

Nutzen der Labormedizin in der Schweiz

**«Keynote»
zum Tag der Labormedizin**

Bern, am 03. November 2023

Michael Schlander

Professor für Gesundheitsökonomie, Universität Heidelberg

Vorstand, Institut für Innovation & Evaluation im Gesundheitswesen (INNOVAL^{HC}), Wiesbaden

Leiter der Abteilung für Gesundheitsökonomie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Übersicht

Laboratoriumsmedizin in der Schweiz

Herausforderungen

- Kostendruck
- Regulatorische Hürden
- Qualifiziertes Personal / Fachkräftemangel

Chancen

- Anpassungsfähigkeit
- **«proaktiv»**
 - Innovationspotenzial: Kompetenz / Kapazität / Vernetzung Biotech & Pharma
 - Translation: Labormedizinische F&E => Alltagsversorgung
 - Erweitertes Aufgabenspektrum
 - Digitale Transformation & Automatisierung
- **«reaktiv»**
 - Public Health-Aufgaben / Screening & Monitoring
 - Kritische Infrastruktur / Krisenfestigkeit («*Crisis & Pandemic Preparedness*»)

Grundlagen



«Danke» für ...

... Initiierung

- ↪ Andreas Faller (Basel)
- ↪ Dr. Willi G. Conrad (Luzern)
- ↪ Dr. Hans H. Siegrist (Neuenburg)

... Mitautorenschaft

- ↪ Dr. Ramon Schäfer (Wiesbaden)
- ↪ Dr. Lorenz Selberg (Wiesbaden)

Unterstützung

- ↪ FAMH (Bern)
- ↪ Angelina Kiefel (Wiesbaden)
- ↪ Dr. Elmar Stridde (Bechtheim)
- ↪ Prof. Peter Kolominsky-Rabas (Erlangen)

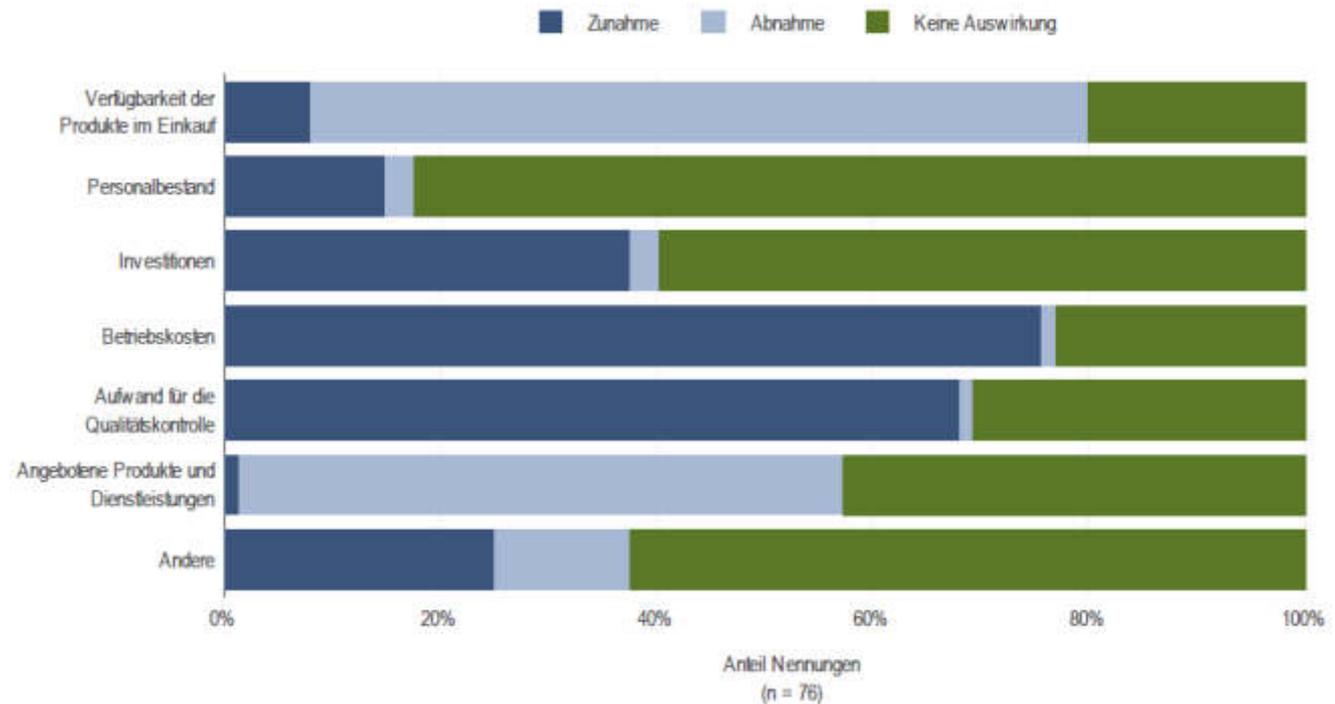
«Laboratory services
may make up 5% of a hospital's budget
but leverage 60-70% of all critical decision-making
such as admittance, discharge, and medication.»

Der «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.»

Herausforderungen für die Labormedizin in der Schweiz

Zunehmende Regulierung: IvDV [seit 04. Mai 2022]

Auswirkung der IvDV [bisher]¹



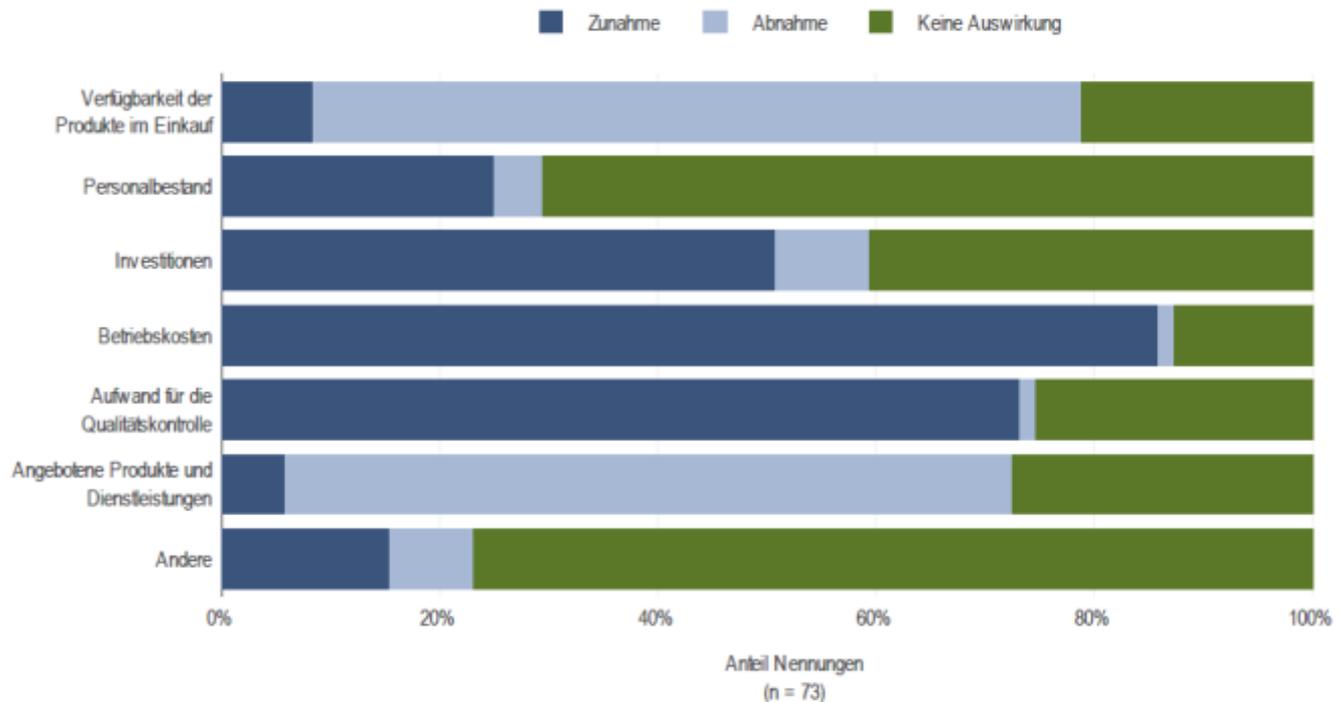
¹«Die IvDV führte gemäss den Akteursgruppen zu einer starken Abnahme der Produktverfügbarkeit im Einkauf, was zu einer Verringerung des Angebots führte. Die Betriebskosten, Investitionen und der Aufwand für die Qualitätskontrolle nahmen dagegen zu.»

Quelle: Marc Bill et al. (Olten, 09. August 2023)

Herausforderungen für die Labormedizin in der Schweiz

Zunehmende Regulierung: IvDV [seit 04. Mai 2022]

Auswirkung der IvDV [zukünftig erwartet]¹



¹«Durch die IvDV wird eine Abnahme der Produktverfügbarkeit im Einkauf erwartet, begleitet von einer Verringerung des Angebots von Produkten und Dienstleistungen. Ebenso werden sich bei den Akteursgruppen die Betriebskosten, Investitionen und der Aufwand für die Qualitätskontrolle erhöhen.» Quelle: Marc Bill et al. (Olten, 09. August 2023)

