making. *Clinical Chemistry* 2000; 46 (8 Pt 1): 1041–1050.
- Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, ..., Tebbutt NC. Impact of KRAS and BRAF gene mutation status on outcomes from the phase III AGITG MAX trial of capecitabine alone or in combination with bevacizumab and mitomycin in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (19): 2675–2682.
- Pruneri G, Gray KP, Vingiani A, Viale G, Curigliano G, Criscitiello C, ..., Colleoni M. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00. *Breast Cancer Research and Treatment* 2016; 158 (2): 323–331.
- Punglia RS, Burstein HJ, Winer EP, Weeks, JC. Pharmacogenomic variation of CYP2D6 and the choice of optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer: a modeling analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100 (9): 642–648.
- QUALAB. *Interne & Externe Qualitätskontrolle*. Bern: Schweizerischer Verein für Qualitätswicklung im medizinischen Laboratorium, 2020. [abrufbar unter: <http://www.qualab.swiss/Home.htm>].
- Rajyalakshmi B, Samavedam S, Reddy PR, Aluru N. Prognostic value of «cycle threshold» in confirmed COVID-19 patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2021; 25 (3): 322–326.
- Ran T, Cheng CY, Misselwitz B, Brenner H, Ubels J, Schlander M. Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies-A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17 (10): 1969–1981.
- Ran T, Eichmüller S, Schmidt P, Schlander M. Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. *International Journal of Cancer* 2020; 147 (12): 3438–3445.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 1995; 273 (2): 117–123.
- Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infectious Diseases and Therapy* 2020a; 9 (3) 573–586.
- Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. Correction to: A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infectious Diseases and Therapy* 2020b; 9 (3) 587.

- Reddy PH. A Critical Assessment of Research on Neurotransmitters in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 57 (4): 969–974.
- Reece M, Saluja H, Hollington P, Karapetis CS, Vatandoust S, Young GP, Symonds EL. The Use of Circulating Tumor DNA to Monitor and Predict Response to Treatment in Colorectal Cancer. *Frontiers in Genetics* 2019; 10: 1118.
- Regan M, Forsman R. The impact of the laboratory on disease management. *Disease Management* 2006; 9 (2): 122–130.
- Reinhardt UE. Reflections on the meaning of efficiency. *Yale Law & Policy Review* 1992; 10 (2): 302–315.
- Reinhardt UE. *Abstracting from distributional effects, this policy is efficient*. In: Barer ML, Getzen TE, Stoddard TE (Hrsg.); Health, Health Care and Health Economics. Perspectives on Distribution. Chichester: Wiley, 1998; pp. 1–52.
- Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Annals of Oncology* 2017; 28 (1): 34–43.
- Reuschling M, Conrad W, Korte W. Branchenstudie – die Wertschöpfung der Schweizer In-vitro-Diagnostik-Branche. [Studien-Hrsg.: SVDI/ASID, SULM, FAMH]. *Pipette – Swiss Laboratory Medicine*, Nr. 1, 2020.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, ..., Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* 2017; 45 (3): 486–552.
- Richard J-L, Schaetti C, Basler S, Masserey Spicher V. Reduction of acute hepatitis B through vaccination of adolescents with no decrease in chronic hepatitis B due to immigration in a low endemicity country. *Swiss Medical Weekly* 2017; 147: w14409.
- Richardson J, Schlender M. Health technology assessment (HTA) and economic evaluation: efficiency or fairness first. *Journal of Market Access & Health Policy* 2019; 7 (1): 1557981.
- Röcken C. Companion Diagnostics: Ein neues Erfordernis klinischer Forschung in der Onkologie? *Forum* 2016; 31 (5): 406–411.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, ..., Windecker S; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016; 37 (3): 267–315.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, ..., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1673–1684.
- Ropes, MW, Bennett, GA, Cobb, S, Jacox, R, Jessar, RA. 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1959; 2: 16–20.
- Rosenbaum JN, Weisman P. The Evolving Role of Companion Diagnostics for Breast Cancer in an Era of Next-Generation Omics. *The American Journal of Pathology* 2017; 187 (10): 2185–2198.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, ..., Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26 (10): 1343–1421.
- Rudd KE, Johnson SC, Agha KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, ..., Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020; 395 (10219): 200–211.
- Rüesch P, Volken T, Bänziger A, Gügler R. *Messinstrumente zu psychischer Gesundheit-Krankheit in der Schweizerischen Gesundheitsbefragung*. Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (OBSAN), 2011.

