

## **Labormedizin – Entwicklungspartner für Translation**

PETER WIELOCH, LAURA RANZENBERGER,  
SANDRA GILBERT, WOLFGANG KAMINSKI

### **Abstract**

Die Translation durchläuft bedeutende Veränderungen. Es bestehen enorme Chancen durch die Digitalisierung und verbesserte diagnostische Verfahren. Diese erlauben eine zunehmende Personalisierung von Therapien. Der Weg von der Grundlagenforschung zum Patienten ist jedoch weiterhin sehr aufwändig. Regulatorische Anforderungen steigen kontinuierlich an. Die Labormedizin fand bei der Translation bisher wenig Beachtung. Sie leistet jedoch, vermittelt durch die zunehmende Relevanz der Diagnostik, einen immer wichtigeren Beitrag zur Gesundheitsversorgung. Unternehmen, die sowohl über das Know-how in Forschung und Entwicklung verfügen als auch eine breite Routineversorgung sicherstellen, sind daher ideale Entwicklungspartner für Pharma- und Biotechnologie-Unternehmen, wie auch für Diagnostika-Hersteller. Diese Labore können den gesamten Translationsprozess ‚from bench to bedside‘ mit fachlicher Expertise und dem Zugriff auf Real-World-Daten begleiten und effektiver machen.

### **Frau Hesses Rezept – ein Nährboden für Translation**

Fanny Hesse, für viele wahrscheinlich bisher nicht bekannt, lieferte Ende des 19. Jahrhunderts einen entscheidenden Beitrag zur Erforschung des Tuberkulose-Erregers: ein solides Kulturmedium für Bakterien.

Die in New York geborene Fanny Hesse war die Frau und Laborassistentin von Robert Kochs Mitarbeiter Walther Hesse. Er erzählte ihr von der Schwierigkeit, einen geeigneten Nährboden zu finden, um Bakterien zu kultivieren und diese voneinander zu trennen. Die Lösung war ein einfacher und zugleich genialer Küchentrick: Fanny Hesse griff zu Agar-Agar, einem Geliermittel aus

Algen. Dieses kannte sie von Freunden, die einst auf Java lebten. Das durchsichtige Gel hatte zwei entscheidende Vorteile gegenüber der bis dahin verwendeten Gelatine: Es blieb auch bei steigenden Temperaturen fest. Und es wurde nicht von den darauf wachsenden Bakterien zersetzt. Bis heute wird Agar-Agar in der Diagnostik eingesetzt. Robert Koch erwähnte 1882 übrigens nur Agar-Agar, im Zusammenhang mit der Entdeckung des Tuberkuloseerregers, nicht Fanny Hesse.

Warum beginnt unser Beitrag mit dieser Geschichte? Weil erfolgreiche Translation den richtigen Nährboden benötigt. Und sie zeigt, wie wichtig es ist, den richtigen Partner zu haben und verschiedene Blickwinkel einzubeziehen. Gerade in der Forschung. Denn ohne Fanny Hesse hätten Walther Hesse und demnach Robert Koch wahrscheinlich länger nach einem geeigneten Nährboden gesucht (Hesse 1992: 425-428).

Wie Robert Koch brauchen auch heute Wissenschaftler den richtigen Partner – idealerweise aus der „Real World“ –, um ein Forschungsprojekt in die medizinische Grundversorgung zu übersetzen.

**Diese Rolle kann heute ein modernes Labor übernehmen, indem es der Grundlagenforschung den „Nährboden“ liefert, auf dem Ideen und Ansätze erfolgreich wachsen können.**

## **Vor der Therapie steht die Diagnose**

Zielgerichtete Therapien basieren auf präziser Diagnostik. Ein deutlicher Trend in der Entwicklung von Arzneimitteln geht heute weg vom Blockbuster-Prinzip und hin zu personalisierten Ansätzen, bei denen definierte Patientengruppen **stratifiziert** bestimmten Therapien zugeordnet werden. Diese Entwicklung wird ganz maßgeblich durch **neue diagnostische Möglichkeiten** vorangetrieben. Gleichzeitig hat sich die Verfügbarkeit dieser diagnostischen Optionen zu einem entscheidenden Erfolgsfaktor für die zielgerichteten Therapien entwickelt (Akhmetov et al. 2015: 213-228).