Nutzen von Diagnostika – Dimensionen und Nachweis

Fryback / Thornbury-Schema

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

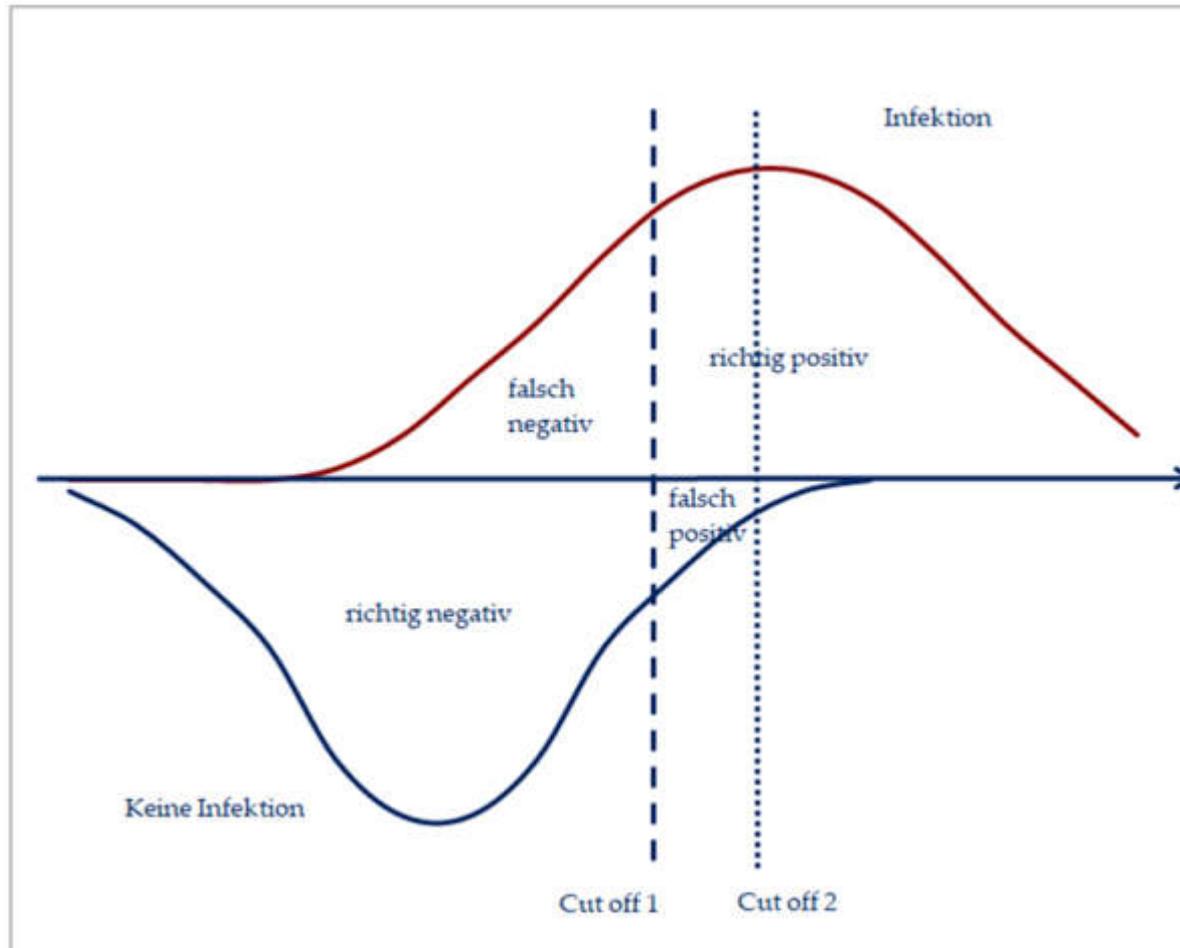
Value Frameworks für Diagnostika umfassen in der Regel die Dimensionen

1. analytische Validität,
2. klinische Validität,
3. klinischer Nutzen, und
4. ökonomische Aspekte (Augustovski et al., 2021).

Das amerikanische ACCE-Modell für die Bewertung genetischer Tests setzt sich aus den vier namensgebenden Hauptkriterien «Analytic Validity», «Clinical Validity», «Clinical Utility» sowie «Ethical, Legal and Social Implications» zusammen (CDC, 2010).

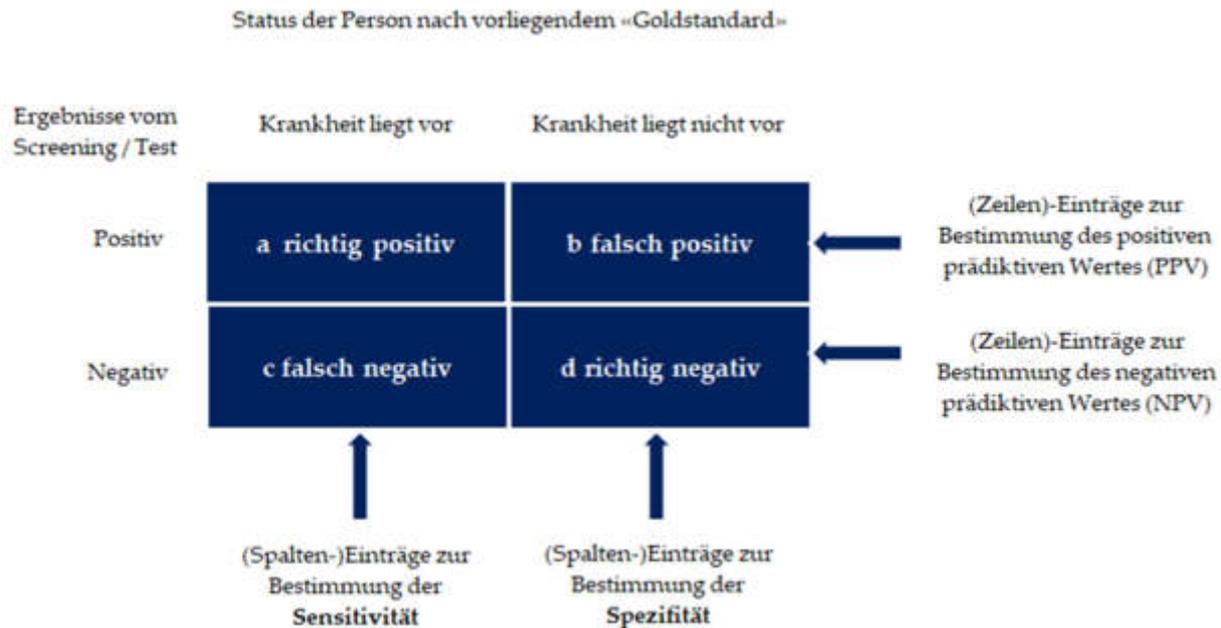
Nutzen – Dimensionen und Nachweis

Testergebnisse: Bedeutung des Cutoff-Werts



Nutzen – Dimensionen und Nachweis

Testqualität: Sensitivität und Spezifität



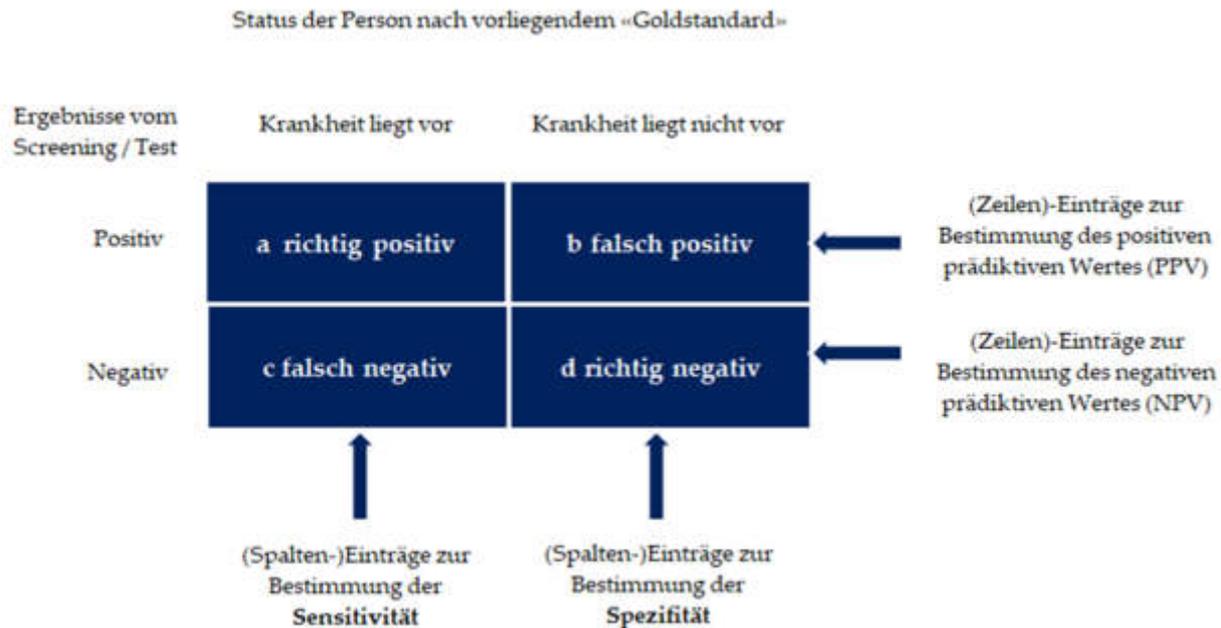
Die Genauigkeit eines Tests wird durch das Wertepaar Sensitivität und Spezifität beschrieben mit den Definitionen

→ **Sensitivität** = $[a / (a + c)] \times 100\% = RP / (RP + FN)$

→ **Spezifität** = $[d / (b + d)] \times 100\% = RN / (RN + FP)$

Nutzen – Dimensionen und Nachweis

Testqualität: (positiver und negativer) prädiktiver Wert



«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?» $NPV = d / (c + d)$

Nutzen – Dimensionen und Nachweis

Aussagen zu **(Zusatz-) Nutzen und Kosteneffektivität** eines diagnostischen Verfahrens sind nur sinnvoll möglich

- ↪ testspezifisch
- ↪ im Rahmen eines bestimmten medizinischen Behandlungspfads («*Therapeutic Pathway*»)
- ↪ für eine exakt definierte *Population* in einem definierten Setting (einschl. Prävalenz)
- ↪ in jeweils einer definierten *Indikation*
- ↪ aus einer aus gesundheitsökonomischer Sicht definierten *Perspektive* (gesamtgesellschaftlich, Kostenträger, Arbeitgeber, Patienten, usw.)
- ↪ im Vergleich zu einem Referenzstandard («*State of the Art*» oder «*Standard of Care*»)

vgl. das sog. «PICO(S)-Prinzip»

