



Biomarker der MoMar-Studie zugelassen

Calretinin-Assay steht für die Früherkennung von Mesotheliomen zur Verfügung

Georg Johnen, Thomas Brüning

Die Biomarker Calretinin und Mesothelin können als Markerpanel im Rahmen der Früherkennung Mesotheliome ein Jahr vor der klinischen Diagnose erkennen. Damit Biomarker in der klinischen Praxis angewendet werden können, müssen sie zunächst zugelassen werden. Für den Calretinin-Assays wurde diese Zulassung für die *In-vitro*-Diagnostik erteilt. Für Mesothelin lag diese schon länger vor. Damit kann in Zukunft der Einsatz von Calretinin und Mesothelin in der erweiterten nachgehenden Vorsorge in geeigneten Risikokollektiven erfolgen.

Mit dem erweiterten Vorsorgeangebot der DGUV zur Früherkennung von Lungenkrebs unter Einsatz der Low-Dose-Computertomographie (LD-HRCT) haben die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung für ein besonderes Risikokollektiv von Versicherten mit beruflicher Asbestfeinstaubexposition ein spezielles Untersuchungsverfahren etabliert. Bisher stand für die Früherkennung von malignen Mesotheliomen weder eine Bildgebung noch irgendein anderes Verfahren, wie beispielsweise ein einfacher Bluttest, zur Verfügung.

Vorteile der Früherkennung

Generell gilt bei Krebserkrankungen, dass je früher der Tumor entdeckt wird, desto besser die Behandlungsmöglichkeiten sind. Der Tumor ist dann in der Regel kleiner, eventuell noch nicht lokal ausgebreitet oder in andere Organe metastasiert

und der Allgemeinzustand der Patienten meist besser. Dies sollte auch für Mesotheliome gelten, für die sich bislang kaum kurative Therapieoptionen bieten, da die Tumoren in der Regel erst in späten, dann meist weit fortgeschrittenen Entwicklungsstadien diagnostiziert werden. Ein zeitlicher Gewinn bei der Diagnose von Mesotheliomen von bis zu einem Jahr durch eine Früherkennung mit Biomarkern bietet verbesserte Therapiemöglichkeiten, unter anderem auch für neuere Behandlungsmethoden wie die Immuntherapie oder die spezifische Hemmung von Tumor-Signalwegen. Speziell zum Thema „Mesotheliomtherapie“ hatte die DGUV Ende 2019 ein Fachgespräch mit Experten verschiedener klinischer Fachdisziplinen durchgeführt (Seite 37).

Kurz gefasst

Ergebnisse der MoMar-Studie

Mit dem Abschluss der zehnjährigen, prospektiven MoMar-Studie des IPA und der Publikation der ersten Studienergebnisse lagen erstmals belastbare wissenschaftliche Daten vor, die die Geeignetheit des Markerpanels Calretinin und Mesothelin für die Früherkennung von Mesotheliomen in einem Risikokollektiv belegen (Johnen et al. 2018). Die Besonderheit der MoMar-Studie bestand darin, dass hier – im Gegensatz zu fast allen anderen publizierten internationalen Mesotheliom-Studien – eine ausreichende Zahl von Proben vorlag, die vor der Krebsdiagnose gewonnen wurden. Dies wurde erreicht, indem eine große Zahl von asbestexponierten Versicherten mit einem erhöhten Krebsrisiko bei jährlichen Nachuntersuchungen regelmäßig Blutproben abgegeben haben. Bei nahezu 2.800 Teilnehmenden traten im Verlauf von zehn Jahren 34 Mesotheliome auf, von denen am Ende der Studie Blutproben vorlagen, die Monate beziehungsweise Jahre vor der klinischen Tumor-Diagnose abgenommen worden waren. Mit diesen Proben konnten dann Nachweisverfahren (Assays) für die Bestimmung der Protein-Biomarker Calretinin und Mesothelin in Blutplasma validiert werden. Die Assays beruhen auf dem sogenannten ELISA-Verfahren (*enzyme-linked immunosorbent assay*), also einem einfachen Standardverfahren, das in jedem klinischen Labor durchgeführt werden kann. Die Untersuchung der Biomarker in MoMar ergab, dass die Kombination von Calretinin und Mesothelin bei einer festgelegten 98 prozentigen Spezifität rund 45 Prozent der Mesotheliome bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose korrekt erkannte.

Einsatz in Risikokollektiven

Die zuständigen Gremien der DGUV haben den Einsatz des Biomarker-Panels zur Früherkennung von Mesotheliomen in geeigneten Risikokollektive beraten und aus fachlicher Sicht befürwortet. Nach den vorliegenden wissenschaftlichen Daten aus der MoMar-Studie stellen derzeit ausschließlich Versicherte mit einer anerkannten BK-Nr. 4103 „Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankungen der Pleura“ ein für ein erweitertes Vorsorgeangebot geeignetes Risikokollektiv dar. Nach Schätzungen umfasst dieses Kollektiv derzeit etwa 16.000 versicherte Personen.

Zulassung der Assays

Die CE-Zertifizierung des Calretinin-Assays für die Anwendung in der *In-vitro*-Diagnostik wurde im August 2019 abgeschlossen. Damit ist der Assay für die Anwendung in der Diagnostik zugelassen. Der Calretinin ELISA wird durch die Firma DLD Diagnostika GmbH (Hamburg) produziert und vertrieben.

