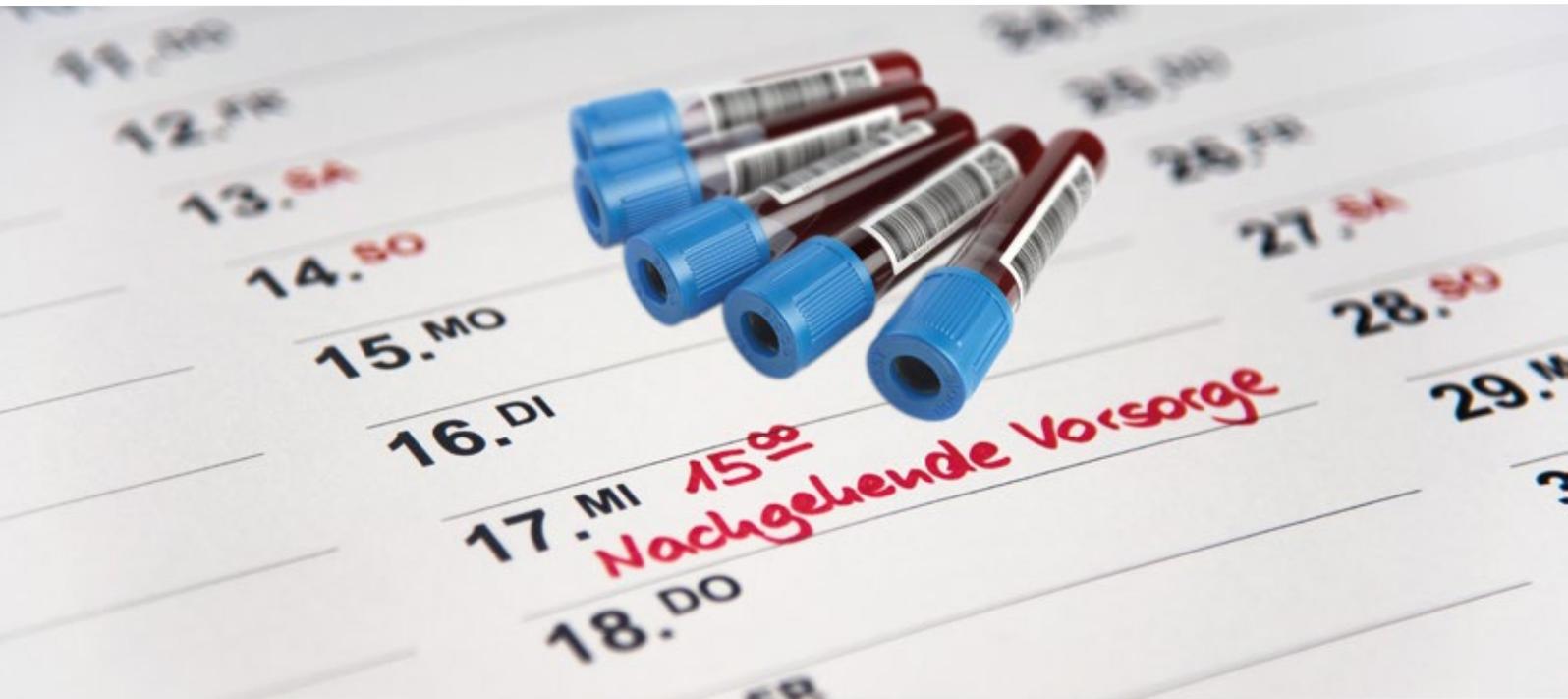


Früherkennung von Mesotheliomen mit Biomarkern erstmals möglich

Ergebnisse der MoMar-Studie



Georg Johnen, Katarzyna Burek, Irina Raiko, Katharina Wichert, Beate Pesch, Daniel G. Weber, Martin Lehnert, Swaantje Casjens, Olaf Hagemeyer, Dirk Taeger, Thomas Brüning und die MoMar-Studiengruppe