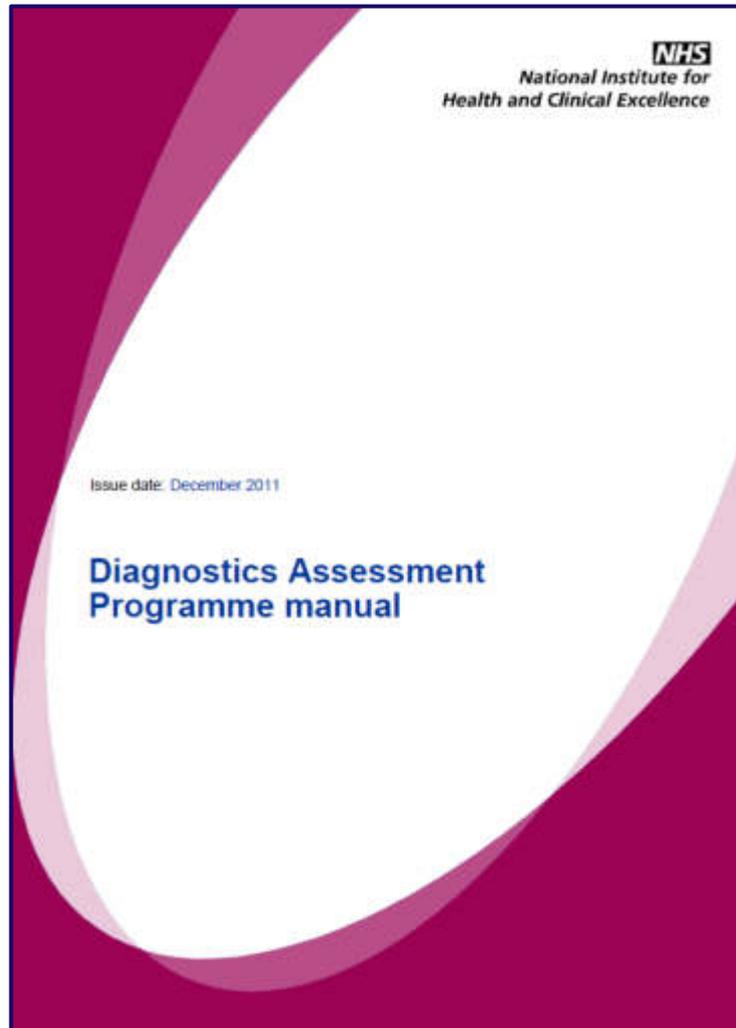
Nutzen – Dimensionen und Nachweis



«The test itself
has no side
effects
–
but the number
of health
economists
needed to prove
its value may
cause dizziness
and nausea.»

Systematische «Technology Assessments»

NICE «Diagnostics Assessment Programme»

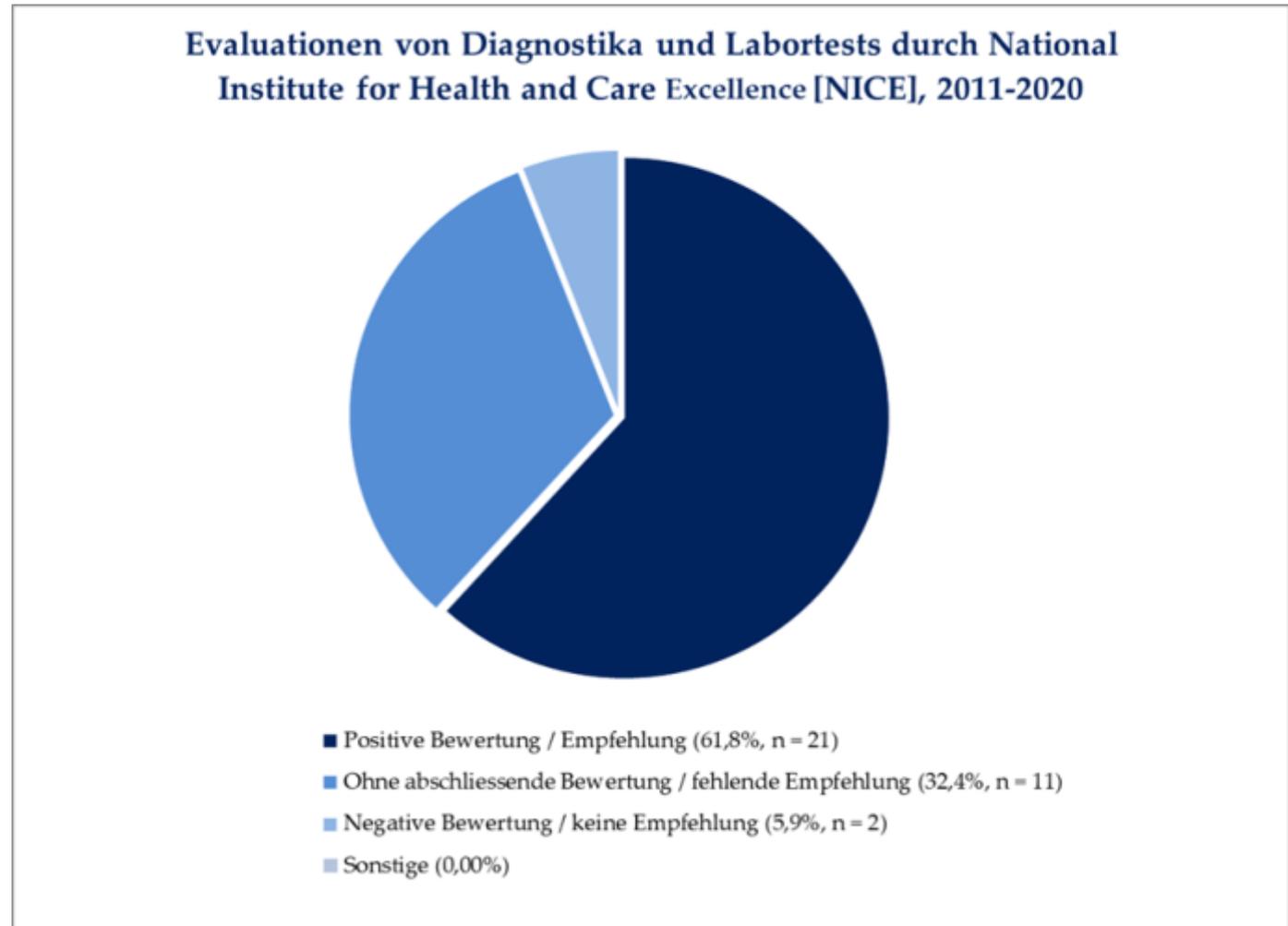


Major process steps

- ▭ Technology selection
- ▭ Stakeholder identification
- ▭ Specialty committee members
- ▭ Scoping process
- ▭ Assessment report
- ▭ Diagnostics advisory committee (DAC) meeting
- ▭ Draft recommendations; consultation
- ▭ Diagnostics advisory committee (DAC) meeting
- ▭ Resolution
- ▭ Guidance published

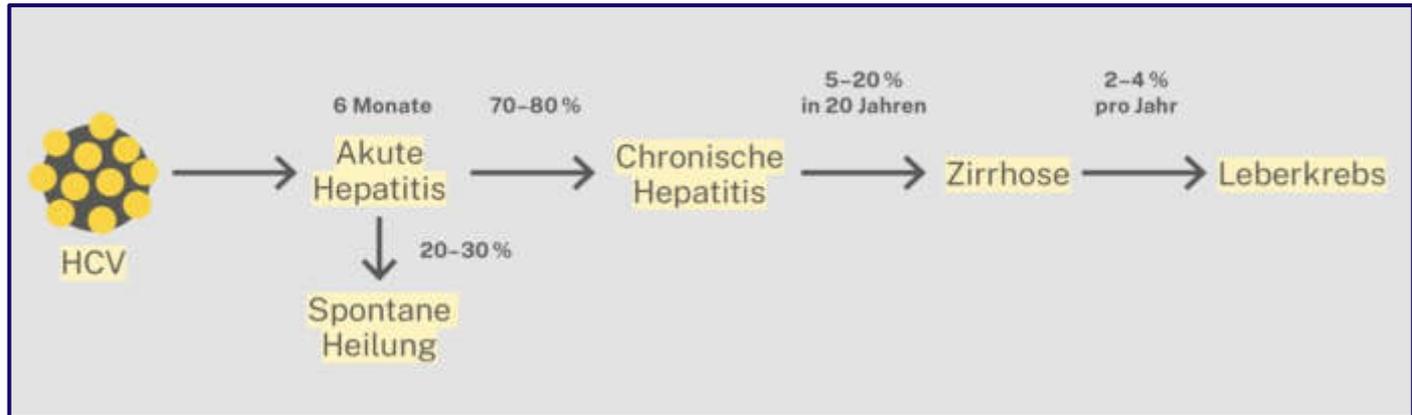
Nutznachweis

«Technology Assessments» durch NICE



Nutzennachweis

Hepatitis C: Typischer Verlauf



Public Health-Perspektive

- **WHO-Ziel:** Elimination der Hepatitiden des Typs B und C bis zum Jahr 2030
- **Schweiz:** Stakeholder-Netzwerk «Swiss Hepatitis»
(vgl. Müllhaupt et al., 2018; Swiss Hepatitis, 2019ff.).

Labordiagnostik ermöglicht sowohl

- eine effektive Therapie
als auch
- die Unterbindung von Übertragungswegen.