Wenn Diagnostik zukünftig immer stärker über den Einsatz bestimmter Therapien entscheidet, dann hat sie auch einen zunehmenden Einfluss auf den Prozess der Translation.

Die Stratifizierung von Patienten in bestimmte Gruppen und Untergruppen an sich stellt kein neues Konzept dar. Ein klassisches Beispiel ist die Einteilung

der Ursache eines Fiebers als bakteriell oder viral und die hieraus sich ergebende Therapieentscheidung. In den letzten Jahren haben sich jedoch bedeutende Fortschritte im molekularen Verständnis der Krankheitsursachen ergeben, die zunehmend zielgerichtete Behandlungen ermöglichen (Academy of Medical Sciences et al. 2015: 6 f.).

Heute bilden molekulargenetische Analysen zur Stratifizierung von Patienten bei Tumorerkrankungen die größte Gruppe unter den zielgerichteten Therapien. Dies muss aber nicht so bleiben. Prinzipiell macht es für viele Erkrankungen Sinn, stratifizierte Therapieansätze zu verfolgen. Voraussetzung hierfür ist ebenfalls eine präzise Diagnostik (Gillespie RL. et al. 2014; Chaker AM. und Klimek L. 2015).

Erkrankungen lassen sich in ihrer Ausprägung mitnichten allein auf ihr genetisches Korrelat zurückführen. Die Analyse des Genoms mittels Verfahren wie Next Generation Sequencing liefert enorme diagnostische Möglichkeiten. Sie wird aber durch die Analyse weiterer „-Ome“, wie dem Transkriptom, dem Metabolom oder dem Proteom ergänzt. Es zeigt sich immer mehr der herausragende Stellenwert, unterschiedliche diagnostische Daten in einem integrierten Ansatz zu bewerten. Die Diagnostik wird immer größere Mengen unterschiedlicher Parameter einbeziehen, um Ursachen von Erkrankungen aufzudecken und Präventions- oder Therapiemöglichkeiten anzubieten (Higdon et al. 2014: 197-208).

## **Vom Themenpark zum Real-World-Setting**

Rund 60 Jahre nach der Anzüchtung des Tuberkulose-Erregers durch Robert Koch, auf Fanny Hesses Agar-Agar, hatte in Zusammenhang mit der Tuberkuloseforschung eine weitere Neuerung ihren Ausgangspunkt:

Der Statistiker Austin Bradford Hill entwarf zur Untersuchung der Effekte von Streptomycin bei der Tuberkulosebehandlung die wahrscheinlich erste randomisierte klinische Studie (Medical Research Council 1948: 769-783). Seitdem haben randomisierte kontrollierte Studien ihren Einzug in die klinische Forschung erhalten und sind bis heute der Goldstandard. Während die Konzepte beim Studiendesign sich in den vergangenen Jahrzehnten nicht grundlegend geändert haben, wurde die klinische Forschung, vermittelt durch zunehmende Regulierungen, immer aufwändiger und kostenintensiver. Heute stellt sie mit fast 50 Prozent der gesamten Forschungs- und Entwicklungsausgaben in der pharmazeutischen

Industrie den größten Kostenfaktor dar (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. 2017).

Das aktuell praktizierte System der Translation hat unter anderem den Preis, dass wirksame Therapien aufgrund der langen Entwicklungszeiten **erst nach vielen Jahren** in der klinischen Routine ankommen. Durchschnittlich dauert der Weg von der Idee für ein Medikament in einer frühen Forschungsphase bis hin zum zugelassenen Arzneimittel 13,5 Jahre (Pharma Fakten 2018). Die Hürden gelten nicht nur für Arzneimittel, sondern im Zuge neuer EU-Regularien zunehmend auch für Medizinprodukte. Insbesondere die **EU in-vitro Diagnostika Verordnung sorgt hierbei für einen Paradigmenwechsel** in der bisherigen Zulassungsstrategie (VERORDNUNG (EU) 2017/746 2017). Es ist von signifikanten Auswirkungen auf den gesamten in-vitro Diagnostikamarkt in Europa auszugehen.

Die Durchführung klinischer Forschung ist zwar seit Jahrzehnten eine der Grundlagen evidenzbasierter medizinischer Versorgung. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Translation sich effizienter gestalten lässt?