Die Unfallversicherungsträger bieten ehemals asbestexponierten Versicherten eine nachgehende Vorsorge an, um mögliche Neuerkrankungen von Mesotheliomen und Lungenkrebs frühzeitig zu entdecken und damit besser behandeln zu können. Bislang fehlten aber geeignete einfache und nichtbelastende Tests zur Früherkennung von Mesotheliomen. Erste Ergebnisse der zehnjährigen MoMar-Studie des IPA zeigen, dass mit einem Blut-Test 46 % der Mesotheliome bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose erkannt werden können, und dass bei nur 2 % falsch-positiven Befunden. Der Test besteht aus einer Kombination des am IPA entwickelten Biomarkers Calretinin mit dem etablierten Marker Mesothelin.

Trotz des Asbestverbots im Jahre 1993 werden derzeit weiterhin hohe Zahlen an asbestbedingten Berufskrankheiten wie Lungenkrebs und Mesotheliome verzeichnet. Dies liegt im Wesentlichen an der langen Latenzzeit von 20 bis 50 Jahren, die für beide Krebsarten typisch ist. So wurde beispielsweise in 2017 bei knapp 1.000 Versicherten ein Mesotheliom als Berufskrankheit (BK 4105) anerkannt.

Nicht immer ist bekannt oder offensichtlich, wo und in welchen Produkten Asbest in der Vergangenheit verwendet wurde. Nach einer Studie des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales war Asbest in mehr Bauprodukten enthalten, als bislang angenommen (BMAS 2016). Somit ist es möglich, dass Beschäftigte auch heute noch, beispielsweise durch Reparatur-, Renovierungs- und Abrissarbeiten, erhöhten beruflichen Expositionen gegenüber Asbest ausgesetzt sind.

Im Rahmen der Sekundärprävention bieten die Unfallversicherungsträger exponierten Versicherten bereits seit Anfang der 70er Jahre die nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge an. Bei der Gesundheitsvorsorge der gesetzlichen Unfallversicherungsträger (GVS) sind aktuell 646.582 Versicherte gemeldet, die beruflich Umgang mit Asbest hatten oder haben. Davon sind 114.431 Personen für Nachuntersuchungen und 245.907 Personen für die nachgehende Vorsorge vorgemerkt (GVS 2018).

Bedarf an verbesserter Sekundärprävention

Das Ziel der Sekundärprävention ist es, Krankheiten so frühzeitig zu erkennen, dass sie kurativ therapiert oder in ihrer Schwere abgemildert werden können. Mesotheliome und Lungenkrebs werden derzeit häufig erst in späten Erkrankungsstadien diagnostiziert, so dass die Therapieoptionen eingeschränkt und in der Konsequenz die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose vergleichsweise gering sind. Eine rechtzeitige Detektion von Tumoren in früheren Entwicklungsstadien, zusammen

Kurz gefasst

mit den gleichzeitig sich verbessernden Therapieoptionen, könnten die Erfolgsaussichten einer Krebstherapie erhöhen. Um die Vorsorgeangebote in Hinblick auf die Früherkennung von Lungenkrebs zu verbessern, haben die Unfallversicherungsträger ein erweitertes Vorsorgeangebot etabliert, das für Versicherte mit einem deutlich erhöhten Lungenkrebsrisiko eine jährliche Untersuchungen mit niedrigdosierter, hochauflösender Computertomographie (LD-HRCT) umfasst (Wiethage et al. 2016).

Nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist der Einsatz der LD-HRCT aber nur bei Versicherten sinnvoll, die einer Hochrisikogruppe für die Entstehung eines Lungentumors angehören: Stark Rauchende, die älter als 55 Jahre sind und gegenüber Asbest exponiert waren. Für alle asbestexponierten Versicherten, die nicht dieser Hochrisikogruppe angehören, und für die Früherkennung von Mesotheliomen werden daher dringend geeignete diagnostische Verfahren benötigt. Konkret besteht ein Bedarf an sensitiven und spezifischen minimal-invasiven diagnostischen Methoden, die bei den betroffenen Versicherten zum Beispiel einfach durchzuführen sind und eine zusätzliche Strahlenexposition vermeiden. Entsprechende Verfahren sind geeignet, die Akzeptanz für die nachgehende Vorsorge zu steigern und gleichzeitig die Empfindlichkeit und Präzision der Untersuchungsverfahren zu verbessern. Hier setzen die Nachweisverfahren (Assays) für molekulare Marker an, die man auch als Biomarker bezeichnet. Biomarker sind körpereigene Substanzen, die bei erkrankten Patienten in veränderten Mengen vorkommen und sich in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin oder Speichel nachweisen lassen. Die Art der Probenahme belastet die betroffenen Personen kaum und kann während eines regulären Arztbesuchs erfolgen. In der Regel

- Mesotheliome entstehen meist als Folge einer lang zurückliegenden Asbestexposition.
- Zur Verbesserung der Erfolgsaussichten bei der Therapie sollten diese Tumoren frühzeitig identifiziert werden. Hier bieten sich Biomarker an, die im Blut bestimmt werden können.
- Die MoMar-Studie mit rund 2.800 Probanden hat zum ersten Mal nachgewiesen, dass eine Früherkennung von Mesotheliomen möglich ist.
- Ein Panel der Marker Calretinin und Mesothelin konnte, bei nur 2% falsch-positiven Befunden, fast die Hälfte der Personen mit einem Mesotheliom bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose korrekt erkennen.

sind diese Assays preiswert, einfach durchzuführen und erfordern keine teuren Großgeräte.

Mangel an validierten Biomarkern

Warum aber werden Biomarker bisher kaum in der Praxis für die Früherkennung von Tumoren eingesetzt? In der Fachliteratur wurden bis heute zahlreiche mögliche Biomarker beschrieben. Nur selten aber wurden sie in Folgestudien untersucht und bestätigt. Weiterhin wurden in bisherigen Studien wenige oder keine Frühstufen von Mesotheliomen und Lungentumoren untersucht. Nur mit einer ausreichenden Zahl an Proben von Tumor-Frühstufen können Biomarker-Kandidaten auch auf ihre Eignung zur Früherkennung und hinsichtlich eines Einsatzes bei der Vorsorge überprüft werden. Dazu sind allerdings aufwändige und große Studien notwendig.

Vor diesem Hintergrund startete im Jahre 2008 die IPA-Studie MoMar (Molekulare Marker) mit dem Ziel neue Biomarker für die Früherkennung von Mesotheliomen und Lungentumoren zu entwickeln und für die Früherkennung zu validieren. Weltweit wurde bis zu diesem Zeitpunkt nur eine vergleichbare Asbest-Kohorte zur Biomarker-Validierung beschrieben (Creaney et al. 2010).

Aufbau und Alleinstellungsmerkmal der MoMar-Kohorte

MoMar ist eine sogenannte Kohortenstudie, in der über Jahre die vorausschauende („prospektive“) Sammlung und Lagerung einer großen Zahl von Proben in einer Biobank erfolgte. Die Proben wurden in jährlichen Abständen von Personen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Lungentumoren oder Mesotheliome gewonnen, um so zeitliche Verläufe zu erhalten. Hierbei handelte es sich um Versicherte mit einer als Berufskrankheit anerkannten Asbestose oder einer durch Asbeststaub verursachten Erkrankung der Pleura (BK 4103),

Infokasten 1

Kooperierende Unfallversicherungsträger

Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM)

Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI)

Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM)

Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft (BG BAU)

Berufsgenossenschaft Handel und Warenlogistik (BGHW)

Berufsgenossenschaft Verkehrswirtschaft Post-Logistik Telekommunikation (BG Verkehr)

die zu Beginn der Studienteilnahme nicht an Krebs erkrankt waren. Tritt bei einigen der Untersuchten zu einem späteren Zeitpunkt ein Lungentumor oder ein Mesotheliom auf, können Proben, die vor der Diagnose genommen wurden, mit Biomarkern analysiert und mit geeigneten Kontrollproben von nicht-erkrankten Spendern aus der MoMar-Kohorte verglichen werden. Die in der MoMar-Projekt-Biobank gelagerten Proben können auch in der Zukunft immer wieder für die Validierung neuer Biomarker verwendet werden.