Nutzennachweis

Hepatitis C: Diagnostischer Stufenprozess vor Therapie

Anti-HCV Nachweis (serologische Assays auf anti-HCV Antikörper)

- Screening oder Bestätigung einer Verdachtsdiagnose HCV-Infektion
- Exzellente Spezifität und Sensitivität, auch für die Detektion einer Serokonversion¹

HCV-RNA Bestimmung (Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration)

- vor Beginn einer Therapie
- zur Kontrolle des Therapieerfolgs²

Geno-Typisierung

- vor Beginn einer Therapie³
- korrekte Typisierung gelingt ist labordiagnostisch in mehr als 90% aller Fälle^{4,5}
- Resistenztestung nur bei Versagen einer direkt antiviralen Kombinationstherapie⁶, nicht dagegen vor Ersttherapie mit einem Interferon-freien Therapieregime

Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert

- Sensitivität von Anti-HCV-Suchtests der dritten Generation bei etwa 98%
- Spezifität in Risikogruppen nahezu 100%⁷
- In der Allgemeinbevölkerung mit sehr geringer HCV-Prävalenz zeigen 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%⁸

¹Alborino et al., (2011)

²EASL (2017)

³Moradpour et al. (2018)

⁴Liu et al. (2015)

⁵Verbeeck et al. (2008)

⁶Sarrazin (2016)

⁷Colin et al., (2001)

⁸Alter et al. (2003)

Nutznachweis

Laboruntersuchungen

im Verlauf einer HCV-Infektion¹

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

In Anlehnung an
Moradpour et al. (2018)

Nutzennachweis

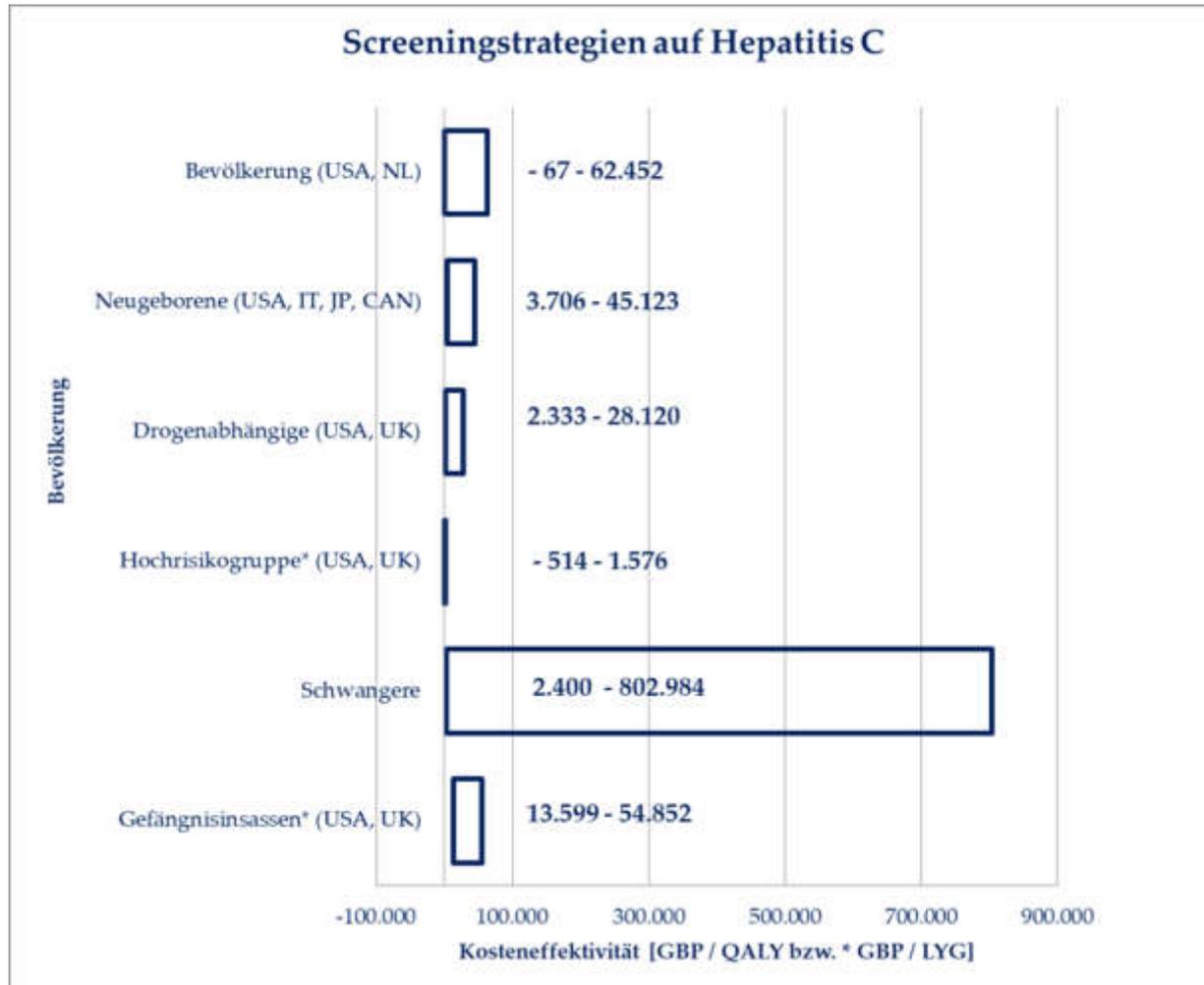
Hepatitis C: Direkte Kosten (Schweiz)

Medikamentöse Therapie	
Therapiekosten pro HCV-Patient (2017)	31.000 CHF
plus 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

Datenquellen:
Blach et al. (2019);
BAG (Analysenliste 2021)

Nutzennachweis

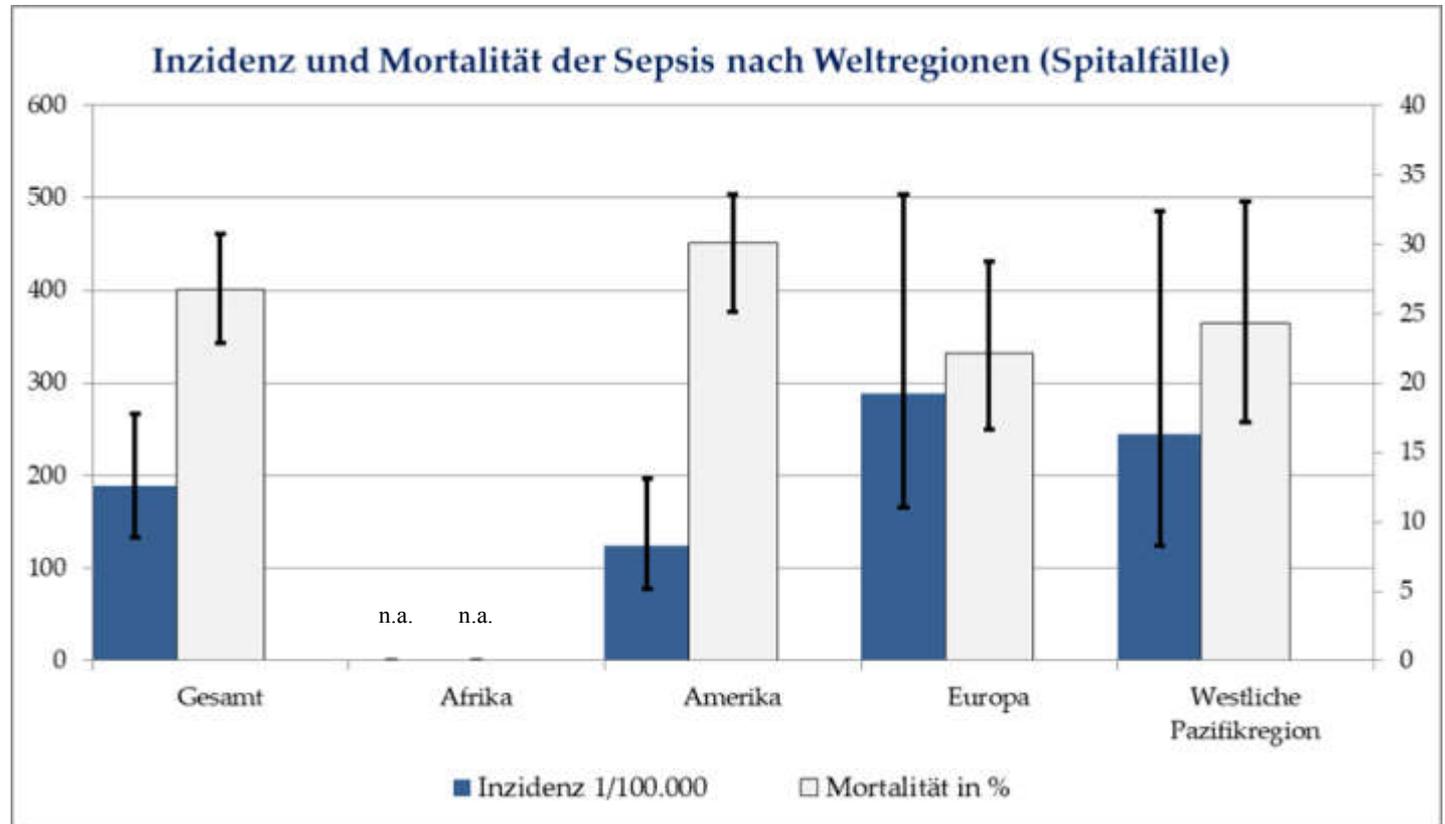
Screening auf Hepatitis C: Kosteneffektivität



Datenquelle:
Systematischer Review
von Coward et al. (2016)

Nutznachweis

Sepsis: Epidemiologie



Inzidenz (1/100.000; links, blaue Balken) und Mortalität (davon Prozent; rechts, graue Balken) gesamt und aufgedgliedert nach Regionen (n.a., nicht anwendbar / keine Studiendaten verfügbar). Eigene Darstellung; Datenquelle Fleischmann-Struzek et al. (2020).

Nutzennachweis

Surviving Sepsis Campaign: Diagnostik

Stufenprozess der Diagnostik und «Ein-Stunden-Bundle» (2016)

Ziel: optimale Versorgung innert einer Stunde nach Diagnose

- ↪ Bestimmung der Laktatkonzentration
(wenn initial > 2mmol/l, Kontrolle)
- ↪ Blutkulturen anlegen *vor* Antibiose
- ↪ Volumensubstitution
(frühzeitig 30ml/kg KG isotonische Kochsalzlösung)
- ↪ Gabe von Vasopressoren
(wenn mittlerer arterieller Druck \leq 65 mm Hg)
- ↪ Breitspektrum-Antibiotika- und ggf. antimykotische Therapie
(«empirische Therapie») **sofort**

vgl. Rhodes et al. (2017); Levy et al. (2018)

Nutzennachweis

Surviving Sepsis Campaign: Diagnostik

Stufenprozess der Diagnostik und «Ein-Stunden-Bundle» (2016)

Nach Eingang der Ergebnisse der **mikrobiologischen Untersuchung** soll auf eine «**gezielte Schmalspektrantibiose**» umgestellt werden (sogenannte «**Deeskalationsstrategie**»).

