

Rückführbar messen für die Medizin

Rückführbare Messungen sind in der Physik und zum Teil in der Chemie eine Selbstverständlichkeit. In der Labormedizin ist das Thema im In- und Ausland erst seit einigen Jahren auf der Tagesordnung. Dabei ist die Anwendung metrologischer Prinzipien der Weg der Wahl, um die Vergleichbarkeit und Messgenauigkeit von Messresultaten zu verbessern. Das METAS positioniert sich in diesem Bereich mit dem Aufbau eigener Kapazitäten, um im Rahmen seines gesetzlichen Auftrags und im Interesse eines hochstehenden Schweizer Gesundheitswesens, den im Laborwesen tätigen Akteuren sein Wissen und seine Erfahrung zur Verfügung zu stellen.

KAI N. STÖLTING UND KARIN STETTLER

Der Gang zum Arzt ist wohl den wenigsten eine reine Freude – und doch für viele eine Alltäglichkeit. Bei etwa 70 Prozent aller Behandlungen wird der Arzt dabei zur Entscheidungsfindung oder zur Kontrolle des Behandlungserfolges auch Messungen und Analysen durchführen [1]. Diese reichen von den einfachen Blutdruck- und Körpertemperaturmessungen bis hin zu hochkomplexen genetischen Analysen. Wenige Milliliter einer einzelnen Probe, z.B. von Blut oder Urin, reichen dabei für eine Vielzahl möglicher Analysen aus. Insgesamt sind es etwa 1 200 verschiedene Analysen [2], die den behandelnden Ärzten in hunderten Spitälern und tausenden Arztpraxen in der Schweiz zur Verfügung stehen.

Über 100 Millionen Labor-Analysen

Das während der Behandlung gesammelte Probenmaterial des Patienten wird nur in den wenigsten Fällen durch den behandelnden Arzt untersucht. Meistens werden die Proben entweder durch die zentralen Laboratorien der Spitäler oder durch entsprechend befähigte Privatlabore analysiert. Dort sind hoch ausgebildete Laborspezialisten [3] mit der Analyse beschäftigt. Nach relativ kurzer Zeit – bei Notfallanalyten auch innert Minuten oder weniger Stunden – werden den Ärzten die Resultate mitgeteilt und dem Patienten kann in vielen Fällen nachhaltig geholfen werden. Da jährlich in der Schweiz

eine grosse Anzahl labormedizinischen Analysen durchgeführt werden – 2018 waren dies deutlich über 100 Millionen – verwundert es nicht, dass hierfür automatisierte, zum Teil sehr unterschiedliche, Analyseverfahren eingesetzt werden. Wie gut das Messen im Labor funktioniert, zeigt ein unlängst dem Bundesrat zum Thema vorgelegter Bericht [4].

Verschiedene Analysensysteme, unterschiedliche Messwerte

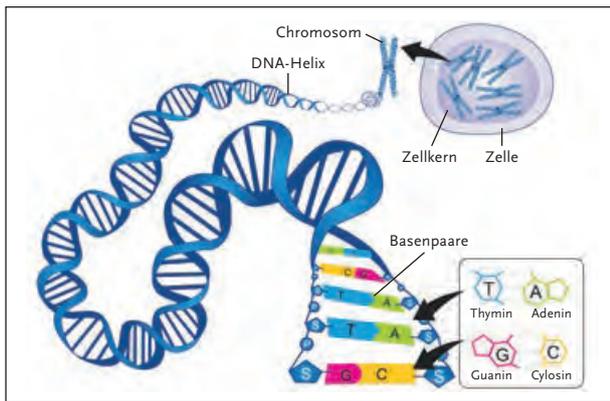
In der Praxis können Messungen derselben Patientenprobe auf verschiedenen Analysensystemen durchaus deutlich unterschiedliche Messwerte ergeben. Diese Situation kennt man zum Beispiel beim Gang durch die Arztpraxen bei komplexeren Fällen: Bei Überstellung vom Hausarzt zum Spezialisten oder von einem Spezialisten zum Nächsten werden oft die genau gleichen Messwerte noch einmal erhoben – zum Teil eben einfach auch, weil die Vergleichbarkeit der Messergebnisse nicht automatisch gewährleistet ist. Das ist eine Situation, die erstaunt: Ein Kilogramm Früchte aus dem Supermarkt ist und bleibt ein Kilogramm – egal wo es auf die Waage gelegt wird. Dessen ungeachtet ist die Qualität der Laboranalysen in der Schweiz hoch [4] – und sie wird für die wichtigsten Analyte auch regelmässig durch die Schweizerische Kommission für Qualitätssicherung im medizinischen Labor [5] zum Beispiel mit entsprechenden Ringversuchen kontrolliert [6]. Beim Blick auf die Resultate solcher Laborvergleiche wird deutlich, dass der Grad der Standardisierung zum Teil stark variiert: Ver-



1: Wenige Milliliter Blut sind oftmals ausreichend zur Bestimmung von medizinisch relevanten Analyten.