Der Aufbau der MoMar-Studie erfolgte im Längsschnitt-Design, da von jedem Teilnehmenden eine Serie von Proben über mehrere Jahre gesammelt wurde. Dies unterscheidet sich grundsätzlich von einem Querschnitt-Design herkömmlicher Fall-Kontroll-Studien, bei der jeweils nur eine Probe bei bereits erfolgter Krebsdiagnose vorliegt. Querschnitt-Studien sind zwar deutlich leichter und schneller durchzuführen, erlauben aber letztendlich keine Aussagen zur Früherkennung, da die hierbei rekrutierten Krebsfälle von Patienten stammen, die bereits mit klinischen Symptomen zum Arzt kommen und daher überwiegend späte Stadien der Tumorentwicklung aufweisen (Pesch et al. 2014).

Rekrutierungserfolg durch gutes Zusammenspiel

In der MoMar-Studie lag die Teilnehmerate der Probanden bei hervorragenden 86 %. Von 2008 bis 2018 wurden 2.769 Probanden für die Kohorte rekrutiert, die zwischen ein- und zehnmal teilgenommen haben, so dass insgesamt 12.548 Untersuchungen durchgeführt werden konnten (Abb. 1). Im Studienverlauf wurden bislang 34 Mesotheliome und 54 Lungentumoren bekannt. Die angestrebten Rekrutierungsziele

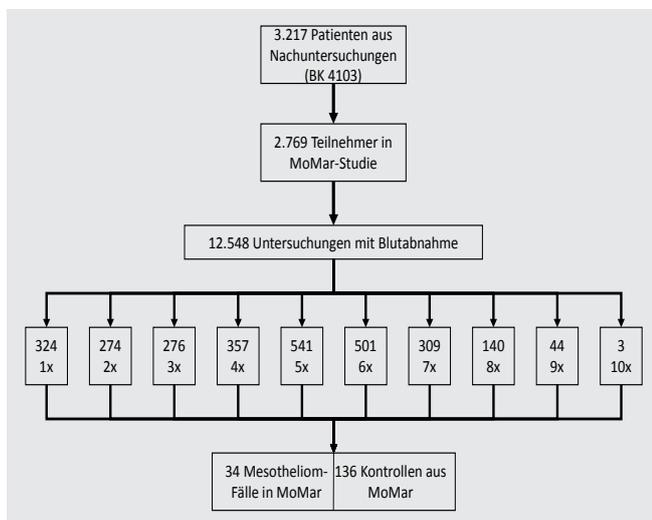


Abb. 1: Aufbau und Ablauf der MoMar-Studie. Die Probanden haben unterschiedlich häufig an den jährlichen Untersuchungen teilgenommen, einige bis zu zehnmal.

wurden damit eindeutig erreicht. Derzeit wird noch bis 2020 eine Nachverfolgung möglicher noch neu auftretender Erkrankungen durchgeführt.

Der Rekrutierungserfolg von MoMar war nur möglich durch die enge Zusammenarbeit vieler Stellen – Unfallversicherungsträger, Ärztinnen und Ärzte, Feldteam, Treuhänderin, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie nicht zuletzt den teilnehmenden Versicherten.

Für MoMar wurde dazu das bestehende etablierte System der Nachuntersuchungen für anerkannte BK 4103-Fälle, die den Versicherten regelmäßig angeboten werden, genutzt. Die reguläre Untersuchung wurde dabei um das Angebot einer freiwilligen Probennahme und um ein Interview mittels Fragebogen erweitert.