„Real-World-Daten“ als Quelle für Erkenntnisse und medizinische Entwicklungen rücken als mögliche Antwort mehr und mehr in den Vordergrund. Die USA haben mit dem 21st Century Cures Act im Jahr 2016 eine Reihe von Maßnahmen mit dem Ziel einer schnelleren Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten beschlossen und damit eine Vorreiterrolle übernommen (Sherman et al. 2016).

Big-Data-Analysen von Routinedaten stellen ein enormes Potential für die Verbesserung von Therapien dar. Über intelligente Algorithmen und unter Einbezug künstlicher Intelligenz lassen sich Muster erkennen, die zur frühzeitigen Diagnose, Prävention, aber auch zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze dienen können (Suvarna 2018).

Einer der wesentlichen Kritikpunkte an den Daten aus der medizinischen Grundversorgung ist, dass diese häufig nicht strukturiert und in unterschiedlichen voneinander abgegrenzten Datenbanken vorliegen. Das macht sie schwer zugänglich und auswertbar. Ferner bestehen berechnete Anforderungen nach einem datenschutzrechtlich zulässigen und ethisch vertretbaren Vorgehen. Der Zugriff unterliegt hier starken Reglements (Auffray et al. 2016).

Lösungen kommen – ähnlich wie im Fall von Fanny Hesse – von einer Seite, an die viele über lange Zeit nicht gedacht haben: dem Labor.

## Das Labor heute – stiller Riese mit unerwartetem Potential

Etwa zwei von drei aller medizinischen Diagnosestellungen beruhen auf labormedizinischen Untersuchungen oder werden durch diese bestätigt. Die Labormedizin ist unverzichtbarer Bestandteil einer patientengerechten Versorgung. Sie hat sich zu einem **Konditionalfach** für die Gesundheitsversorgung entwickelt (ALM – Akkreditierte Labore in der Medizin e.V. 2017).

Diabetes Mellitus, Hepatitis, AIDS aber auch genetische Erkrankungen werden heutzutage mittels labordiagnostischer Verfahren identifiziert. Gleiches gilt auch für die Überwachung von Therapien: Für eine Chemotherapie müssen immer wieder bestimmte Körperfunktionen überprüft werden. Dies kontrollieren Kliniker mit Hilfe der Labordiagnostik. Die Labordiagnostik bietet einige Tausend verschiedene Untersuchungen und Verfahren, mit denen Diagnostik, Therapie, Monitoring und personalisierte Medizin ideal unterstützt werden können.

Ein riesiges Spektrum, das durch die Labormedizin abgedeckt wird und mit dem sie einen hohen Beitrag zur allgemeinen Gesundheitsversorgung leistet. Und das bei vergleichsweise niedrigen Kosten, die bei drei Prozent der gesamten Gesundheitsausgaben liegen. Nicht selten wird die Labormedizin unterschätzt (Schöneberg et al. 2016).

## Laborlandschaft Deutschland

Vom kleinen Labor mit weniger als fünf Mitarbeitern bis hin zum Laborkonzern gibt es im deutschen Labormarkt jede Unternehmensform (vgl. Schöneberg et al. 2016). Durch die wachsenden Anforderungen an die Labormedizin nimmt die Konsolidierung und Industrialisierung zu. Diese Entwicklung ist im Sinne eines effektiven Einsatzes von Mitteln und Ressourcen unumkehrbar. Durch die Organisation in Verbänden wird ärztliche Expertise gebündelt und zugleich sichergestellt, dass die Routinediagnostik in der Fläche gewährleistet bleibt, während arbeits- und kostenintensive Spezialdiagnostik an den am besten geeigneten Standorten zentralisiert ist (vgl. Diehl 2016).

Es bilden sich größere zentrale Einrichtungen, die dank ihrer **Vernetzung** trotz regionalem Bezug **flächendeckend** die Labordiagnostik sicherstellen können (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik, Zentrallabor in Ingelheim.

## **Labormedizin – Entwicklungspartner für Translation**

Die Labormedizin stand bisher in Bezug auf die Translation eher im Hintergrund. Dies ändert sich jedoch zum einen aufgrund der größer werdenden Bedeutung von Diagnostik. Zum anderen befördert die fortschreitende Digitalisierung die Labormedizin. Denn Labore liefern bereits heute hochstandardisierte Real-World-Daten in strukturierter Form – flächendeckend und international vergleichbar.

