



Philipp Schütz¹, Manuela Nickler¹, Manuel Ottiger¹, Christian Steuer², Alexander Kutz¹

Auf dem Weg zu einer stärker personalisierten «Präzisionsmedizin»

Bedeutung von Metabolomik und Labormedizin zur Vorhersage von Therapieerfolg und -ergebnis

Während im vergangenen Jahrhundert vor allem danach gestrebt wurde, die Mortalität und Morbidität von Krankheiten zu verringern, indem die betroffenen Patientenpopulationen behandelt wurden, ist uns nunmehr bewusst, dass dieser Ansatz auch mit einem erheblichen Risiko von Nebenwirkungen einhergeht und die Behandlung möglicherweise nicht allen Patienten nützt [1]. Deshalb ist es unser stetes Ziel, die Krankheit des Patienten mit Hilfe einer passenden therapeutischen Methode zu behandeln, welche die Genesung optimal fördert und gleichzeitig so unschädlich wie möglich ist. Zu diesem Zweck wurde der Einsatz einer «personalisierten Medizin» zur Diagnose und Behandlung vorgeschlagen, bei der die individuell unterschiedlichen genetischen Voraussetzungen, Umweltbedingungen und Lebensgewohnheiten jedes einzelnen Menschen berücksichtigt werden.

Um dieses Ziel in der klinischen Praxis zu erreichen, ist die Messung spezifischer Biomarker aus verschiedenen pathophysiologischen Signalwegen wesentlich für die Bewertung von Risiko und potenziellem Nutzen

in der klinischen Praxis verwendet werden können. Dazu zählt die Erstellung metabolischer Profile durch die gezielte Quantifizierung bestimmter Metaboliten mit Hilfe von Massenspektrometrie (MS), die in klinischen Routinelabors immer mehr als Instrument der Routinediagnose eingesetzt wird. Durch den Einsatz der MS-Technologie können detaillierte Untersuchungen biologischer Signalwege durchgeführt werden und somit Informationen über die Interaktion verschiedener Organsysteme gewonnen werden [2,3]. Solche metabolomischen Marker könnten zu einem besseren Verständnis von Krankheitsrisiko und Krankheitsprognose beitragen.

Die mögliche Verwendung metabolomischer Marker zur Risikobewertung

Obleich der Begriff nicht eindeutig definiert ist, könnte man unter Metabolom die Gesamtheit der Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht verstehen, die in einem bestimmten physiologischen Zustand oder einer Entwicklungsphase einer Zelle, eines Gewebes oder Organismus vorhanden sind [4], während als Metabolomik die qualitative und/oder quantitative Erfassung des Metaboloms zu einem spezifischen Zeitpunkt in einem biologischen System bezeichnet wird [5]. Dabei hat sich die Massenspektrometrie als sensitive Technik zur Charakterisierung grosser Metabolitmengen in einer biologischen Probe erwiesen [6]. Zur präzisen Messung einzelner Verbindungen können chemische Trennmetho-

den wie Gaschromatographie (GC), Flüssigchromatographie (LC) und Kapillarelektrophorese (CE), mit der Massenspektrometrie verbunden werden. Mit Hilfe analytischer Verfahren wie LC-MS, GC-MS, CE-MS und MALDI-MS (matrixunterstützte Laser-Desorption/Ionisation) kann so das Metabolom besser erfasst werden [7]. Die Massenspektrometrie wird in den klinischen Labors immer mehr als Instrument zur Routinediagnose eingesetzt [8].

Biologische Daten, die durch diese Methoden gewonnen werden, könnten die genaue und klinisch nützliche Diagnose und Behandlung von Krankheiten ermöglichen [9], indem die Stoffwechselwege dargestellt und Krankheitsrisiken bewertet werden [10]. Ein besseres Verständnis der metabolischen Interaktionen bei Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege könnte die Vorhersage der Ergebnisse erleichtern, Aufschlüsse über die Ziele einer individuellen Therapie liefern und eine stärker personalisierte Behandlung des Patienten fördern. Nachstehend werden drei Beispiele für metabolomische Marker präsentiert, die einen beträchtlichen Beitrag zur Diagnosestellung leisten und künftige Ziele für Wirkstoffe sein könnten.

Steroidmetaboliten

Der Körper reagiert auf eine Infektion, indem er die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse oder «Stress-Achse») aktiviert. Dies führt zur Sekretion verschiedener Cortisolmetaboliten in das Blut, die eine übermässige Entzün-

Die Massenspektrometrie wird in den klinischen Labors immer mehr als Instrument zur Routinediagnose anerkannt.

einer Behandlung für den individuellen Patienten. Infolge der jüngsten Fortschritte beim Verständnis von Krankheiten und der Entwicklung von Techniken, welche die Analyse spezifischer, krankheitsbedingt veränderter Biomarker im Blut ermöglichen, ist die Bedeutung der personalisierten Medizin in der täglichen Praxis stetig gewachsen. Allerdings muss dieser Forschungsbereich sein Potenzial noch unter Beweis stellen, und es sind noch viel mehr Studien nötig, um das Ziel zu erreichen. Angesichts der Wichtigkeit, spezifische Krankheitsmarker zu entdecken und ihre Eignung zur Patientenstratifizierung in klinischen Studien zu testen, liegt das Augenmerk unter anderem auf Methoden und Techniken der Genomik, Proteomik und Metabolomik, durch die der Genotyp und der Phänotyp von Patienten rasch bestimmt und in der klini-