Insgesamt unterstützten sechs Unfallversicherungsträger die Studie (Infokasten 1). Die Untersuchungen fanden in 26 Arztpraxen und Kliniken im Bundesgebiet statt (Infokasten 2). Die Blutproben wurden nach Entnahme zunächst vor Ort zwischengelagert und in regelmäßigen Abständen vom MoMar-Feldteam abgeholt, um dann in der zentralen MoMar-Projekt-Biobank im IPA eingelagert zu werden. Zur anschließenden Analyse der Biomarker Calretinin und Mesothelin wurde das aus den Blutproben gewonnene Plasma verwendet.

Entwicklung des Calretinins bis zur Marktreife

Parallel zum Aufbau der Kohorte wurden und werden im Rahmen der MoMar-Studie kontinuierlich neue Biomarker identifiziert und verifiziert. Dies umfasst auch die Entwicklung und

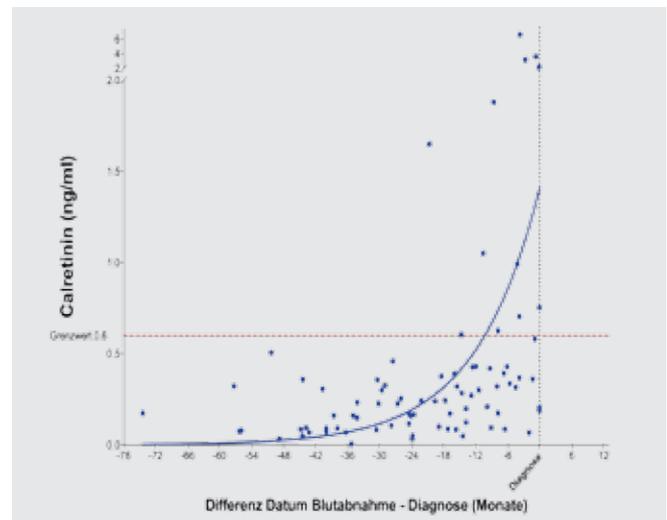


Abb. 2: Gesamtverlauf der Konzentrationen des Markers Calretinin im Blutplasma von 34 Mesotheliomfällen von der ersten Probennahme bis zum Tag der Diagnose.

Optimierung von felddauglichen Assays für diese Biomarker, um sie später mit den Proben der MoMar-Kohorte zu validieren.

Bereits 2008 begann am IPA die Entwicklung eines Assays für das Protein Calretinin. Der Assay wurde in zahlreichen Plasma-Proben von Mesotheliom-Patienten und passenden Kontrollen aus verschiedenen Ländern im Querschnitt-Design verifiziert. Die vielversprechenden Ergebnisse wurden nicht nur in Proben aus Deutschland, sondern im Rahmen internationaler Kooperationen des IPA auch in Proben ehemals asbestexponierter Beschäftigter aus Frankreich, Australien und Mexiko bestätigt (Raiko et al. 2010, Casjens et al. 2017, Johnen et al. 2017, Aguilar-Madrid et al. 2018).

Damit ein Biomarker später auch Eingang in die praktische Anwendung findet, müssen allerdings neben der generellen Geeignetheit auch die qualitätsgesicherte Produktion, die Haltbarkeit, die Zertifizierung und letztlich eine internationale Distribution gewährleistet sein. Das IPA hat daher in Kooperation mit der Firma DLD Diagnostika einen marktreifen Assay-Kit für Calretinin entwickelt (Johnen und MoMar-Studiengruppe 2017). Eine Zulassung für die medizinische Anwendung in der Diagnostik soll im Frühjahr 2019 erfolgen.