- S20 Academies Joint Statement. *Pandemic preparedness and the role of science*. London, 2021. [abrufbar unter: <https://royalsociety.org/-/media/about-us/international/g-science-statements/S20-Joint-Statement.pdf?la=en-GB&hash=BBE3BCEDC84574A5E2C8AB80BB9906DC>].
- Saah AJ, Hoover DR. «Sensitivity» and «Specificity» Reconsidered: The Meaning of These Terms in Analytical and Diagnostic Settings. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126 (1): 91.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312 (7023): 71–72.
- Sandy R, Elliott RF. Unions and Risk: Their Impact on the Level of Compensation for Fatal Risk. *Economica* 1996; 63: 291–309.
- Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of Hepatology* 2016; 64 (2): 486–504.
- Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, ...; Robert Koch-Institut. S3-Leitlinie Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2018; 56 (7): 756–838.
- Sarta A, Durand R, Vergne J-P. Organizational Adaptation. *Journal of Management* 2021; 47 (1): 43–75.
- Sawyers CL. Herceptin: A First Assault on Oncogenes that Launched a Revolution. *Cell* 2019; 179: 8–12.
- Sax H, Pittet D. Resultate der Schweizerischen Prävalenzstudie der nosokomialen Infektionen 2004 (snip04). *Swissnoso Bulletin*. 2005; 12: 1.
- Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clinical Cancer Research* 2006; 12 (18): 5268–5272.
- Schäppi B, Andreasen MM, Kirchgorg M, Radermacher F-J. *Handbuch Produktentwicklung*. München: Carl Hanser Verlag, 2005.
- Schechtman J, Pawlson L. The cost-effectiveness of three thyroid function testing strategies for suspicion of hypothyroidism in a primary care setting. *Journal of General Internal Medicine* 1990; 5 (1): 9–15.
- Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One* 2015; 10 (10): e0139440.
- Schink T. *Diagnostic procedure to detect and assess resectability of pancreatic carcinomas: comparison and clinical decision analysis (Diagnostische Verfahren zur Detektion und Resektabilitätsbeurteilung beim Pankreaskarzinom: Vergleich und klinische Entscheidungsanalyse)*. Charité Medical University Berlin, Munich, 2007.
- Schlender M. Zur Logik der Kosteneffektivität: Gesundheitsökonomie und Ressourcenallokation. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100 (33): A2140–2141.
- Schlender M. *Kosteneffektivität und Ressourcenallokation: Gibt es einen normativen Anspruch der Gesundheitsökonomie?* In Kick HA, Taupitz J (Hrsg.); *Gesundheitswesen zwischen Wirtschaftlichkeit und Menschlichkeit*. Münster: LIT-Verlag, 2005; pp. 37–112.
- Schlender M. The use of cost-effectiveness by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): no(t yet an) exemplar of a deliberative process. *Journal of Medical Ethics* 2008; 34 (7): 534–539.
- Schlender M. Gesundheitsökonomie: Der Effizienz auf der Spur. *Zeitschrift für Evidenz Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ)* 2009; 103: 117–125.
- Schlender M, Affolter C, Sandmeier H, Brügger U, Cao C, Cueni T, ...; Suter P. *Schweizer HTA-Konsensus-Projekt: Eckpunkte für die Weiterentwicklung in der Schweiz*. Basel, Bern, Solothurn und Wiesbaden, 2011. [abrufbar unter: <http://www.swisshta.ch>].

- Schlander M, Sandmeier H, Affolter C, Bosshard C, Cueni T, Gyger P, ..., Suter P. *Schweizer HTA-Konsensus, Umsetzungspapier 5/2012: Nutzenbewertung*. Basel, Bern, Solothurn und Wiesbaden, 2013. [abrufbar unter: <http://www.swisshta.ch>].
- Schlander M, Garattini S, Holm S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, ..., Toumi M. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2014; 3 (4): 399–422.
- Schlander M, Schäfer R, Schwarz O. *The Economic Value of a Statistical Life Year in Europe: Report of a Systematic Review. [Der Wert eines statistischen Lebensjahres in Europa: Bericht eines systematischen Review.]* Wiesbaden und Heidelberg: Institute for Innovation & Valuation in Health Care (InnoVal^{HC}), Discussion Paper No. 34, Juli 2017 (ISBN 978 3 941609 32 7).
- Schlander M, Schwarz O, Hernandez D, Schaefer R. *The Value of a Statistical Life Year (VSLY): An analysis of empirical economic studies from 1995 to 2015*. 12th European Conference on Health Economics (EuHEA); Maastricht (Netherlands), 2018.
- Schlander M, Telsler H, Fischer B, von Rechenberg T, Schäfer R – on behalf of the ESPM Project Group. *Attributes of health interventions that drive social willingness-to-pay: Focus on Rarity (Insights from a Discrete Choice Experiment in Switzerland)*. 12th European Conference on Health Economics (EuHEA); Maastricht (Netherlands), 2018.
- Schlander M, Cheng C-Y, Ran T. Gesundheitsökonomie der Krebsfrüherkennung in Deutschland: Welche Interventionen sind kosteneffektiv bei bevölkerungsweiter Umsetzung? *Bundesgesundheitsblatt* 2018; 61: 1559–1568.
- Schlander M, Ran T, Schmidt P, Eichmüller S. Can we reduce the acquisition cost of CAR T cell therapies? *Annals of Oncology* 2020; 31 (S4): S966.
- Schlander M. HTA agencies need evidence-informed deliberative processes. Comment on «Use of evidence-informed deliberative processes by Health Technology Assessment agencies around the globe». *International Journal of Health Policy and Management* 2021; 10 (3): 158–161.
- Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Ferrandiz J, Baumann M. How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *Pharmacoeconomics* 2021; 39 (11): 1243–1269.
- Schmid A, Pugin J, Chevrolet J-C, Marsch S, Ludwig S, Stocker R, Finner H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2004; 134: 97–102.
- Schmidt K, Gensichen J, Fleischmann-Struzek C, Bahr V, Pausch C, Sakr Y, ..., Brunkhorst FM. Langzeitüberleben nach Sepsis. Ergebnisse einer monozentrischen Registerstudie mit vierjähriger Nachverfolgung. *Deutsches Ärzteblatt* 2020; 117 (46): 775–782.
- Schmidt M, Seifried E. Sicherheit von Blutprodukten – ein Update. *Transfusionsmedizin – Immunhämatologie – Hämotherapie – Transplantationsimmunologie – Zelltherapie* 2017; 7 (1): 18–29.
- Schmidt M, Thomssen C, Untch M. Intrinsic Subtypes of Primary Breast Cancer-Gene Expression Analysis. *Oncology Research and Treatment* 2016; 39 (3): 102–110.
- Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, ..., Specker C (AWMF-Leitlinie). *Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. Berlin: Springer, 2019 (4. Aufl.).
- Schrappe M, Creutzig U, Dworzak M, Attarbaschi A, Cario G, Stackelberg A, ..., Gökbuget N. *Akute lymphoblastische Leukämie – ALL im Kindesalter*. AWMF-Leitlinie, Version 05_2021. [abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0141_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf].
- Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, Sokol E, Jin D, Ross JS, ..., Fakhri M. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2019; 30 (7): 1096–1103.

- Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Procalcitonin Testing to Guide Antibiotic Therapy in Acute Upper and Lower Respiratory Tract Infections. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2018; 319 (9): 925–926.
- Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, ..., Shapiro NI. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Critical Care Medicine* 2017; 45 (5): 781–789.
- Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348 (6230): 69–74.
- Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Lazar V, Leyland-Jones B, Schilsky RL, ..., Kurzrock R. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncology* 2016; 2 (11): 1452–1459.
- Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC, Wordsworth S. Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. *Genetics in Medicine* 2018; 20 (10): 1122–1130.
- Schwarze K, Buchanan J, Fermont JM, Dreau H, Tilley MW, Taylor JM, ..., Wordsworth S. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *Genetics in Medicine* 2020; 22: 85–94.
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Medizin und Ökonomie – wie weiter? Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. *Swiss Academic Communications* 2014; 9 (4): 1–48.
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Nachhaltige Entwicklung des Gesundheitssystems Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. *Swiss Academic Communications* 2019; 14 (2): 1–37.
- Schweizerische Union für Labormedizin (SULM). *Qualitätssicherung: KBMAL 3.0*. Zürich, 2016. [abrufbar unter: <https://www.sulm.ch/d/qualitaetssicherung/kbmal-3-0>].
- Sciacovelli L, Aita A, Plebani M. Extra-analytical quality indicators and laboratory performances. *Clinical Biochemistry* 2017; 50 (10–11): 632–637.
- Seferina SC, Ramaekers B, de Boer M, Dercksen MW, van den Berkmortel F, van Kampen R, ..., Joore MA. Cost and cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in the real world setting: A study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncotarget* 2017, 8 (45): 79223–79233.
- Seifried J, Böttcher S, Oh D-Y, Michael J, Nitsche A, Jenny MA, ..., Mielke M. Was ist bei Antigen-tests zur Eigenanwendung (Selbsttests) zum Nachweis von SARS-CoV-2 zu beachten? *Epidemiologisches Bulletin* 2021; 8: 3–9. <https://doi.org/10.25646/8040>.
- Seligson ND, Knepper TC, Ragg S, Walko CM. Developing Drugs for Tissue-Agnostic Indications: A Paradigm Shift in Leveraging Cancer Biology for Precision Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2021; 109: 334–342.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, ..., Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (27): 3327–3334.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo AR. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2020; 323 (22): 2249–2251.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, ... Angus DC. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2016; 315 (8): 762–774.
- Shah KK. Severity of illness and priority setting in healthcare: a review of the literature. *Health Policy* 2009; 93 (2–3): 77–84.

- Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, ..., Mills NL; High-STEACS Investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 919–28.
- Shankar-Hari M, Rubenfeld GD. Understanding long-term outcomes following sepsis: implications and challenges. *Current Infectious Disease Reports* 2016, 18: 37, 1–9.
- Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, Jones A, Rowan K, Rubenfeld G. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. *Critical Care* 2016a; 20: 101.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, ..., Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2016b; 315 (8): 775–87.
- Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed – a review for primary care. *Clinical Medicine & Research* 2016; 14 (2): 83–92.
- Shin H, Jang BH, Lim TH, Lee J, Kim W, Cho Y, ..., Choi KS. Diagnostic accuracy of adding copeptin to cardiac troponin for non-ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018; 13 (7): e0200379, 1–14.
- Siegenthaler W, Aeschlimann AG, Bassetti C, Battagay E, Battagay M, Bauerfeind B, ..., von Eckardstein A. *Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten – vom Symptom zur Diagnose*. Stuttgart: Thieme, 2005 (19. Aufl.).
- Siegmann E, Müller H, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer T. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2018; 75 (6): 577–584.
- Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders* 1985; 8 (1): 47–53.
- Simon R, Maitournam A. Evaluating the efficiency of targeted designs for randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 6759–6763.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, ..., Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2016; 315 (8): 801–810.
- Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, Corti G, Cassingena A, Crisafulli G, ..., Bardelli A. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nature Medicine* 2015; 21 (7): 827.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, ..., Baselga J. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344 (11): 783–792.
- SMA Schweiz. *Spinraza – Kostenübernahme durch IV-Stellen*. Heimberg: SMA Schweiz, 2018. [abrufbar unter: <https://www.sma-schweiz.ch/spinraza-kostenuebernahme-durch-iv-stellen/>].
- Snyder SR, Hao J, Cavallari LH, Geng Z, Elsey A, Johnson JA, ..., Williams MS. Generic Cost-Effectiveness Models: A Proof of Concept of a Tool for Informed Decision-Making for Public Health Precision Medicine. *Public Health Genomics* 2018; 21 (5–6): 217–227.
- Soh S-B, Aw T-C. Laboratory testing in thyroid conditions – pitfalls and clinical utility. *Annals of Laboratory Medicine* 2019; 39 (3): 3–14.
- Soh KT, Wallace PK. Monitoring of measurable residual disease in multiple myeloma by multiparametric flow cytometry. *Current Protocols in Cytometry* 2019; 90 (1): e63.

- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, ..., Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2014; 371 (23): 2167–2177.
- Soria JC, Tan D, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, ..., de Castro G Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389 (10072): 917–929.
- Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Oncology* 2015; 26 (1): 13–21.
- Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clinical Pharmacokinetics* 1996; 31 (3): 198–214.
- St John A, Cullen L, Jülicher P, Price C. Developing a value proposition for high-sensitivity troponin testing. *Clinica Chimica Acta* 2018; 477: 154–159.
- Stang A, Robers J, Schonert B, Jöckel K-H, Speisberg A, Keil U, Cullen P. *The performance of the SARS-CoV-2 RT-PCR test as a tool for detecting SARS-CoV-2 infection in the population. A survey of routine laboratory RT-PCR test results from the region of Münster, Germany.* medRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.05.06.21256289>. 11. Mai 2021.
- Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, ..., Ainsworth MA. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014; 63 (6): 919–927.
- Stein K, Dalziel K, Walker A, Jenkins B, Round A, Royle P. Screening for hepatitis C in injecting drug users: a cost utility analysis. *Journal of Public Health* 2004; 26 (1): 61–71.
- Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P, ..., Makris A; OPTIMA Trial Management Group (2016). OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technology Assessment* 2016; (10): xxiii–xxix, 1–201.
- Steinke M, Badura B. *Präsentismus. Ein Review zum Stand der Forschung.* Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2011.
- Stipevcic T, Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D. Thyroid activity in patients with major depression. *Collegium Antropologicum* 2008; 32 (3): 973–976.
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brüner N, Chan DW, ...; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clinical Chemistry* 2008; 54 (12): e11–e79.
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K, ...; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clinical Chemistry* 2010; 56 (6): e1–e48.
- Sun J, Zhang Y, Liu L, Liu G. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2014; 32 (1): 11–21.
- Stortorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin.* Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2016 (19. Aufl.).
- Swissmedic. *Medizinprodukte: Neue EU-Verordnungen (MDR, IVDR).* Bern, 2019 [abrufbar unter: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/neue-eu-verordnungen-mdr-ivdr.html>].