2: Die Vielzahl von Analysen, die ein typisches labormedizinisches Labor täglich zu bewältigen hat, erfordert den Einsatz von Automation und Robotik. Barcodes stellen sicher, dass stets bekannt ist, welche Probe wo analysiert wird.



3: Das Erbgut, die DNA, trägt alle Informationen, die zum Bau eines Organismus notwendig sind. Kenntnisse der chemischen Zusammensetzung kurzer DNA-Abschnitte sind oftmals bereits ausreichend, um einen bestimmten Krankheitserreger oder eine Veränderung unseres Erbgutes nachzuweisen.

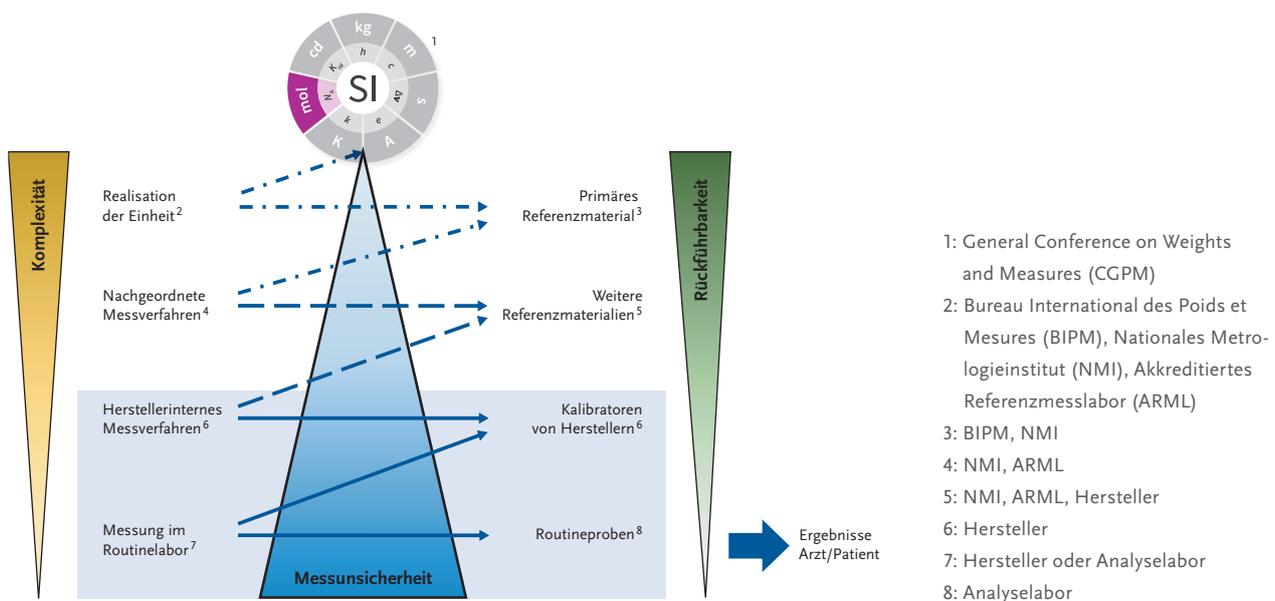
gleichsweise einfache chemische Parameter, etwa die Konzentration von Ionen im Blut, lassen sich besser miteinander vergleichen, während genetische Analysen oder gar komplexe Eiweiße oft deutlich weniger standardisiert sind.

Vergleichbarkeit lässt sich verbessern

Genetische Analysen, also die Analyse eines Teiles oder des gesamten Erbgutes des Menschen oder eines Krankheitserregers, werden in der modernen Medizin immer häufiger eingesetzt [2]. Im Erbgut, der DNA, ist der Bau- und Funktionsplan eines Lebewesens chemisch definiert. Die spezifische Reihen-

folge von Nucleinsäurebausteinen bestimmt, wie Proteine zu bilden sind, wie der Organismus aufgebaut wird – und gegebenenfalls eben auch, wie und warum es zu Krankheitsbildern kommen kann. Auch lassen sich durch Nucleinsäureanalysen bestimmte Krankheitserreger nachweisen – wenn sich in der Patientenprobe Spuren seines Erbgutes zeigen. Mittlerweile sind es rund 8 Prozent aller durchgeführten Analysen, die Nucleinsäuren analysieren – mit steigender Tendenz. Hier öffnet sich also ein Tätigkeitsfeld, in dem sich die Qualität der Analysen und vor allem auch deren Vergleichbarkeit noch weiter verbessern lässt.