Früherkennung mit Biomarkern ist möglich

Bisher war eine Früherkennung von Mesotheliomen weder mit Biomarkern noch mit bildgebenden oder anderen Methoden möglich. Die jetzt vorliegenden Ergebnisse zeigen erstmals, dass eine Früherkennung von Mesotheliomen mit Biomarkern in Blut möglich ist (Johnen et al. 2018). Während die einzelnen Biomarker nur relativ wenige Fälle erkennen (Calretinin: 31 %, Mesothelin: 23 %), führt die Kombination von Calretinin und Mesothelin zu einer deutlichen Verbesserung. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, mehrere Marker in einem sogenannten Panel zusammenzufassen. Die Spezifität war dabei auf 98 % festgelegt. Das bedeutet, dass nur zwei von 100 gesunden Kontrollen ein falsch-positives Testergebnis aufweisen. Durch die Marker-Kombination konnten 46 % der Personen mit einem Mesotheliom bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose erkannt werden. Zudem zeigte sich, dass bei vielen Probanden die Markerwerte bereits 1 - 1,5 Jahre vor der klinischen Diagnose anstiegen (Abb. 2). Zum Vergleich: In der NLST-Studie, die als Grundlage für das erweiterte Vorsorgeangebot zur Früherkennung von Lungentumoren dient, wurden bei ca. 20 Prozent der Teilnehmer in jeder Screening-Runde im LDCT vermeintlich ‚positive‘ Befunde erhoben, die im Rahmen einer weiterführenden radiologischen oder operativen Abklärung nur in ca. ein Prozent als Lungenkrebs bestätigt wurden. Der Anteil falsch-positiver Befunde liegt daher in der NLST-Studie bei über 90 Prozent (Bach et al. 2012).

Infokasten 2

Beteiligte Arztpraxen und Kliniken (2008 - 2018):

Dr. Selke-Seehafer, Bremen
 Dr. Demedts, Bremen
 Dr. Eisenhawer/Prof. Kraus, Aachen
 Dr. Grützmacher, Hamburg
 Dr. Stollewerk, Dr. Niebecker, Köln
 Dr. Bucher/Dr. Friedrich, Frankenthal
 Dr. Ebbinghaus/Dr. Prager, Castrop-Rauxel
 Dr. Kehrwieder, Hamburg
 Drs. Knoop (vormals Dr. Sellmann), Gelsenkirchen
 Dr. Andrek, Bremerhaven
 Dr. Hegenbarth, Bremerhaven
 Dr. Lindemann/Dr. Ern, Gelsenkirchen
 Dr. Kelbel/Dr. Hering, Dortmund
 Dr. Redlich, Wiesloch
 Dr. Bossert, Mannheim/Speyer
 Dr. Fraedrich, Hamburg
 Dr. Kidess, Hamburg
 Dr. Hagemeyer, Bochum
 Dr. Sostmann/Dr. Timmermann, Hamburg
 Dr. Löck/Dr. von Breska, Kiel
 Dr. Leiner/Dr. Wischmann, Kiel
 Dr. Koppermann/Dr. Hißnauer, Hamburg
 Dr. Träger (verstorben), Mannheim
 Dr. Pasterkamp, Stade
 Dr. Schwarting, Kiel
 Dr. Gehling, Schwetzingen

MoMar-Studiengruppe (2008-2018)

Neben den Autoren gehören zur MoMar-Studiengruppe: Alexander Brik, Judith Delbanco, Bettina Dumont, Jan Gleichenhagen, Ulrike Gross, Heike Heimann, Evelyn Heinze, Monika Kobek, Claudia Lechtenfeld, Svetlana Meier, Carmen Meinig, Simone Naumann, Johanna Prohl, Simone Putzke, Hans-Peter Rihs, Peter Rozynek, Sandra Schonefeld, Jens Schreiber (verstorben), Katja Szafranski, Thorsten Wiethage, Sandra Zilch-Schöneweis

Die MoMar-Studie hat mit der Validierung der Kombination von Calretinin und Mesothelin einen wesentlichen Beitrag für die Sekundärprävention geleistet. Derzeit wird geprüft, wie ein Einsatz der Marker-Kombination in der nachgehen-

den Vorsorge erfolgen kann. Darüber hinaus werden weitere Biomarker entwickelt und getestet, um durch eine Erweiterung der Markerpanels die Sensitivität zum Nachweis von Mesotheliomen zu steigern und zukünftig auch Lungentumoren frühzeitig zu erkennen.