1 Philipp Schütz, MD, MPH; Manuela Nickler, MD; Manuel Ottiger, MD; Alexander Kutz, MD; Medizinische Universitätsklinik, Abteilung für Allgemeine Innere und Notfallmedizin, Kantonsspital Aarau, Aarau

2 Christian Steuer, PhD, Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, Aarau

**Focus Swiss MedLab 2016: OUTCOME****Keynote-Referat:****Hormon-Biomarker zur OUTCOME Verbesserung**

Prof. Mirjam Christ-Crain

Parallel Sessions:**Metabolomics for Outcome Prediction: Current Challenges**

Dr. Alexander Kutz

Mass-Spectrometry for Measurement of Novel Metabolomics Pathways

Dr. Christian Steuer

Steroid Metabolism and Disease Severity in Pneumonia

Dr. Manuela Nickler

TMAO and Cardiovascular Outcomes

Dr. Manuel Ottiger

Impact of mass spectrometry in the etiological diagnosis of bacteremia

Prof. Jacques Schrenzel

Procalcitonine – added value for the diagnosis of sepsis

Dr. Alexander Kutz

Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start/stop decisions for antibiotics in the ICU

PD Dr. Werner Albrich

Biomarker und pflegerische Risikoeinschätzungen kombinieren – Potential der interprofessionellen Forschung nutzen

Antoinette Conca

Was lernen wir aus Near Misses in der Hämovigilanz für die Pflege?

Sabine Maurer

CIRS am KSA – Analyse mit dem Londonprotokoll

Caroline Egermann, Daniela Vetterli

Monitoring der DOACS: Quick/INR oder Spezialtests?

Dr. Giuseppe Colucci

D-Dimere: Stellenwert in der Therapie der Thrombose

Dr. Maria Martinez

ROTEM-Revisited: Operationssaal oder Zentrallabor?

Dr. Lukas Graf

Blutgruppen-Genotypisierung der Blutspender – Der Weg zur personalisierten Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten

PD Dr. Christoph Gassner

Phänotyp und/oder Genotyp beim Empfänger von Erythrozytenkonzentraten? – That's the question!

Dr. Erwin A. Scharberg

Autoimmunhämolytische Anämie – das Gewöhnliche und das Ungewöhnliche

Dr. Charlotte Engström

Genetische Untersuchung des Adrenogenitalen Syndroms

Dr. Elisabeth Saller

Fortschritte in der genetischen Analyse multifaktorieller Krankheiten

Prof. Dr. Sven Cichon

Hochdurchsatzsequenzierung in der Diagnostik monogener Erkrankungen

Prof. Anita Rauch

Hochsensitives kardiales Troponin – Was ist bei der Routineanwendung zu beachten?

Ao. Univ.-Prof. Dr. Johannes Mair

Vielversprechende Algorithmen mit hochsensitivem Troponin – braucht es neue Herzmarker?

Dr. Maria Rubini Gimenez

BNP Stellenwert bei Herzinsuffizienz – ein Querschnitt durch Europa

PD Dr. Angelika Hammerer-Lercher

Challenges and Clinical Relevance of Hypocellular Samples by Flow Cytometry

Dr. Cassandra Hogan

Vom Einfluss der CD56 Expression auf die Knochenmarksadhäsion der Blasten bei AML

Dr. Jan Dirks

Utility of next-generation sequencing in malignant hematology

Dr. Benno Röthlisberger

New criteria and methods in the diagnostic of multiple myeloma

Dr. Luca Bernasconi

Why, how, and when to perform MRD detection for hematologic malignancies

Dr. Thomas Matthes

Datum: Mittwoch, 15.6. & Donnerstag, 16.6.2016**Sprache:** Deutsch und Englisch, z.T. Simultanübersetzung**Vers une médecine plus personnalisée dite «de précision»: influence de la métabolomique et de la médecine de laboratoire dans la prédiction de la réponse au traitement et son résultat**

Les expressions «médecine de précision» ou «médecine personnalisée» désignent une approche nouvelle du diagnostic et du traitement des maladies, qui tient compte de la variabilité individuelle sur les plans génétique et environnemental, ainsi que dans les styles de vie. Pour un trop grand nombre de maladies, il n'existe pas de méthode de prévention éprouvée ou de traitements efficaces lorsque ces traitements sont employés dans une population de patients, alors que des patients individuels pourraient bien bénéficier de ces traitements. La médecine de laboratoire joue un rôle majeur dans l'amélioration de l'évaluation du risque individuel d'un patient et du bénéfice potentiel d'un traitement donné par le biais de la mesure de biomarqueurs sanguins spécifiques appartenant à des voies physiopathologiques distinctes. Plus essentiel encore, les récents progrès technologiques permettent de mettre en évidence des biomarqueurs sanguins plus spécifiques, progrès porteurs de grands espoirs en vue d'atteindre cet objectif. Parmi ces technologies, le profilage métabolique par la quantification ciblée d'un sous-ensemble prédéfini de métabolites, réalisé au moyen de techniques d'analyse spectrométriques de masse, permet d'explorer en détail les voies biologiques et peut ainsi fournir des renseignements intéressants sur l'interaction entre différents systèmes organiques, et conduire à une meilleure compréhension du risque de maladie et du pronostic. Ci-après, quelques exemples viennent illustrer comment la médecine de laboratoire peut améliorer la stratification du risque et la prédiction du devenir des patients, en rendant possible ainsi une gestion plus ciblée du patient.