Um für den Patienten einen Mehrwert zu generieren, muss also die Vergleichbarkeit von Messergebnissen verbessert werden. Die Schweizer Bevölkerung ist hoch mobil und wird auch immer älter. In der Konsequenz bedeutet das für den Gesundheitssektor, dass Messergebnisse auch langfristig nutzbar und von Arzt zu Arzt vergleichbar sein sollten, unabhängig vom Ort, an dem sich der behandelnde Arzt befindet. Denkt man an langfristig angelegte Studien, wie sie zum Beispiel bei klinischen Studien zur Effizienz von Krebstherapien [7] oder bei Kohortenstudien [8] üblich sind, dann ist das Thema Vergleichbarkeit von zentraler Bedeutung. Der Einsatz von standardisierten Referenzmaterialien und gegebenenfalls auch Referenzmethoden erleichtert es während der Datenanalyse erheblich, forschungsrelevante langfristige Trends sauber von anderenfalls unbekanntem technisch bedingten Störeffekten zu trennen. Allzu leicht können so allenfalls neue Laborausrüstung oder ein Wechsel des Laborspezialisten während einer Studie dazu führen, dass Messergebnisse nicht mehr vergleichbar sind.



4: Grundlage der Vergleichbarkeit ist die Verwendung von Referenzmaterialien höherer Ordnung (Rückführbarkeit). Volle Vergleichbarkeit ist gewährleistet, wenn sich alle Messverfahren für einen bestimmten Analyten auf denselben metrologisch rückgeführten Standard, idealerweise eine SI-Einheit, beziehen. Für die meisten Analysemethoden in der Labormedizin existiert eine rückführbare Kette bis zu den Kalibratoren der Hersteller. Oft fehlen aber primäre und sekundäre Referenzmaterialien- und Methoden und somit ist die Rückführbarkeit auf die SI-Einheit nicht gewährleistet und damit auch die Vergleichbarkeit von Resultaten nicht gegeben. Je grösser die Rückführbarkeit auf das SI-System, desto aufwändiger werden die Messmethoden.

Einsatz von standardisierten Referenzmaterialien

Solche Problemstellungen lassen sich vermeiden, verlangen aber die Verwendung von langfristig vergleichbaren Standards höherer Ordnung (Abbildung 4). International definiert und akzeptiert ist auf allerhöchster Ebene das Internationale Einheitensystem (SI). Im Falle medizinischer Messungen ist hier besonders die SI-Einheit Mol für die Stoffmenge relevant. Die SI-Einheiten werden an Metrologieinstituten realisiert und von dort weitergegeben. Eine solche sogenannte primäre Realisierung ist aber viel zu aufwändig für den täglichen Einsatz zum Beispiel beim Hersteller von Labormessgeräten und Tests. Um daher selber die Möglichkeit zur Qualitätskontrolle zu haben, erstellen und verwenden Hersteller eigene Kalibratoren – Materialien, mit denen auch der Endnutzer dann die Qualität der eigenen Analysen im Routinemessverfahren überprüfen kann. Die Richtigkeit und die Vergleichbarkeit von Messergebnissen ist aber erst dann gewährleistet, wenn sämtliche Kalibratoren gegen Referenzmaterialien höherer Ordnung, also im besten Falle mit der Realisierung der SI-Einheit, abgeglichen werden. Eine solche Messkette kann über verschiedene Zwischenschritte verlaufen, und erst, wenn sich alle Hersteller von Messgeräten für einen bestimmten Analyten sich auf denselben Standard beziehen, sind auch die Messergebnisse uneingeschränkt vergleichbar. Die Komplexität der geschilderten Messkette zeigt deutlich, dass ein erheblicher Aufwand zu betreiben ist, um vergleichbar zu messen.