Die angewandte Biomarker-Forschung hat somit zu praxisrelevanten Ergebnissen geführt, die in Verbindung mit sich verbessernden Therapien zukünftig dazu beitragen können, die Aussichten für die Betroffenen zu verbessern.

Die Autoren:
**Prof. Dr. Thomas Brüning, Katarzyna Burek,
Dr. Swaantje Casjens, Dr. Olaf Hagemeyer,
Dr. Martin Lehnert, Dr. Georg Johnen,
PD Dr. Beate Pesch, Dr. Irina Raiko,
Dr. Dirk Taeger, Dr. Daniel Weber**
IPA

Literatur

Aguilar-Madrid G, Pesch B, Calderón-Aranda ES, Burek K, ..., Taeger D, Weber DG, Casjens S, Raiko I, Brüning T, Johnen G. Biomarkers for predicting malignant pleural mesothelioma in a Mexican population. *Int J Med Sci* 2018; 15: 883-891

Bach PB et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012; 307: 2418-29

BMAS 2016: Factsheet „Asbest in Bauprodukten“; online: <http://www.bmas.de/DE/Presse/Meldungen/2016/asbestdialog.html>

Casjens S, Weber DG, Johnen G, Raiko I, Taeger D, Meinig C, Moebus S, Jöckel KH, Brüning T, Pesch B. Assessment of potential predictors of calretinin and mesothelin to improve the diagnostic performance to detect malignant mesothelioma: Results from a population-based cohort study. *BMJ Open* 2017; 7: e017104

Creaney J, Olsen NJ, Brims F, Dick IM, Musk AW, de Klerk NH, Skates SJ, Robinson BW. Serum mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2238-2246

Gesundheitsvorsorge (GVS) 2018: <http://gvs.bgetem.de/gvs-in-zahlen>

Johnen G, Gawrych K, Raiko I, Casjens S, Pesch B, Weber DG, Taeger D, Lehnert M, Kollmeier J, Bauer T, Musk AW, Robinson BWS, Brüning T, Creaney J. Performance of calretinin as a blood-

based biomarker for mesothelioma. *BMC Canc* 2017; 17: 386

Johnen G, MoMar-Studiengruppe. Biomarker Calretinin für die Diagnose von Mesotheliomen – Von der Forschung in die Praxis. *IPA-Journal* 2017; 01: 29-31

Johnen G, Burek K, Raiko I, Wichert K, Pesch B, Weber DG, Lehnert M, Casjens S, Hagemeyer O, Taeger D, Brüning T, MoMar Study Group. Prediagnostic detection of mesothelioma by circulating calretinin and mesothelin – a case-control comparison nested into a prospective cohort of asbestos-exposed workers. *Sci Rep* 2018; 8: 14321

Pesch B, Brüning T, Johnen G, Casjens S, Bonberg N, Taeger D, Müller A, Weber DG, Behrens T. Biomarker research with prospective study designs for the early detection of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1844: 874-883

Raiko I, Sander I, Weber DG, Raulf-Heimsoth M, Gillissen A, Kollmeier J, Scherpereel A, Brüning T, Johnen G. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human calretinin in plasma and serum of mesothelioma patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 242

Wiethege T, Harth V, Duell M, Centmayer A, Hagemeyer O, Taeger D, Johnen G, Wolff C, Brüning T. Erweitertes Vorsorgeangebot für asbestverursachte Erkrankungen – Sachstand und aktuelle Entwicklungen, *IPA-Journal* 2016; 03: 6-11