Hintergrund:

1. die jeweiligen Erreger werden zielgerichteter angegangen,
2. möglichen Resistenzentwicklungen wird entgegengewirkt,
sowie
3. die Zeitdauer der Antibiose kann verkürzt werden
(mit entsprechendem Einfluss auf die direkten Kosten).

Nutzennachweis

Sepsis-Diagnostik

Blutkulturen: diagnostischer Goldstandard

- ▭ Erregeridentifikation
- ▭ Antibiotikaempfindlichkeiten / -resistenzen
- ▭ Problem: Ergebnisse erst nach 12 bis 72 Stunden
- ▭ (Breitspektrum-) Antibiose muss innert der ersten Stunde begonnen werden

C-reaktives Protein (CRP) als unspezifischer Entzündungsmarker

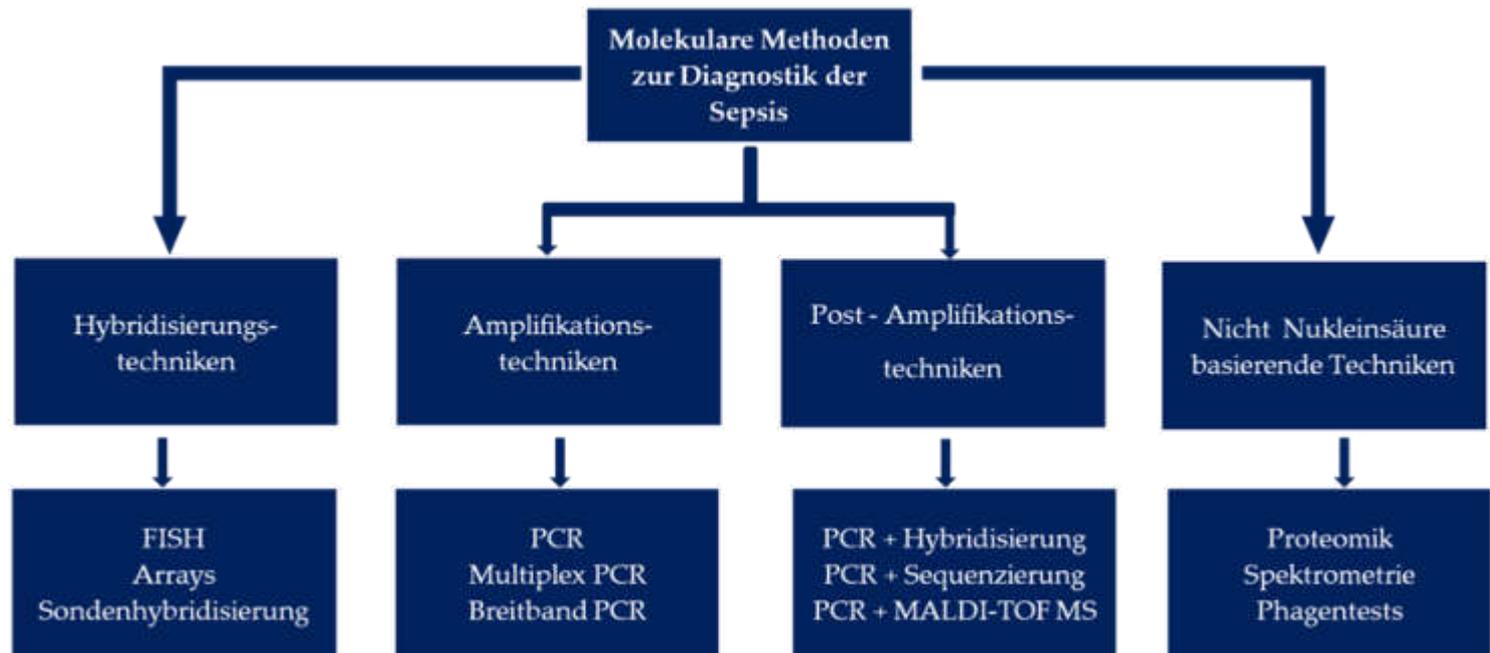
- ▭ primär zu Verlaufskontrollen geeignet

Procalcitonin (PCT) (bei Gesunden nicht nachweisbar)

- ▭ bei bakteriellen Infektionen PCT-Anstieg innert weniger Stunden
(aber auch bei Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen)
- ▭ bakterielle Sepsis versus «*Systemic Inflammatory Response Syndrome*»
(PCT Sensitivität 77%; Spezifität 79%)
- ▭ Hinweise auf mögliche Verkürzung der Antibiose (um 1,2 bis 2,4 Tage);
25% weniger Antibiotika-Nebenwirkungen und -Resistenzen; kürzere Spitalaufenthalte

Innovationsdynamik

Sepsis: Molekulare Diagnostik



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.

Innovationsdynamik – aktueller Stand

Nutzennachweis und Unsicherheit

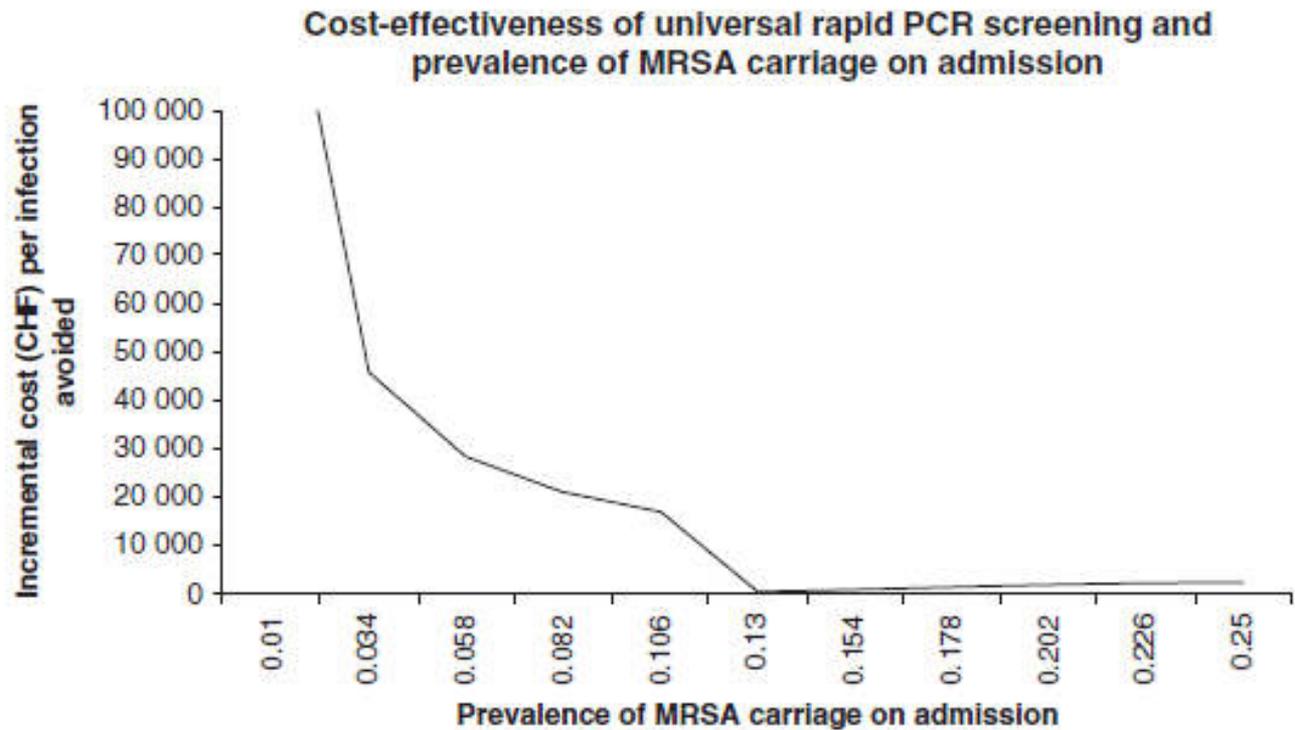


Nutzennachweis

Screening auf MRSA-Infektionen

Genfer Studiengruppe um Stephan Harbarth et al. (2003 – 2012)

Routine PCR-Tests bei stationärer Aufnahme

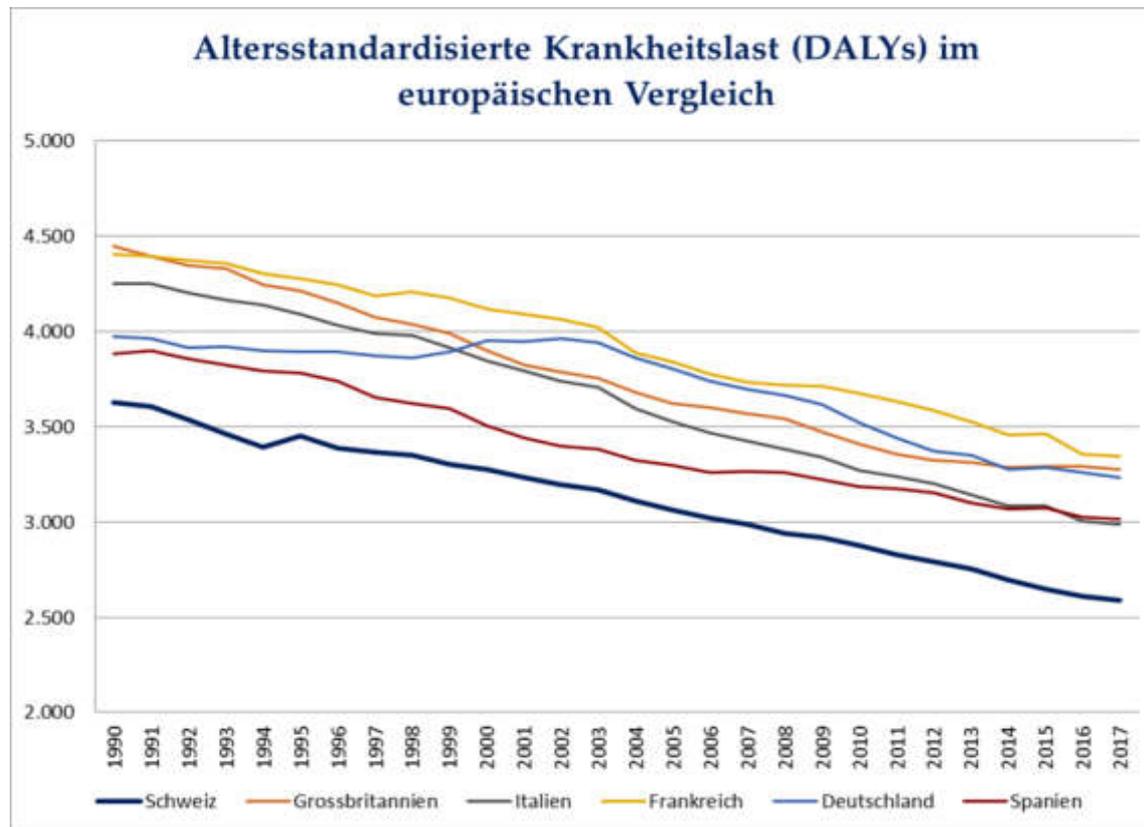


Quelle: Murthy et al. (2010)