- Swiss Hepatitis. *Swiss Hepatitis Strategy 2014–2030: It is Time to Act Now! Process Paper – A Living Document*. Zürich, 2019. [abrufbar unter: https://www.hepatitis-schweiz.ch/download/2871/Process_Paper_14_02_2019.pdf].
- Swissnoso. *Swissnoso Entscheidungshilfe zu diagnostischen Methoden für Covid-19-Infektionen in der Akutversorgung* (v.2, 18. Mai 2021). Bern, 2021. [Abrufbar unter: <https://www.swissnoso.ch/forschung-entwicklung/aktuelle-ereignisse>].
- Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatrics International* 2016; 58 (2): 71–80.
- Taieb J, Zaanan A, Le Malicot K, Julié C, Blons H, Mineur L, ..., Laurent-Puig P. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncology* 2016; 2 (5): 643–653.
- Takayanagi Y, Spira A, Roth K, Gallo J, Eaton W, Mojtabai R. Accuracy of reports of lifetime mental and physical disorders: results from the Baltimore Epidemiological Catchment Area study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71 (3): 273–280.
- Talaei A, Rafee N, Rafei F, Chehrei A. TSH cut off point based on depression in hypothyroid patients. *BMC Psychiatry* 2017; 17 (1): 327.
- Tang J, Hubbard-Lucey VM, Pearce L, O'Donnell-Tormey J, Shalabi A. The global landscape of cancer cell therapy. *Nature Reviews: Drug Discovery* 2018; 17 (7): 465–466.
- Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, ..., Chen Z. Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10: 340.
- Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, Zuñiga S, Rentero-Garrido P, Huerta M, ..., Cervantes A. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Annals of Oncology* 2019; 30 (11): 1804–1812.
- Tatar M, Keeshin SW, Mailliard MK, Wilson FA. Cost-effectiveness of universal and targeted hepatitis C screening in the United States. *JAMA Network Open* 2020; 3 (9): e2015756.
- Taylor M, Taylor A. The technology life cycle: Conceptualization and managerial implications. *International Journal of Production Economics* 2012; 140 (1): 541–553.
- Ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, ..., Meza R. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Medicine* 2017; 14 (4): e1002277.
- Ten Haaf K, Bastani M, Cao P, Jeon J, Toumazis I, Han SS, ..., de Koning HJ. A comparative modeling analysis of risk-based lung cancer screening strategies. *Journal of the National Cancer Institute* 2020; 112 (5): 466–479.
- Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, ..., Richards AM. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59 (23): 2091–2098.
- The Lewin Group. *The Value of Diagnostics Innovation, Adoption and Diffusion into Health Care*. The Lewin Group, Inc. VA, United States, 2005.
- The Lewin Group. *Laboratory Medicine: A National Status Report*. The Lewin Group, Inc. VA, United States, 2008.
- The Lewin Group. *The Value of Laboratory Screening and Diagnostic Tests for Prevention and Health Care Improvement*. The Lewin Group, Inc. VA, United States, 2009.
- The Lewin Group. *Laboratory Medicine and Comparative Effectiveness Research*. The Lewin Group, Inc. VA, United States, 2010.
- Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, Mollevi C, Lopez-Crapez E, Rolet F, ..., Ychou M. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nature Medicine* 2014; 20 (4): 430–435.

- Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, Anker P, Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Reviews* 2016; 35 (3): 347–376.
- Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, ..., Gibbs P. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science Translational Medicine* 2016; 8 (346): 346ra92.
- Thacker SB, Birkhead GS. Surveillance. In: Gregg, MB (ed) *Field epidemiology*. Oxford, England: Oxford University Press; 2008.
- Thokala P, Goodacre SW, Collinson PO, Stevens JW, Mills NL, Newby DE, ..., Stevenson MD. Cost-effectiveness of presentation versus delayed troponin testing for acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98: 1498–1503.
- Thomas L, Ansorg R, Arndt T, Barlage T. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt am Main: Th-Books, 2005 (6. Aufl.).
- Thomas L. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt am Main: Th-Books, 2012 (8. Aufl.).
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, ..., Wagner DR. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2012a; 60 (16): 1581–1598.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, ..., Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal* 2012b; 33 (18): 2252–2257.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 40 (3): 237–269.
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo, ..., ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26, Suppl 5: v116–v125.
- Tomonaga Y, Haettenschwiler J, Hatzinger M, Holsboer-Trachsler E, Rufer M, Hepp U, Szucs TD. The economic burden of depression in Switzerland. *Pharmacoeconomics* 2013; 31 (3): 237–250.
- Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Advances in Pharmacology* 2018; 83: 3–32.
- Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Therapeutic Drug Monitoring* 2005; 27 (1): 10–17.
- Trautmann F, Reissfelder C, Pecqueux M, Weitz J, Schmitt J. Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care. *European Journal of Surgical Oncology* 2018; 44: 1324–1330.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, ..., Geisinger K. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10 (9): 1243–1260.
- Trino S, Lamorte D, Caivano A, Laurenzana I, Tagliaferri D, Falco G, ..., De Luca L. MicroRNAs as New Biomarkers for Diagnosis and Prognosis, and as Potential Therapeutic Targets in Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19 (2): 460.