Europaweite und auch internationale Zusammenarbeit

Der Aufwand, metrologisch-rückführbare Kalibratoren einzusetzen, lohnt sich doppelt. Sie verbessern die Vergleichbarkeit labormedizinischer Untersuchungen und helfen Kosten zu reduzieren. Deshalb formieren sich europaweite- und auch internationale Zusammenarbeiten unter Metrologieinstituten, den Anwendern und dem In-vitro-Diagnostika-Herstellern. Europäische Regelungen [9] verpflichten zudem die Hersteller, metrologisch rückführbare Kalibratoren einzusetzen, um die notwendige Marktzulassung für ihre Tests zu erhalten (siehe Kasten). Die Relevanz dieser Entwicklungen hat das METAS dazu bewogen, im Bereich der Nukleinsäuremetrologie aktiv zu werden und die Grundlagen für metrologisch rückführbare Messungen von Nukleinsäuren zu schaffen. Das METAS baut für diese Entwicklungs- und Aufbauarbeit ein metrologisches Labor für die Labormedizin mit dem Schwerpunkt Nukleinsäuren auf [13]. Für die Nukleinsäuremetrologie sollen, gestützt auf internationale Zusammenarbeit, Referenzmaterialien hergestellt und die notwendigen Messmethoden zur metrologischen Rückführung der Werte entwickelt werden.

Zu diesem Zweck erweitert das METAS seit 2019 seine Messmöglichkeiten im Bereich der Detektion von Nukleinsäuren durch quantitative und digitale PCR-Systeme (PCR = Polymerase-Kettenreaktion) und arbeitet insbesondere an der quantitativen Nutzung von neuen Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren. Ausserdem beschäftigt sich das METAS mit der Etablierung und Verbesserung von Präparationsmethoden für bestimmte an der Sepsis beteiligte Erreger im Rahmen europäischer Zusammenarbeitsprojekte in der Metrologieforschung (Projekt Septimet, [14]).



5: Das METAS investiert in die rückführbare Messung von Nukleinsäuren und positioniert sich als Ansprechpartner und Dienstleister bei Fragen zur metrologischen Rückführbarkeit von Nukleinsäuren.

Wissen und Erfahrung zur Verfügung stellen

Der Aufbau entsprechender Aktivitäten am METAS ist also Teil von intensiven europa- bzw. weltweiten Anstrengungen, die Vergleichbarkeit, Messgenauigkeit und Rückführbarkeit von labormedizinischen Messungen zu verbessern. Sie ist damit die angemessene Antwort des METAS auf sich verändernde regulatorische und wissenschaftliche Rahmenbedingungen im In- und Ausland.

Das METAS tritt mit seiner Tätigkeit im Bereich Nukleinsäuremetrologie weder als Kontrolleur noch als Diagnostikanbieter auf. Es stellt, im Rahmen seines gesetzlichen Auftrags und im Interesse eines hochstehenden Schweizer Gesundheitswesens, den im Laborwesen tätigen Akteuren sein Wissen und seine Erfahrung zur Verfügung. Im Bereich der Nukleinsäureanalytik will das METAS die Entwicklungen langfristig mitprägen und positioniert sich als verlässlicher Ansprechpartner und Dienstleister bei Fragen zur metrologischen Rückführbarkeit von Nukleinsäuren.

Referenzen

- [1] http://www.qualab.swiss/view/data/6254/Interne%20Qualit%C3%A4tskontrolle/Text%20direkt/CQI_Position_QUALAB_d.pdf
- [2] <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Analysenliste.html>
- [3] <https://www.famh.ch/>
- [4] <https://www.parlament.ch/centers/eparl/curia/2012/20123716/Bericht%20BR%20D.pdf>
- [5] <http://www.qualab.swiss/>
- [6] <https://www.mqzh.ch/cm/de/ringersuche.html>
- [7] <https://www.sakk.ch/de>
- [8] <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/chemikalien/chemikalien-im-alltag/human-biomonitoring/human-biomonitoring-projekte-in-der-schweiz.html>
- [9] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>
- [10] <https://www.euramet.org/european-metrology-networks/laboratory-medicine/>
- [11] <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/>
- [12] <https://www.ifcc.org/>
- [13] <https://www.metas.ch/metas/de/home/fue/forschungsprojekte/Nukleinsaure.html>
- [14] https://www.euramet.org/research-innovation/search-research-projects/details/project/metrology-to-enable-rapid-and-accurate-clinical-measurements-in-acute-management-of-sepsis/?L=0&tx_eurametctp_project%5Baction%5D=show&tx_eurametctp_project%5Bcontroller%5D=Project&cHash=41554abce98772e7a596c2c0bbf866f0

Das METAS engagiert sich im Rahmen des Europäischen Netzwerks für Rückführbarkeit in der Labormedizin (Traceability in Laboratory Medicine, TraceLab-Med, [10]). Das Netzwerk hat 2019 die Arbeit mit dem Ziel aufgenommen, eine koordinierte und dienstleistungsorientierte europäische Metrologie-Infrastruktur, insbesondere im Bereich von In-vitro-Diagnostika, bereitzustellen.