Im Spannungsfeld zwischen medizinisch-wissenschaftlichem Fortschritt, Kostendruck sowie den regulatorischen Anforderungen, insbesondere auch denen des Datenschutzes und ethischer Fragen, werden Partner benötigt, die die Kompetenz und die Möglichkeiten mitbringen, die Entwicklung innovativer Ideen von der Grundlagenforschung bis in die Routineanwendung hin zu begleiten und zu ermöglichen.

Entwicklungszeiten verlängern sich durch höhere Anforderungen an Zulassungsstudien. Und der Wettbewerb wird komplexer, etwa weil für den Markteintritt frischer Ideen neue Hürden wachsen. Spezialisierte Laborunternehmen ver-

einen jahrzehntelange Erfahrung in Laboranalytik mit einer engen Beziehung zu Forschung und Entwicklung. Sie können eine Entwicklungspartnerschaft über den gesamten Produktlebenszyklus hinweg zur Verfügung stellen.

**Dies gilt heute mehr denn je für die Entwicklung und Zulassung neuer in-vitro-Diagnostika.** Labormedizinische Institute haben einen sehr guten Überblick über die Nachfrage- und Anforderungssituation an der „bedside“. Sie stehen mit den anfordernden Ärzten an Arztpraxen und Krankenhäusern in direktem Kontakt. Als Endanwender von Diagnostik können labormedizinische Institute den gesamten Entwicklungsprozess effizienter machen: Sie bringen bereits in frühen Entwicklungsphasen eines Produktes ihre Kompetenz und Erfahrung mit ein. In Kombination mit regulatorischem Know-how entsteht zusätzlich die Möglichkeit, den kompletten Entwicklungs- und Zertifizierungsprozess eines in-vitro-Diagnostikums bis zum Routineeinsatz zu unterstützen. Diese Vorteile kommen nicht nur etablierten Diagnostika-Herstellern zugute. Insbesondere junge Unternehmen mit innovativen Technologien profitieren von so einer Expertise.

Grundlage erfolgreicher Translation ist, dass die Grenzen zwischen den einzelnen Entwicklungsphasen überwunden werden. Entsprechend aufgestellte labormedizinische Institute können Innovationsprojekte über den gesamten Translationsprozess „from bench to bedside“ hinweg unterstützen.

Vor dem Hintergrund steigender gesetzlicher Anforderung bei der Zulassung von in-vitro-Diagnostika wie auch der größer werdenden Bedeutung strukturierter Real-World-Daten wird die Relevanz der Labormedizin als Unterstützer und „Nährboden“ für erfolgreiche Translation zukünftig weiter zunehmen.

**Das Gute dabei ist: Mit der Labormedizin in der Translation stellt es sich ein wenig so dar wie damals für Robert Koch mit dem Nährmedium Agar-Agar: Man muss es nicht mehr neu erfinden, um es zu nutzen. Es ist alles bereits vorhanden.**

## Literatur

- Academy of Medical Sciences, the University of Southampton, Science Europe and the Medical Research Council (2015): Stratified, personalised or P4 medicine: a new direction for placing the patient at the centre of healthcare and health education. Summary of a joint FORUM meeting held on 12 May 2015, 6 f.
- Akhmetov I./Ramaswamy R./Akhmetov I. und Thimmaraju P. (2015): Market access advancements and challenges in ”drugcompanion diagnostic test“ co-development