- Trunfio M, Venuti F, Alladio F, Longo BM, Burdino E, Cerutti F, ..., Calcagno A. Diagnostic SARS-CoV-2 cycle threshold value predicts disease severity, survival, and six-month sequelae in COVID-19 symptomatic patients. *Viruses* 2021, 13: 281, 1–14.
- Tübbicke A, Hübner C, Kramer A, Hübner NO, Fleßa S. Transmission rates, screening methods and costs of MRSA—a systematic literature review related to the prevalence in Germany. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2012; 31 (10): 2497–2511.
- Tuch A, Jörg R, Hedinger D, Widmer M. *Qualität der stationären Leistungen unter der neuen Spitalfinanzierung. Monitoring der Qualitätsindikatoren 2009–2016. Schlussbericht (OBSAN Dossier 65)*. Neuchâtel, 2018. [abrufbar unter: <https://docplayer.org/122451775-Qualitaet-der-stationaeren-leistungen-unter-der-neuen-spitalfinanzierung.html>].
- Tucker T, Marra M, Friedman JM. Massively parallel sequencing: the next big thing in genetic medicine. *American Journal of Human Genetics* 2009; 85 (2): 142–154.
- TÜV SÜD. *Jüngere und aktuelle Veränderungen der Regulierung von In-vitro-Diagnostika (IVD) in der EU*. München: TÜV Süd Product Service GmbH, 2017. [abrufbar unter: <https://www.tuev-sued.de/uploads/images/1446045524279922541339/ivd-richtlinie-9879eg-regulatorische-aenderung-status-okt-2015.pdf>].
- Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Reichlin T, Nestelberger T, ..., Mueller C. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2016; 37: 3324–3332.
- Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, Mueller C. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70 (8): 996–1012.
- Tyson RJ, Park CC, Powell JR, Patterson JH, Weiner D, Watkins PB, Gonzalez D. Precision Dosing Priority Criteria: Drug, Disease, and Patient Population Variables. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11: 420.
- Unim B, Pitini E, De Vito C, D'Andrea E, Marzuillo C, Villari P. Cost-Effectiveness of RAS Genetic Testing Strategies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Value in Health* 2020; 23 (1): 114–126.
- Uthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, Mackirdy F, ..., Scottish Intensive Care Society Audit Group. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Critical Care* 2013; 17 (2): R70.
- Vaidya A, Severens JL, Bongaerts BW, Cleutjens KB, Nelemans PJ, Hofstra L, ..., Biessen EA. High-sensitive troponin T assay for the diagnosis of acute myocardial infarction: an economic evaluation. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014; 14: 77.
- Valla V, Alzabin S, Koukoura A, Lewis A, Nielsen AA, Vassiliadis E. Companion Diagnostics: State of the Art and New Regulations. *Biomarker Insights* 2021; 16: 11772719211047763.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, ..., Schlichting M. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (15): 2011–2019.
- van den Akker-van Marle ME, Chorus AM, Vliet Vlieland TP, van den Hout WB. Cost of rheumatic disorders in the Netherlands. Best practice & research. *Clinical Rheumatology* 2012, 26 (5): 721–731.
- Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A., Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nature Reviews Microbiology* 2020; 14: 1–13.
- Van den Bruel A, Cleemput I, Aertgeerts B, Ramaekers D, Buntinx F. The evaluation of diagnostic tests: evidence on technical and diagnostic accuracy, impact on patient outcome and cost-effectiveness is needed. *Journal of Clinical Epidemiology* 2007; 60: 1116–1122.

- van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, ...; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379 (9829): 1879–1886.
- van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2018; 32 (2): 174–187.
- van der Wouden CH, Böhringer S, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer V, ...; Sunder-Plassmann G; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium (2020). Generating evidence for precision medicine: considerations made by the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium when designing and operationalizing the PREPARE study. *Pharmacogenetics and Genomics* 2020; 30 (6): 131–144.
- van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijniere M, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75 (10): 1824–1830.
- Venkatesh M, Flores A, Luna RA, Versalovic J. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2010; 8 (9): 1037–1048.
- Verbeeck J, Stanley MJ, Shieh J, Celis L, Huyck E, Wollants E, ...; Van Brussel M. Evaluation of Versant hepatitis C virus genotype assay (LiPA) 2.0. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; 46 (6): 1901–1906.
- Verdon F, Herzig L, Burnand B, Bischoff T, Pécoud A, Junod M, ...; Favrat B, GMIRG. Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. The TOPIC Study. *Swiss Medical Weekly* 2008; 138 (23–24): 340–347.
- Villa C, Lavitrano M, Salvatore E, Combi R. Molecular and Imaging Biomarkers in Alzheimer's Disease: A Focus on Recent Insights. *Journal of Personalized Medicine* 2020; 10 (3): 61.
- Villiger M. *Patienteninformationen zur Rheumatoiden Arthritis*; Bern, 2011. [abrufbar unter: <http://www.ria.insel.ch/de/rheumatologie/fuer-patienten-patientinnen-und-interessierte/krankheits-bilder/>].
- Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clinical Chemistry* 2009; 55 (4): 641–658.
- Voermans AM, Mewes JC, Broyles MR, Steuten LMG. Cost-effectiveness analysis of a procalcitonin-guided decision algorithm for antibiotic stewardship using real-world U.S. hospital data. *OMICS – Journal of Integrative Biology* 2019; 23 (10): 508–515.
- Vogel F. *Moderne Probleme der Humangenetik. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde* 1959; (12): 52–125.
- Volpé R. Rational use of thyroid function tests. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1997; 34 (5): 405–438.
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2013; 11 (5): 426–435.
- Walz B, Schoenenberger A, Bergner M, Küest S, Karajan T, Elsasser S, ...; Erne P. *Novel biomarkers hFABP, copeptin, GP-BB and MRP/14 in the very early diagnosis of acute myocardial infarction*. Luzern: Luzerner Kantonsspital, Zentrum für Labormedizin, 2019. [abrufbar unter: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=supplementary&id=info:doi/10.1371/journal.pone.0192420.s004>].
- Wang K, Xu J, Zhang T, Xue D. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7 (28): 44288–44298.
- Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *The Annals of Pharmacotherapy* 2018; 52 (9): 829–837.