Dieses europäische Netzwerk ist integriert in eine weltumspannende Zusammenarbeit im Rahmen des Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM, [11]) und der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC, [12]).



Die Projekte TraceLabMed und Septimet werden von den teilnehmenden Staaten und aus dem Forschungs- und Innovationsprogramm «Horizont 2020» der Europäischen Union finanziert.



Kontakt:
Dr. Kai N. Stölting
Projektleiter Labormedizin-
Nukleinsäuremetrologie
Labor Chemische und
Biologische Referenzen
kai.stoelting@metas.ch
+41 58 387 05 20

Dr. Karin Stettler
Labor Chemische und
Biologische Referenzen
karin.stettler@metas.ch
+41 58 387 06 36



La traçabilité métrologique au service de la médecine

Fort de son savoir et de son expérience, METAS est un interlocuteur fiable pour les questions relatives à la comparabilité des mesures, à leur exactitude et à leur traçabilité. En Suisse, les laboratoires d'analyses médicales effectuent chaque année plus que 100 millions d'analyses. Ces dernières aident les médecins à prendre des décisions et permettent de vérifier le succès des traitements. La complexité des 1 200 analyses différentes menées en laboratoire dépend largement de l'analyte. Tandis qu'il est relativement aisé de mesurer et de comparer des paramètres chimiques tels que la concentration d'ions dans le sang, il est plus complexe de standardiser les mesurages de protéines ou ceux qui sont effectués dans le cadre d'analyses génétiques. Les grandes différences de standardisation compliquent la comparabilité des résultats de mesure.

Dans le domaine de la médecine de laboratoire, METAS se spécialise dans la métrologie des acides nucléiques, qui représente environ huit pour cent (tendance à la hausse) de toutes les analyses effectuées mais n'est que peu standardisée. En outre, METAS collabore étroitement avec des instituts de métrologie européens et internationaux ainsi qu'avec les utilisateurs et fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. L'objectif de cette collaboration est d'améliorer encore la qualité et la comparabilité des analyses médicales en laboratoire ainsi que de réduire les coûts.

Misurazioni riferibili per la medicina

Il METAS mette le sue conoscenze ed esperienze a disposizione come punto di contatto per la comparabilità, l'accuratezza e la riferibilità delle misurazioni. Ogni anno in Svizzera nei laboratori medici vengono effettuate più di 100 milioni di analisi, che supportano i medici nel prendere decisioni e rendono verificabili i successi delle terapie. La complessità delle 1 200 diverse analisi di laboratorio dipende in larga misura dall'analita. Mentre i parametri chimici, come la concentrazione di ioni nel sangue, sono relativamente facili da misurare e confrontare, la standardizzazione delle misurazioni dei test genetici o delle proteine è più complessa. La forte variazione nella standardizzazione rende difficile confrontare i risultati delle misurazioni.

Nel campo della medicina di laboratorio il METAS è specializzato nella metrologia degli acidi nucleici, che rappresenta circa l'8 per cento (con tendenza crescente) di tutte le analisi eseguite, ma che non è molto standardizzata. Il METAS lavora inoltre in stretta collaborazione con gli istituti di metrologia europei e internazionali nonché con gli utilizzatori e i fabbricanti di dispositivi medico-diagnostici in vitro con l'obiettivo di migliorare ulteriormente la qualità e la comparabilità degli esami medici di laboratorio e di ridurre i costi.

Traceable measurements for the field of medicine

As a contact partner, METAS makes its knowledge and experience available in order to promote the comparability, accuracy and traceability of measurements. Every year, more than 100 million analyses are performed in medical laboratories in Switzerland. They help doctors with decision-making while allowing verification of the success of treatments. The complexity of the 1 200 different laboratory analyses varies widely, depending on the analyte under consideration. Whereas chemical parameters such as the concentration of ions in blood are relatively straightforward to measure and compare, standardisation of measurements relating to genetic studies or proteins is more complex. This strong variation of standardisation makes it difficult to compare measurement results.

In the field of laboratory medicine, METAS specialises in nucleic acid metrology, which makes up about 8% of all performed analyses (the trend is rising). However, the level of standardisation is low. Moreover, METAS is working closely with European and international metrology institutes as well as users and manufacturers of in vitro diagnostic devices, aiming to further improve the quality and comparability of laboratory medical tests while reducing the associated costs.