Nutznachweis

Beispiel Krebsmedizin: Relevanz

Krankheitslast im Zeitverlauf



Datenquelle: IHME (2021)

Zukunftspotenziale

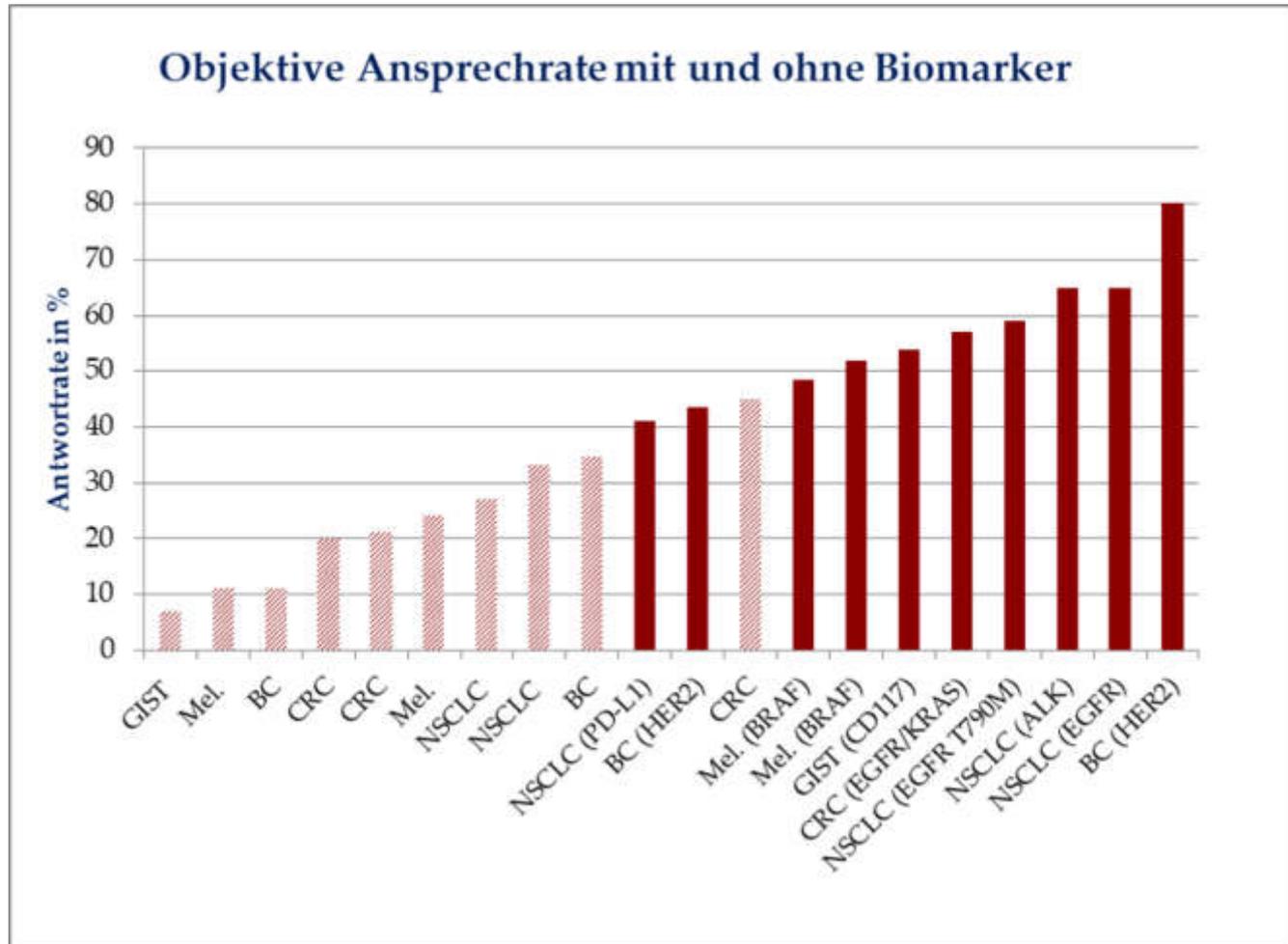
«Präzisionsmedizin»

Beispiele

- ▭ Stratifizierung von Patienten anhand biologischer Merkmale zur Ermöglichung zielgerichteter Therapien (*«Targeted Therapies»*),
- ▭ Einsatz von *Biomarker-Panel-Analysen*,
- ▭ Techniken zur Analyse der genetischen und immunologischen Komplexität von Erkrankungen wie dem *Next Generation Sequencing* (NGS),
- ▭ teilweise oder vollständig *mutationsbasierte Therapien*

Innovationsdynamik

«Tumor Response Rates» neuer Krebsmedikamente

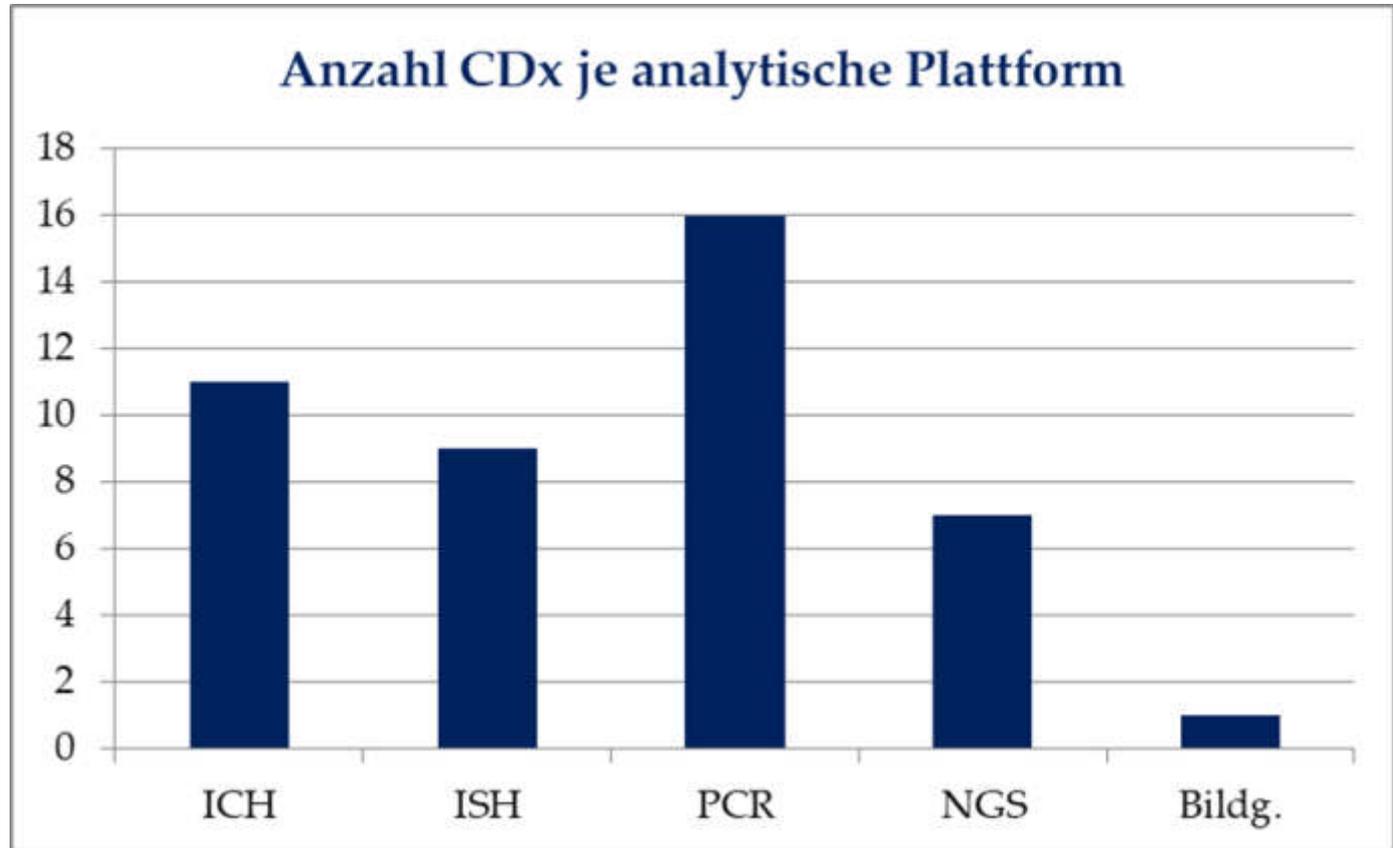


Von der FDA zwischen 2000 und 2015 neu zugelassene Krebsmedikamente.

Datenquellen: FDA / Dx-Rx-Institute (2020), Jørgensen und Hersom (2016).