- Weber JS, Levit LA, Adamson PC, Bruinooge S, Burris HA 4th, Carducci MA, ..., Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology policy statement update: the critical role of phase I trials in cancer research and treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33 (3): 278–284.
- Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Deutsches Ärzteblatt* 2017; 114 (29–30): A1424–A1428.
- Wendtner C-M, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M, Greil R, Hallek M, ..., Stilgenbauer S. *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)*. September 2020. (abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>).
- Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B, Whiting P, Thokala P, Joore M, ..., Kleijnen J. High-sensitivity troponin assays for the early rule-out or diagnosis of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 2015a; 19 (44).
- Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, ..., Kleijnen J. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 2015b; 19 (96).
- Westwood M, Ramaekers B, Grimm S, Worthy G, Fayter D, Armstrong N, ..., Kleijnen J. High-sensitivity troponin assays for early rule-out of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2021; 25 (33): 1–306.
- Wieser S, Yuki T, Riguzzi M, Fischer B, Telser H, Pletscher M, ..., Schwenkglenks M. *Die Kosten der nichtübertragbaren Krankheiten in der Schweiz*. Studie im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit (BAG). Winterthur: Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW), 2014.
- Wieser S, Riguzzi M, Pletscher M, Huber CA, Telser H, Schwenkglenks M. How much does the treatment of each major disease cost? A decomposition of Swiss National Health Accounts. *European Journal of Health Economics* 2018; 19 (8): 1149–1161.
- Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Badertscher P, Wussler D, ..., Mueller C; APACE investigators. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2019; 283: 41–47.
- Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, ..., Rimm DL. PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Immunology Research* 2015; 3 (4): 326–332.
- Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, ..., Schuetz P. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Critical Care* 2018; 22 (1): 191.
- Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B. Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland – Erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys «Psychische Störungen» [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany – initial results of an additional federal survey of «psychiatric disorders»]. *Gesundheitswesen* 1999; 61: 216–22. [German]
- Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2005; 15 (4): 357–376.
- Wittchen H, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, ..., Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2011; 21 (9): 655–679.

- Wöckel A, Stüber T. S3-Leitlinie «Interdisziplinäre Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Aktuelle Neuerungen der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms». *Forum* 2019; 34 (2): 139–143.
- Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, ..., Lüftner D. *Leitlinie: Mammakarzinom der Frau*. Berlin, 2018. [abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>].
- Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters [published correction appears in *Biostatistics* 2019 Apr 1; 20 (2): 366]. *Biostatistics* 2019; 20 (2): 273–286.
- Wong WWL, Tu H-A, Feld JJ, Wong T, Krahn M. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada. *Journal of the Canadian Medical Association (CMAJ)* 2015; 187 (3): E110–E121.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, ...; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (1): 118–145.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, ...; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (31): 3997–4013.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, ..., Dowsett M. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (20): 2105–2122.
- Wolkowitz OM, Rothschild AJ. *Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2003.
- Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2008; 299 (2): 211–213.
- World Health Organization (WHO). *Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions*. Genf, 2020a. [abrufbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010789>].
- World Health Organization (WHO). *Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19*. Genf, 2020b. [abrufbar unter <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>].
- World Health Organization (WHO). *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays*. Genf, 2020c. [abrufbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>].
- Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009–2018. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2020; 323 (9): 844–853.
- Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, Apple FS. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry* 2018; 64 (4): 645–655.
- Wysocki T, Olesinska M, Paradowska-Gorycka A. Current understanding of an emerging role of HLA-DRB1 gene in rheumatoid arthritis – from research to clinical practice. *Cells* 2020; 9 (5): 1127.
- Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020; 5 (1): 22.

- Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality-tumor type-agnostic therapy. *Cancer Communications (London)* 2018; 38 (1): 6.
- Yee LM, McShane LM, Freidlin B, Mooney MM, Korn EL. Biostatistical and Logistical Considerations in the Development of Basket and Umbrella Clinical Trials. *Cancer Journal* 2019; 25 (4): 254–263.
- Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DC. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189 (9): 1065–1074.
- Yuan J, Hegde PS, Clynes R, Foukas PG, Harari A, Kleen TO, ..., Robins H. Novel technologies and emerging biomarkers for personalized cancer immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2016; 4 (1): 3.
- Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction Targeted Therapy* 2019; 4: 61.
- Zacharioudakis IM, Zervou FN, Shehadeh F, Mylonakis E. Cost-effectiveness of molecular diagnostic assays for the therapy of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *PLoS One* 2019; 14 (5): e02117508.
- Zaizem S. Treatment Options in Hepatitis C: The Current State of the Art. *Deutsches Ärzteblatt International* 2017; 114 (1–2): 11–21.
- Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Drug Testing and Analysis* 2018; 10 (1): 81–94.
- Zhang Y, Begum HA, Grewal H, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Morgano GP, Khatib R, ..., Schünemann HJ. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for venous thromboembolism: a systematic review. *Blood Advances* 2021; in press. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003576>.
- Zhang AD, Ross JS. Biomarkers as Surrogate Endpoints: Ongoing Opportunities for Validation. *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 2019; 47 (3): 393–395.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, ..., Zhang Z. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71 (16): 2027–2034.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, ..., You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2011; 12 (8): 735–742.

Datenquellen

- Akkreditierte Labore in der Medizin e.V. (ALM). *Die wichtige Rolle der Labormedizin bei der Digitalisierung in der Patientenversorgung*. Berlin, 2018. [abrufbar unter: <https://www.alm-ev.de/dr-michael-mueller-die-wichtige-rolle-der-labormedizin-bei-der-digitalisierung-in-der-patientenversorgung.html>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG Analysenliste). *Versicherungen: Krankenversicherungen: Leistungen und Tarife: Analysenliste (Version 2, Ausgabe vom 01. Januar 2021)*. Bern, 2020/2021. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Analysenliste.html>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Hepatitis B in der Schweiz, epidemiologische Situation 2014–2017. *BAG-Bulletin* 35; 27. August 2018.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Hepatitis C in der Schweiz, epidemiologische Situation 2015–2018. *BAG-Bulletin* 45; 4. November 2019.

- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Monitoring der Analysenliste: Monitoring AL 2013–2015*. Bern, 2020a. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Analysenliste/monitoringanalysenliste.html>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Psychische Gesundheit in der Schweiz. Bestandsaufnahme und Handlungsfelder*. Bern, 2015. [abrufbar unter: https://gesundheitsfoerderung.ch/assets/public/documents/de/5-grundlagen/publikationen/psychische-gesundheit/Bericht_Psychische_Gesundheit_in_der_Schweiz_-_Bestandsaufnahme_und_Handlungsfelder.pdf].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Re-Evaluation von Leistungen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung – HTA: Health Technology Assessment Berichte*. Bern, 2020b. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta.html>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG Spezialitätenliste). *Spezialitätenliste (SL)*. Bern, 2021. [abrufbar unter: <http://www.spezialitaetenliste.ch/>].
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Statistik der obligatorischen Krankenversicherung – Ausgabe 2019*. Bern, 2021. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/statistiken-zur-krankenversicherung/statistik-der-obligatorischen-krankenversicherung.html>].
- Bundesamt für Statistik (BFS). *Bevölkerung: Geburten und Todesfälle: Lebenserwartung*. Neuchâtel, 2020. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/geburten-todesfaelle/lebenserwartung.html>].
- Bundesamt für Statistik (BFS). *Gesundheit: Kosten, Finanzierung: Kosten und Finanzierung des Gesundheitswesens seit 1960*. Neuchâtel, 2021a. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/kosten-finanzierung.html>].
- Bundesamt für Statistik (BFS). *Gesundheit: Kosten, Finanzierung: Kosten: Kosten des Gesundheitswesens nach Leistungserbringer und Leistungsart*. Neuchâtel, 2021b. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/kosten-finanzierung/kosten.html#1369767729>].
- Bundesamt für Statistik (BFS). *Gesundheit – Taschenstatistik 2020*. Neuchâtel, 2021c. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/aktuell/neue-veroeffentlichungen.assetdetail.15464462.html>].
- Bundesamt für Statistik (BFS). *Medizinische Statistik der Krankenhäuser (MS)*. Neuchâtel, 2019. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/erhebungen/ms.html>].
- Bundesamt für Statistik (BFS). *Gesundheitsstatistik 2019*. Neuchâtel, 2019. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/kataloge-datenbanken/publikationen.assetdetail.10227275.html>].
- Bundesamt für Statistik (BFS). *Schweizerische Gesundheitsbefragung 2012 (SGB)*, Neuchâtel, 2012. [abrufbar unter: http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infotehk/erhebungen__quellenlen/blank/blank/ess/04.html].
- Bundesamt für Statistik (BFS). *Statistik diagnosebezogener Fallkosten der Spitäler in der Schweiz*. Neuchâtel, 2014. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit.html>].
- Bundesärztekammer. *Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen*. Berlin, 2014. [abrufbar unter: <https://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/qualitaetssicherung/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-stellungnahmen/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-zur-qualitaetssicherung/labor/>].
- Burla L, Schuler D, Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (OBSAN). *Psychische Gesundheit in der Schweiz. Monitoring 2012*. Neuchâtel, 2012. [abrufbar unter: <https://www.obsan.admin.ch/de/publikationen/2012-psychische-gesundheit-der-schweiz>]

- Byron SK, Crabb N, George E, Marlow M, Newland A. The Health Technology Assessment of Companion Diagnostics: Experience of NICE. *Clinical Cancer Research* 2014; 20 (6): 1469–1476.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *About CADTH: What we do: Programs and Services: HTA Service*. Ottawa, 2019. [abrufbar unter: <https://www.cadth.ca/about-health-technology-assessment-service>].
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Pharmaceuticals requiring companion diagnostics*. Environmental Scan; Issue 57; 2014, aktualisiert 2016. [abrufbar unter: <https://www.cadth.ca/>].
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Reports*. Ottawa, 2020. [abrufbar unter: https://www.cadth.ca/reports?keywords=&result_type%5B%5D=report&sort=field_date%3Avalue-desc&amount_per_page=10&email=&page=1].
- Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS). *Leitfaden des Sektorkomitees Pathologie/Neuropathologie für die Validierung von Untersuchungsverfahren in der Molekularpathologie*. Berlin, 2016. [abrufbar unter: <https://www.dakks.de/content/leitfaden-des-sektorkomitees-pathologieneuropathologie-f%C3%BCr-die-validierung-von>].
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). *Memorandum. Rheumatologische Versorgung von akut und chronischen Rheumakranken in Deutschland*. Berlin, 2008. [abrufbar unter: <http://dgrh.de/?id=8878>].
- Deutsche Industriebank (IKB). *Labormedizin: Wachstum trotz aktueller Laborreform?* Düsseldorf, 2019. [abrufbar unter: <https://www.ikb-blog.de/labormedizin-wachstum-trotz-aktueller-laborreform/>].
- Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN). *DIN EN ISO 15189 Medizinische Laboratorien – Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2012, korrigierte Fassung 2014-08-15); Deutsche Fassung EN ISO 15189: 2012*. Berlin, 2012. [abrufbar unter: <https://www.din.de/de/service-fuer-anwender/normungsportale/dienstleistungsportal/dienstleistungsfelder/gesundheitsdienstleistungen/normen/wdc-beuth.din21:223900218>].
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). *Untersuchung: Molekulardiagnostik: Tumormarker*. Heidelberg, 2020. [abrufbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/molekulare-diagnostik/tumormarker-hintergrund.php>].
- European Medicines Agency (EMA). *Biomarker*. Amsterdam, 2020. [abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biomarker>].
- European Medicines Agency (EMA). *Product Information: Summary of Product Characteristics Erbitux (Cetuximab)*; 29.06.2009. [abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>].
- EU-Kommission. *Transition Timelines from the Directives to the Regulations – Medical Devices and in vitro Diagnostic Medical Devices*. European Commission, 14/02/2019. [abrufbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_newregulations/docs/md_infographic-timeline_en.pdf].
- EUR-Lex. *Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission (Text von Bedeutung für den EWR)*. Amtsblatt der Europäischen Union (DE), 2017. [abrufbar unter: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2017.117.01.0176.01.DEU&toc=OJ.L:2017:117:TOC].
- Food and Drug Administration (FDA). *Drugs: Development & Approval Process/Drugs*. United States, 2021. [abrufbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>].
- Food and Drug Administration (FDA). *In Vitro Diagnostics: List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)*. United States, 2020. [abrufbar unter: <https://www.fda.gov/oc/ohrt/in-vitro-diagnostics>].