- Bei Krebserkrankungen gilt generell, dass je früher der Tumor entdeckt wird, desto besser die Behandlungsmöglichkeiten sind.
- Die Biomarker Calretinin und Mesothelin können als Markerpanel im Rahmen der Früherkennung Mesotheliome bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose erkennen.
- Beide Biomarker stehen nun für den Einsatz in der erweiterten nachgehenden Vorsorge in geeigneten Risikokollektiven zur Verfügung.

Die europäische CE- und amerikanische FDA-Zulassung des Mesothelin-Assays liegt schon länger vor. Der Vertrieb des in der MoMar-Studie eingesetzten, seit 2003 verfügbaren Mesothelin ELISAs („Mesomark“) wurde Ende 2019 eingestellt. Der CE-zertifizierte Nachfolge-Assay („Lumipulse G Mesothelin“) wurde zwischenzeitlich vom IPA evaluiert und mit den Ergebnissen des alten Assays verglichen. Dabei zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen dem neuen und dem alten Mesothelin-Assay. Der neue Lumipulse-Assay hat den Vorteil, dass er automatisiert ist und eine hohe Reproduzierbarkeit aufweist. Außerdem sind im Gegensatz zum klassischen ELISA Einzelbestimmungen möglich, die auch bei relativ geringem Probendurchsatz ein kosteneffektives Arbeiten erlauben. Der Mesothelin-Assay wird durch die Firma Fujirebio Germany GmbH (Hannover) produziert und vertrieben.

Einsatz in der nachgehenden Vorsorge

Der Biomarker-Bluttest zur Früherkennung von Mesotheliomen kann – sobald die verwaltungstechnischen Voraussetzungen geschaffen sind – Versicherten mit anerkannter BK-Nr. 4103 im Rahmen der nachgehenden Vorsorge angeboten werden. Die Ärztin oder der Arzt, der die nachgehende Vorsorge oder eine Nachbegutachtung durchführt, würde nach ausführlicher Aufklärung der versicherten Person über die Vor- und Nachteile der Untersuchung eine kleine Blutprobe abnehmen. Das IPA bereitet aktuell Hintergrundinformationen für Ärzte und Ärztinnen sowie Informationsmaterial für die Beratung der Versicherten vor. Die Blutprobe wird zur Durchführung der Assays an ein nahegelegenes klinisches Labor gesendet. Sollte dieses die Tests selber nicht anbieten, können die Proben auch an spezialisierte Laborzentren weitergeleitet werden. Große Laborzentren verfügen meist über sehr gut organisierte Logistiknetzwerke, um den Probentransport innerhalb eines Tages zu gewährleisten.

Prüfung weiterer Risikokollektive

Derzeit beschränkt sich die geplante Anwendung der Biomarker auf die Gruppe der Versicherten mit einer anerkannten BK-Nr. 4103. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch andere Versicherte von einer Früherkennung profitieren könnten. Daher soll ermittelt werden, welche weiteren Personen mit Asbestexposition ein geeignetes Risikokollektiv darstellen. Hierzu wurde eine Arbeitsgruppe gebildet, die unter Leitung des IPA in Zusammenarbeit mit der Gesundheitsvorsorge GVS, der zentralen Dienstleistungseinrichtung der gesetzlichen Unfallversicherungsträger für die nachgehende Vorsorge ehemals Asbest-exponierter Versicherter, sowie den betroffenen Unfallversicherungsträgern weitere geeignete Risikokollektive ermitteln soll.

Da eine Früherkennung von Mesotheliomen nun möglich ist und sich dadurch neue Optionen für die Therapie ergeben, müssen die neuen Möglichkeiten der Früherkennung nun auch in verschiedenen Instrumentarien wie Leitlinien, DGUV Empfehlungen etc. Eingang finden.

Optimierung der Tests im Fokus

Bislang war keine Früherkennung von Mesotheliomen möglich. In dieser Hinsicht stellt die durch die Biomarker-Kombination erreichte Sensitivität von rund 45 Prozent bei einer Spezifität von 98 Prozent einen Meilenstein dar. Ziel der Forschung ist es nun, durch die Ergänzung weiterer geeigneter Biomarker die Sensitivität noch zu steigern. Dazu werden derzeit im Rahmen des Projektes „MoMar-Follow“ neue Biomarker-Assays entwickelt, die das Marker-Panel

aus Calretinin und Mesothelin um einen dritten oder gegebenenfalls mehrere zusätzliche Marker ergänzen können. Da die Proben der MoMar-Kohorte in eine Biobank eingelagert wurden, stehen sie auch für zukünftige Biomarker-Validierungen zur Verfügung und erlauben eine schnelle Austestung neuer Marker, sobald die entsprechenden Assays entwickelt sind. Darüber hinaus kooperiert das IPA international mit verschiedenen Forschungseinrichtungen, um durch entsprechende Synergien Forschungsergebnisse noch schneller in die Praxis transferieren zu können.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Georg Johnen
 IPA

Literatur

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

Johnen G, Burek K, Raiko I, Wichert K, Pesch B, Weber DG, Lehnert M, Casjens S, Hagemeyer O, Taeger D, Brüning T, MoMar-Studiengruppe. Früherkennung von Mesotheliomen mit Biomarkern erstmals möglich – Ergebnisse der MoMar-Studie. *IPA-Journal* 2018; 3: 16-20