- in Europe. In: *J. Pers. Med.* 5(2), 213–228, PubMed PMID: 26075972, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26075972> [10.06.2018].
- ALM – Akkreditierte Labore in der Medizin e.V. (2017): Labormedizin als Konditionalfach für die Patientenversorgung in Deutschland. [online] [https://www.alm-ev.de/files/site-files/03%20Downloads/05%20Positionspapiere/2017/Positionspapier\\_ALM\\_eV.pdf](https://www.alm-ev.de/files/site-files/03%20Downloads/05%20Positionspapiere/2017/Positionspapier_ALM_eV.pdf) [16.06.2018].
- Auffray, Balling, Barroso, Bencze, Benson, Bergeron, Bernal-Delgado, Blomberg, Bock, Conesa, Del Signore, Delogne, Devilee, Di Meglio, Eijkemans, Flicek, Graf, Grimm, Guchelaar, Guo, Gut, Hanbury, Hanif, Hilgers, Honrado, Hose, Houwing-Duistermaat, Hubbard, Janacek, Karanikas, Kiebits, Kohler, Kremer, Lanfear, Lengauer, Maes, Meert, Müller, Nickel, Oledzki, Pedersen, Petkovic, Pliakos, Rattray, Redón i Màs, Schneider, Sengstag, Serra-Picamal, Spek, Vaas, van Batenburg, Vandelaer, Varnai, Villoslada, Vizcaíno, Mary Wubbe und Zanetti (2016): Making sense of big data in health research: Towards an EU action plan. in: *Genome Med.*, 8: 71, PubMed PMID: 27338147, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919856/> [16.06.2018]
- Bundesverband für Pharmazeutische Industrie e.V. (2017): Pharma-Daten 2017. [online] [https://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten\\_2017\\_DE.pdf](https://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten_2017_DE.pdf) [12.06.2018].
- Chaker AM. und Klimek L. (2015): [Individualized, personalized and stratified medicine: a challenge for allergology in ENT?]. In: *HNO* 63(5), 334–42, PubMed PMID: 25940007, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940007> [10.06.2018].
- Diehl (2016): Positionierung des medizinischen Labors. In: *Diagnostik im Dialog*, Ausgabe 50, [online] <https://www.roche.de/res/literatur/964/Positionierung-des-medizinischen-Laborsoriginal-c0b7944aab0159c6afc60699edb6ae13.pdf> [16.06.2018].
- Enzmann H./Meyer R. und Broich K. (2016): The new EU regulation on in vitro diagnostics: potential issues at the interface of medicines and companion diagnostics. In: *Biomark Med.*, 10(12), 1261–1268, PubMed PMID: 27661101, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27661101> [10.06.2018].
- Gillespie RL./O’Sullivan J./Ashworth J./Bhaskar S./Williams S./Biswas S./Kehdi E./Ramsden SC./Clayton-Smith J./Black GC. und Lloyd IC (2014): Personalized diagnosis and management of congenital cataract by next-generation sequencing. In: *Ophthalmology*, 121(11), 2124–37, PubMed PMID: 25148791, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25148791> [10.06.2018].
- Hesse, Wolfgang (1992): Walther and Angelina Hesse – Early Contributors to Bacteriology, (vom Deutschen ins Englische übersetzt von Dieter H. M. Gröschel). In: *ASM News*, Bd. 58, Nr. 8, 425–428.



- Higdon R./ Earl RK./ Stanberry L./ Hudac CM./ Montague E./ Stewart E./ Jan-ko I./ Choiniere J./ Broomall W./ Kolker N./ Bernier RA und Kolker E. (2015): The promise of multi-omics and clinical data integration to identify and target personalized healthcare approaches in autism spectrum disorders. In: *OMICs* 19(4),197–208, PubMed PMID: 25831060, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25831060> [10.06.2018].
- Medical Research Council (1948): Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. In: *British Medical Journal* 2, S. 769–783.
- Pharma Fakten (2018): Pharmaforschung: Der lange Weg der Arzneimittelentwicklung. [online] <https://www.pharma-fakten.de/en/grafiken/detail/613-pharmaforschung-der-lange-weg-der-arzneimittelentwicklung/> [10.06.2018].
- Schöneberg, Wilke, Klotz, Venzke und Wulff (2016): Branchenanalyse Laboranalytik: Wirtschaftliche Trends, Beschäftigungsentwicklung, Arbeits- und Gehaltsbedingungen. Study der Hans-Böckler-Stiftung, No. 342, ISBN 978-3-86593-250-1, Hans-Böckler-Stiftung, Düsseldorf [online] <https://www.econstor.eu/bitstream/10419/148584/1/875256929.pdf> [16.06.2018]
- Suvarna, Viraj Ramesh (2018): Real world evidence (RWE) – Are we (RWE) ready?, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5950611/> [10.06.2018].
- Sonic Healthcare Germany: [online] <https://www.sonichealthcare.de/%C3%BCberuns/> [16.06.2018]
- 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, [online] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=SL> [16.06.2018].