- [tps://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools](https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools)].
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Results Tool*. Seattle, 2021. [abrufbar unter: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>].
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Data Resources*. Seattle, 2018. [abrufbar unter: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>].
- Johansen K, Wisløff T, Kristiansen IS, Lønning PE, Naume B, Norum J, ..., Wist E (Kunnskapssen-teret). *Ny medikamentell behandling av brystkreft. Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft – en helseøkonomisk analyse*. Tromsø, 2006. [abrufbar unter: <https://munin.uit.no/handle/10037/19294>].
- Krankenversicherungsgesetz (KVG). *Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG)*. Bern: Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (EDI), 2020. [abrufbar unter: <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19940073/202001010000/832.10.pdf>].
- Labvolution. *Wer braucht wie viel Labor 4.0?* Deutsche Messe AG, 2019. [abrufbar unter: <https://www.labvolution.de/de/news/artikel/wer-braucht-wie-viel-labor-4.0.xhtml>].
- mednetbern. *Guideline Depression*. Bern, September 2017. [abrufbar unter: http://www.mednet-bern.ch/publications/guideline_depression_2017.pdf].
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Guidance by programme: Diagnostics guidance*. London, 2019. [abrufbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/published?ngt=Diagnostics%20guidance&ndt=Guidance>].
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Guidance by programme: Diagnostics guidance: Guidance and advice list (published)*. London, 2020. [abrufbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=dg>].
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Trastuzumab for the Adjuvant Treatment of Early Stage HER2-Positive Breast Cancer – NICE Technology Appraisal Guidance 107*. London, 2006. [abrufbar von: <https://www.nice.org.uk/>].
- Nationales Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung (NICER). *Cancer data extracted from the Swiss national dataset managed by the Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration*. Zürich, 2020. [abrufbar unter: <http://www.nicer.org/>].
- Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS). *Statistiken*. NKRS/Universität Zürich, 2020. [abrufbar unter: <https://www.nkrs.ch/de/stat/>].
- Robert Koch-Institut (RKI). *Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin, 2010. [abrufbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische_erkr.pdf?__blob=publicationFile].
- Robert Koch-Institut (RKI). *Dritter Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission*. Herausgegeben von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim RKI; Halle an der Saale/Berlin, 2019. [abrufbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht_03.pdf?__blob=publicationFile].
- Roche Deutschland. *Das Labor in der Tasche – Digitale Selbstdiagnose zur Gestaltung der Zukunft*, 2019. [abrufbar unter: https://www.roche.de/diagnostics/diagnostik_im_dialog/Das-Labor-in-der-Tasche-Digitale-Selbstdiagnose-zur-Gestaltung-der-Zukunft-4958.html].
- Schuler D, Tuch A, Buscher N, Camenzind P. *Psychische Gesundheit in der Schweiz. Monitoring 2016*. Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (OBSAN), 2016.
- Schwarz O, Schlender M. Mental Health Care Research in Germany: Sociodemographic Characteristics of the Nordbaden Database. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2013, 22 (S2): S100.

- Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (OBSAN). *Akuter Myokardinfarkt*. Neuchâtel, 2017 (zuletzt aktualisiert am 07.04.2020). [abrufbar unter: <https://www.obsan.admin.ch/de/indikatoren/myokardinfarkt>].
- Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (OBSAN). *Bruttokosten OKP nach Leistungen* [SASIS AG – Datenpool]. Neuchâtel, 2020. [abrufbar unter: <https://ind.obsan.admin.ch/de/indicator/obsan/kosten-in-der-obligatorischen-krankenpflegeversicherung-okp>].
- Schweizerischer Krebsbericht 2015. *Schweizerischer Krebsbericht 2015 – Stand und Entwicklungen*. Hrsg.: Bundesamt für Statistik (BFS), Nationales Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung (NICER), Schweizer Kinderkrebsregister (SKKR). Neuchâtel, 2016. [abrufbar unter: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/nat-gesundheitspolitik/krebs/krebserkrankungen-schweiz/schweizerischer-krebsbericht-2015-stand.pdf.download.pdf/schweizerischer-krebsbericht-2015-stand.pdf>].
- Schweizerischer Krebsbericht 2021. *Schweizerischer Krebsbericht 2021 – Stand und Entwicklungen*. Hrsg.: Bundesamt für Statistik (BFS), Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS), Kinderkrebsregister (KiKR); Neuchâtel, 2021. [abrufbar unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/aktuell/neue-veroeffentlichungen.assetdetail.19305696.html>].
- Swiss Diagnosis Related Groups AG (SwissDRG AG). *Anlage zum Medizinischen Kodierungshandbuch. Version 2019*. Bern, 2018. [abrufbar unter: https://www.swissdr.org/application/files/7315/3742/8020/Kodierrichtlinie_Sepsis.pdf].
- World Health Organization (WHO). *Global Health Estimates 2016 Summary Tables: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016*. Genf, 2018. [abrufbar unter: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html].
- World Health Organization (WHO). *Global Hepatitis Report 2017*. Genf, 2017. [abrufbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06eng.pdf;jsessionid=26F0AFBEC3DCA78349E96D5CBC5542D4?sequence=1>].
- World Health Organization (WHO). *Hepatitis B*. Genf, 2019. [abrufbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>].
- World Health Organization (WHO). *The global burden of disease. 2004 Update*. Genf, 2008. [abrufbar unter: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf].
- World Health Organization (WHO). *World Health Data Platform: GHO: Indicator Metadata Registry List: Disability-adjusted life years (DALYs)*. Genf, 2021. [abrufbar unter: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>].
- World Health Organization (WHO). *World Health Statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Genf, 2019. [abrufbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324835>].