dungsreaktion abschwächen können. In mehreren Studien wurde festgestellt, dass erhöhte Spiegel von freiem und Gesamtcortisol bei Pneumoniepatienten unabhängige Prädiktoren für die Mortalität sind [11–15]. Die auf dem Cortisolspiegel basierenden Prognoseinformationen sind deshalb ähnlich wertvoll wie die bewährten Risikoscores und sogar höher einzuschätzen als Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein oder die Leukozytenzahl [11, 12, 14]. Diese Studien geben starke Hinweise darauf, dass Nebennierenhormone eine zentrale Rolle bei Atemwegsinfektionen und Sepsis spielen und sich möglicherweise durch spezifische Wirkstoffe beeinflussen lassen. Da das Augenmerk bisher auf den am häufigsten gemessenen Hormonen lag, könnten mit Hilfe

des metabolomischen Ansatzes empfindlichere Hormonmarker entdeckt werden und die Pathophysiologie der Krankheiten weiter geklärt werden.

Nahrungsmetaboliten

Die intestinalen Mikroorganismen (Darmflora) wandeln Cholin und andere quartäre Ammoniumverbindungen (etwa Betain) in das gasförmige Trimethylamin (TMA) um [16], das wiederum effektiv in den Kreislauf resorbiert wird und in die Leber gelangt, wo es zu Trimethylamin-N-oxid (TMAO) oxidiert wird [17]. TMA geht also zum grossen Teil auf den Abbau von Cholin durch die Darmflora zurück [16,18]. Diese Metaboliten können deshalb durch Ernährungsfaktoren ebenso beeinflusst werden wie durch Veränderungen der Darmflora infolge von Antibiotikatherapien. Es wurde festgestellt, dass TMAO ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist: Beim Menschen haben die TMAO-Plasmaspiegel einen hohen Prognosewert zur Vorhersage schwerwiegender unerwünschter Herz-Kreislauf-Ereignisse [19,20]. Diese Meta-

boliten zeigen erneut die Möglichkeit, Krankheiten positiv zu beeinflussen, indem man das Metabolom untersucht und Wirkstoffe einsetzt, die mit dem Mikrobiom interagieren.

Oxidativer Status

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS) spielen eine bedeutende Rolle bei der Regulierung der Zellproliferation. Die zelluläre Redoxhomöostase, durch die das Gleichgewicht zwischen der Generierung und Eliminierung dieser Substanzen aufrechterhalten wird, ist äusserst bedeutungsvoll. In mehreren klinischen Studien wurde gezeigt, dass erhöhte Konzentrationen dieser Verbindungen unabhängige Prädiktoren für die langfristige Gesamtmortalität sowohl älterer [21–24] als auch jüngerer Menschen [25,26] sind. Interessanterweise können auch diese Substanzen durch spezifische Wirkstoffe modifiziert werden.

Fazit

Mit Hilfe metabolomischer Analysen können charakteristische Metabolitsig-

naturen identifiziert werden, wodurch möglicherweise neue metabolische Biomarker verschiedener Organsysteme als Prädiktoren für die Gesamtmortalität von Patienten mit Infektionen entdeckt werden. Indem Hochrisikopatienten frühzeitig und gezielt erkannt werden, können die Strategien zur kurz- und langfristigen Behandlung optimiert und somit die Überlebensraten potenziell verbessert werden. Dies führt überdies zu einer kosteneffektiveren Verwendung medizinischer Ressourcen. Darüber hinaus kann ein besseres Verständnis metabolischer Interaktionen zur Identifizierung neuer Ziele für künftige individuelle Therapien führen und zur Vorhersage des Behandlungserfolges nützlich sein.

Korrespondenz:
Philipp.Schuetz@ksa.ch

Referenzen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 2-2016).

Sind Sie bereit, Ihr Labor noch effizienter zu gestalten?



Ergebnisqualität liegt
in unserer Natur



Eine bahnbrechende Innovation:

Das BD Vacutainer® Barricor™ Blutentnahmeröhrchen mit mechanischem Separator setzt einen neuen Standard in der Plasmaprozentrennung.

Besuchen Sie uns auf unserem Stand auf der Swiss MedLab, um mehr zu erfahren.

Weitere Informationen erhalten Sie unter:
Tel. 061 4852222 oder
E-Mail: infoch@bd.com