Innovationsdynamik

«Companion Diagnostics» (CDx)

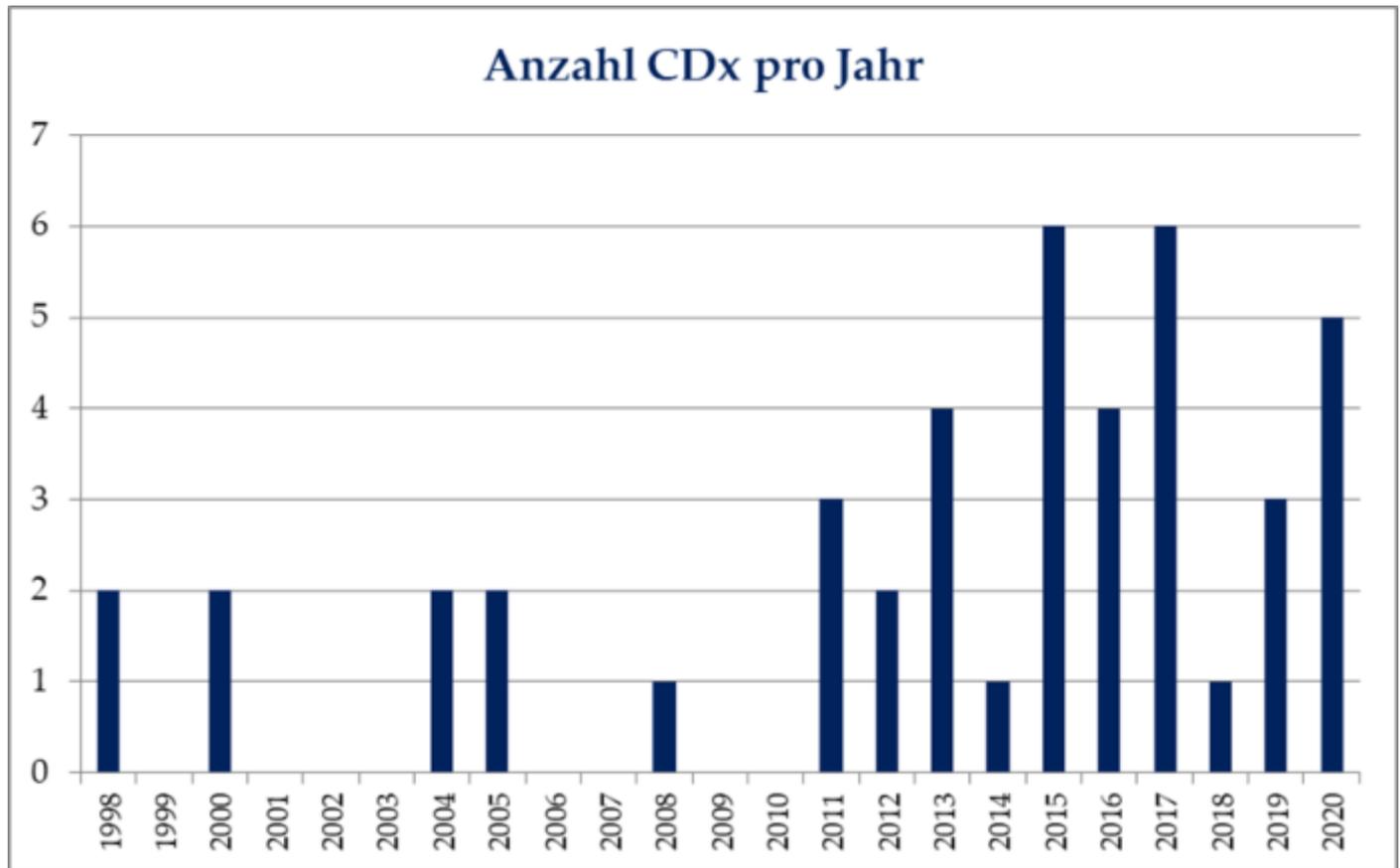


ICH, Immunhistochemie; ISH, in situ-Hybridisierung; PCR, Polymerase Chain Reaction; NGS, Next Generation Sequencing; Bildg., bildgebende Verfahren. Quelle: FDA / Dx-Rx Institute (2020), Jørgensen (2021).

Innovationsdynamik

«Companion Diagnostics»

Neuzulassungen von *Companion Diagnostics* («CDx») durch die FDA



Datenquelle:
Jørgensen (2021) nach FDA (2020)

Innovationsdynamik

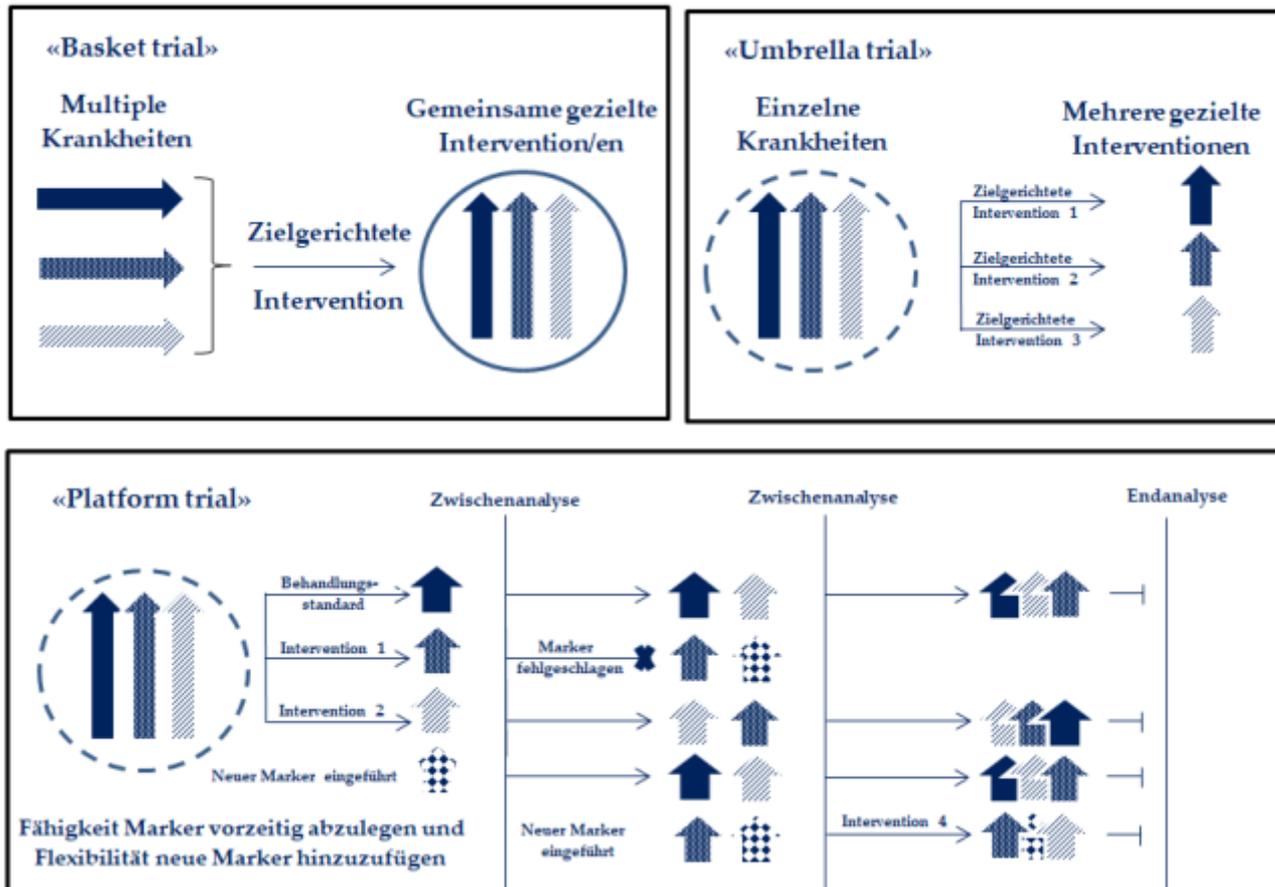
Pharmazeutische Forschung & Entwicklung

Verbesserte F&E-Prozesse durch Verständnis der molekularbiologischen Krankheitsprozesse und ihrer interindividuellen Unterschiede:

- **präklinisch** bei der Entwicklung geeigneter Tiermodelle und eine bessere Selektion von Wirkstoffkandidaten für die weitere F&E;
- **rationaler** durch besseres Verständnis von Wirkmechanismen, möglichen Nebenwirkungen bis hin zu Organtoxizitäten, Arzneimittelwechselwirkungen;
- **schneller** (und kostengünstiger) durch die Verringerung der für den Wirksamkeitsnachweis benötigten Patientenzahlen in klinischen Studien;
- **effektiver** durch eine Verringerung des F&E-Risikos, u.a. durch die Möglichkeit der prospektiven oder ggf. einer *post hoc*-Stratifizierung;
- **effizienter** durch die Ermöglichung innovativer Studiendesigns (mittels «*Patient Enrichment*»-Strategien, aber auch sog. «*Basket Trials*» und «*Umbrella Trials*»).

Innovationsdynamik

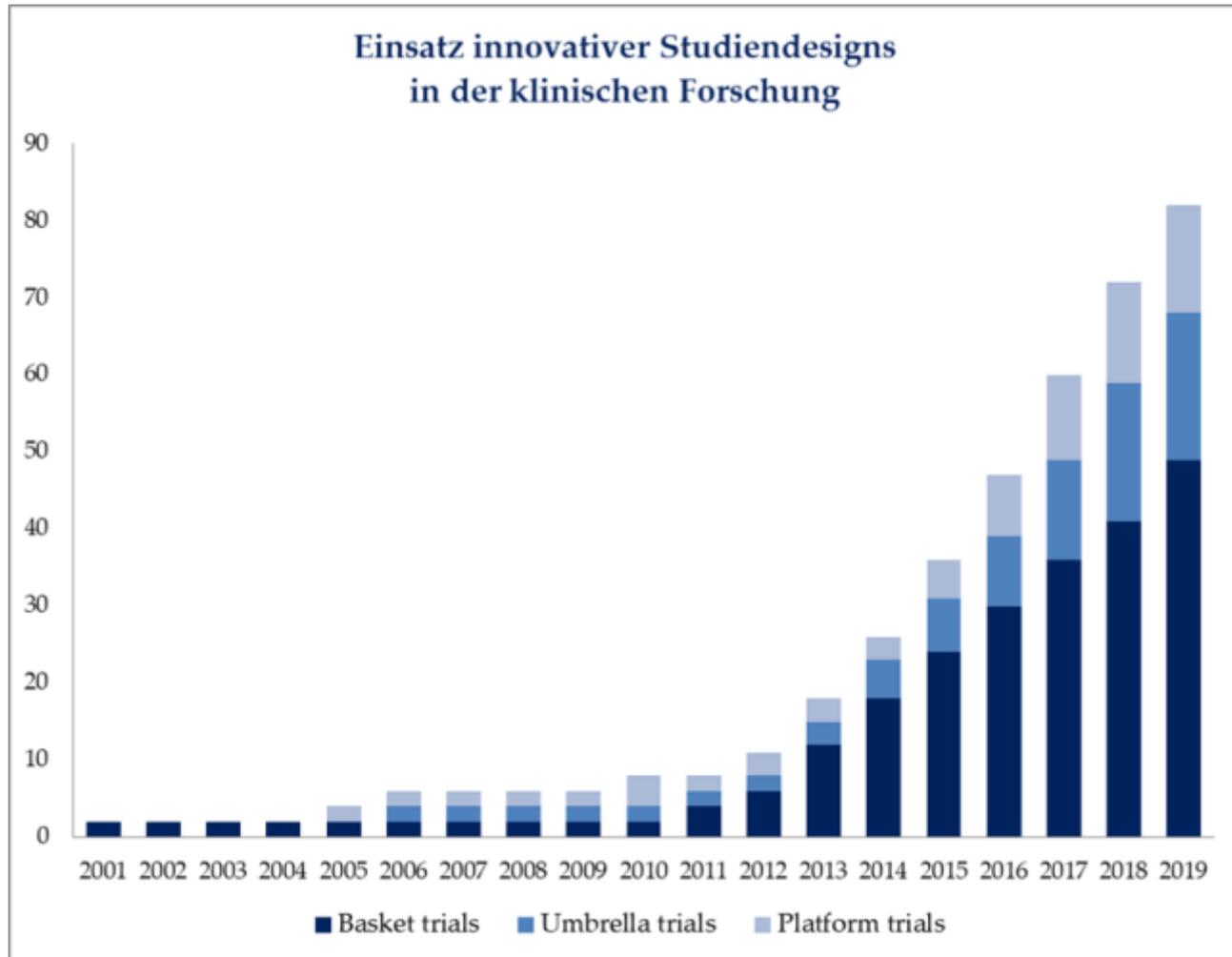
Pharmazeutische F&E: Innovative Studiendesigns



Darstellung nach
Park et al. (2019)

Innovationsdynamik

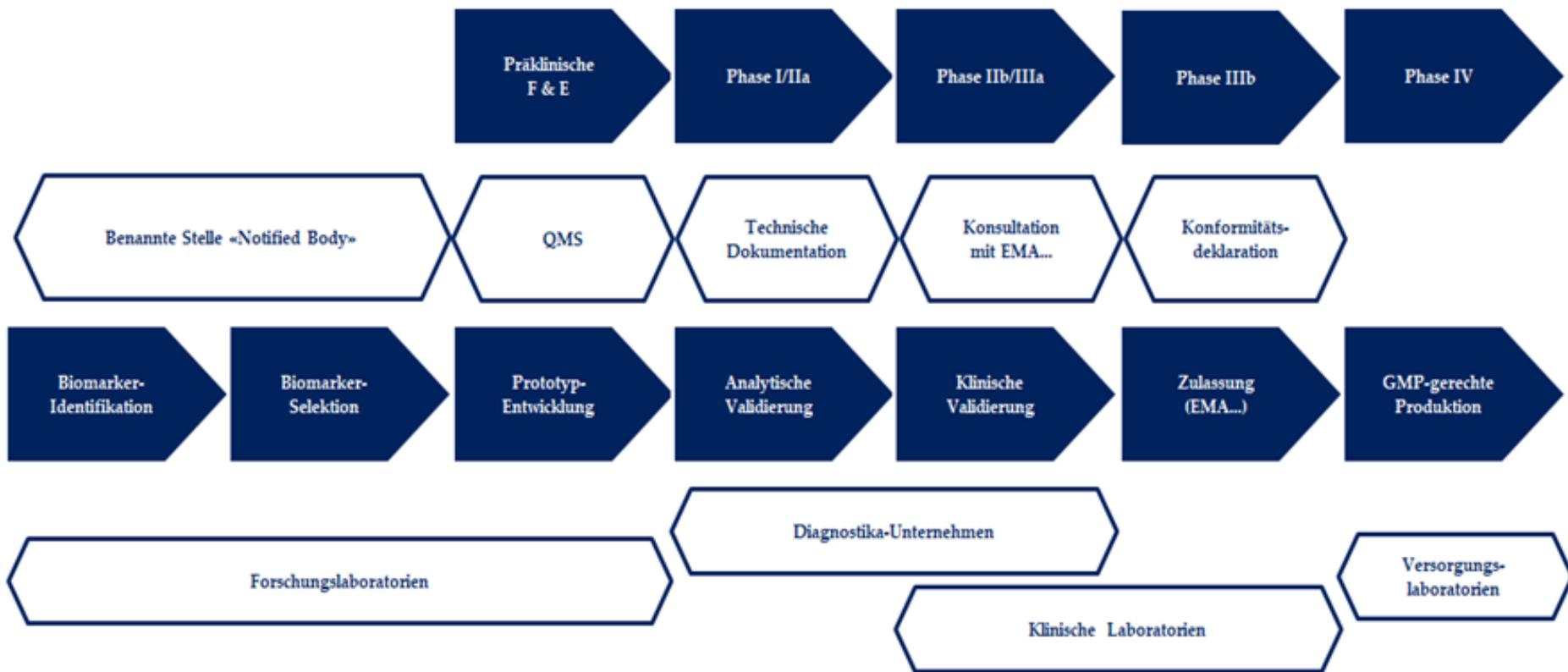
Pharmazeutische F&E: Innovative Studiendesigns



Datenquelle:
Park et al. (2019)

Zukunftspotenziale in F&E

Targeted Therapies und Companion Diagnostics



Kompetente labormedizinische Infrastruktur als Erfolgsfaktor für die Translation von Forschung

Eigene Darstellung angelehnt an Moore et al. (2012), Olsen und Jørgensen (2014) und Valla et al. (2021).

Zukunftspotenzial

Laboratoriumsmedizin in der Schweiz

Herausforderungen

- Kostendruck im Gesundheitswesen / Fokus auf «statische Effizienz»
- Neue regulatorische Hürden (IVDR / IvDV, MePV, HTA)
- Fachkräftemangel

Chancen

- Anpassungsfähigkeit / «dynamische Effizienz» (oder «Effizienz 2. Ordnung»)
- **«proaktiv»**
 - Kompetenz und Kapazität / Schweizer Innovations-Netzwerk[e]
 - Translation labormedizinischer F&E in die Alltagsversorgung
 - Neue ärztliche Aufgaben (u.a. «Prä-prä-Analytik», «Post-Post-Analytik»)
 - Digitale Transformation & Automatisierung
- **«reaktiv»**
 - Public Health-Aufgaben / Screening & Monitoring
 - Kritische Infrastruktur / Krisenfestigkeit («*Crisis & Pandemic Preparedness*»)

Zusatzfolien

Mehr zu HTAs und Methoden der Nutzenbewertung

«Heidelberg Health Economics Summer School» 2024

The Theory & Practice of HTA incl. Health Economic Evaluation
Recent Experience & Future Development / Evolution of Methods
Special Issues: OMPs, ATMPs, Precision Medicine
Are There Promising Alternative Approaches, *if any?*

Brunico, Alto Adige, Italia
[Bruneck, South Tyrol, Italy]
September 23 - 28, 2024

For more information

- (a) please contact => ms@michaelschlander.com
- (b) or see: www.innoval-hc.com / Summer School

Kontakt

Prof. Dr. Michael Schlander

www.dkfz.de

www.innoval-hc.com

www.michaelschlander.com

ms@michaelschlander.com

michael.schlander@innoval-hc.com

INNOVAL^{HC}

Institute for Innovation & Valuation
in Health Care

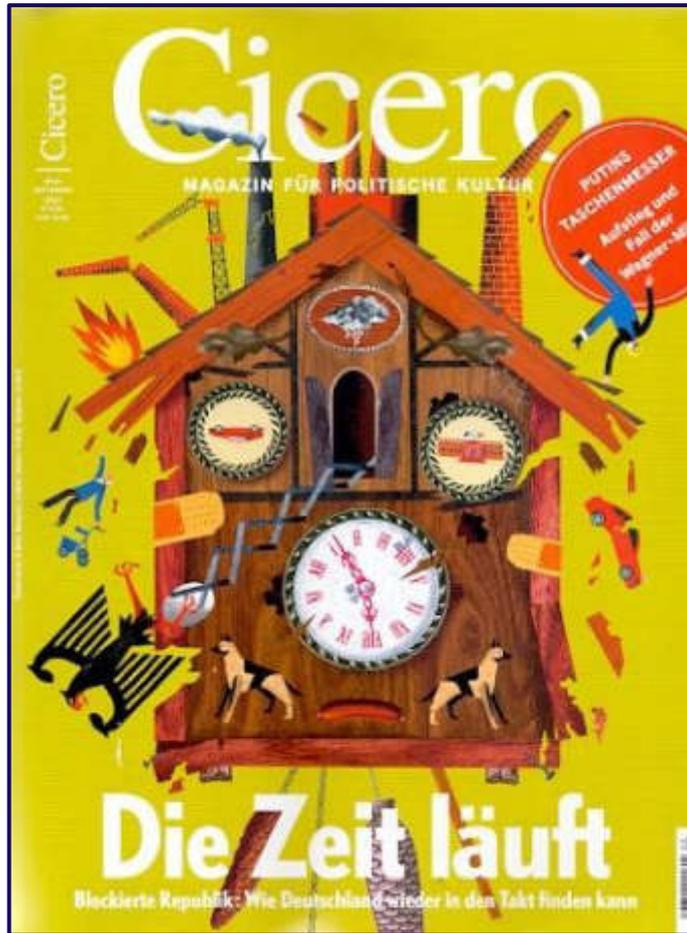
An der Ringkirche 4

D-65197 Wiesbaden

Tel.: +49 (0) 611 4080 789 12

Mob.: +49 (0) 170 296 5401

Auslandspreisvergleich



Schweiz (11/2023):

16,80 CHF

17,00 CHF

Deutschland (11/2023):

11,80 €

9,50 €