

# *Biomarkerforschung für die nachgehende Vorsorge*

**Alle Autoren bestätigen, dass keinerlei Interessenskonflikt vorliegt.**

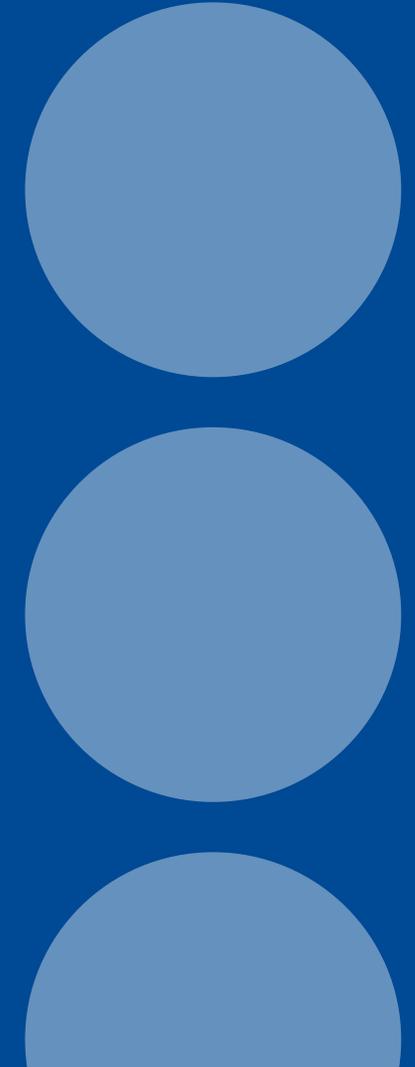
Erfurt, 20.03.2019

DGAUM Jahrestagung, Thomas Brüning

# Biomarkerforschung für die nachgehende Vorsorge

Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV  
DGAUM Jahrestagung 2019, Erfurt

Thomas Brüning, 20. März 2019

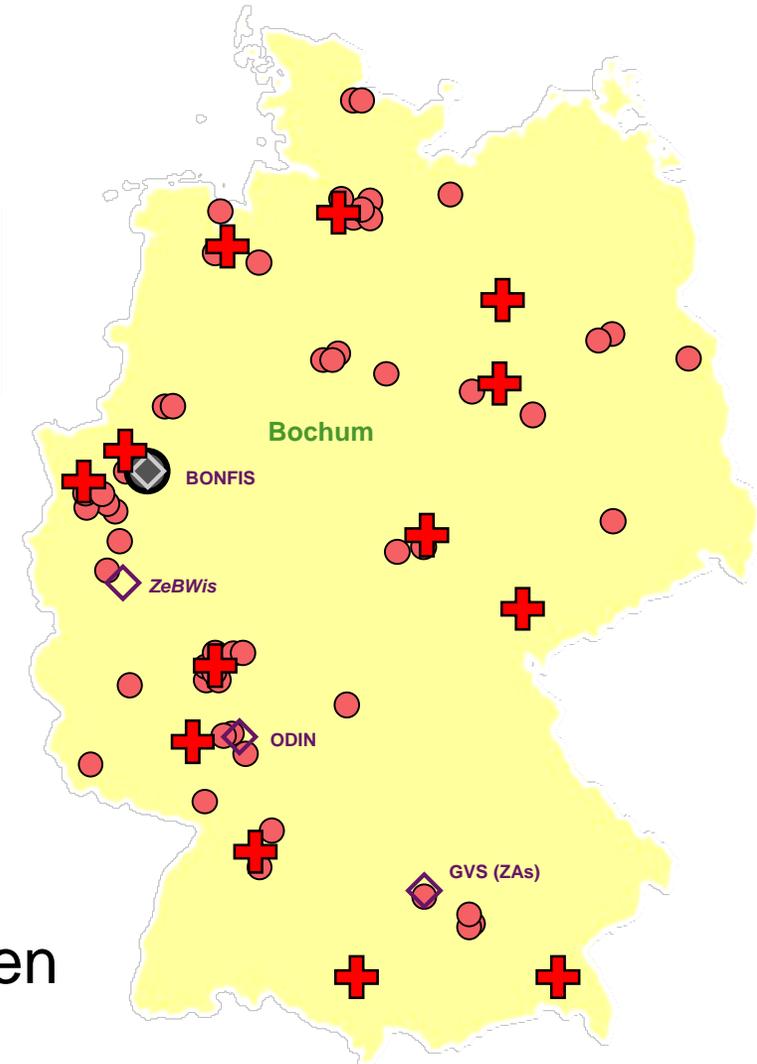


# Nachgehende Vorsorge

Ca. 75 Millionen Versicherte in der DGUV  
direkt „ansprechbar“ über Präventionskampagnen

 **DGUV Vorsorge**

- Deutschlandweite Organisationsstruktur zur arbeitsmedizinischen Vorsorge von Risiko-Kollektiven
- Nutzung vorhandener Strukturen für prospektive Kohorten **zur Biomarkeridentifizierung und -validierung**



# Biomarker in der Nachgehenden Vorsorge

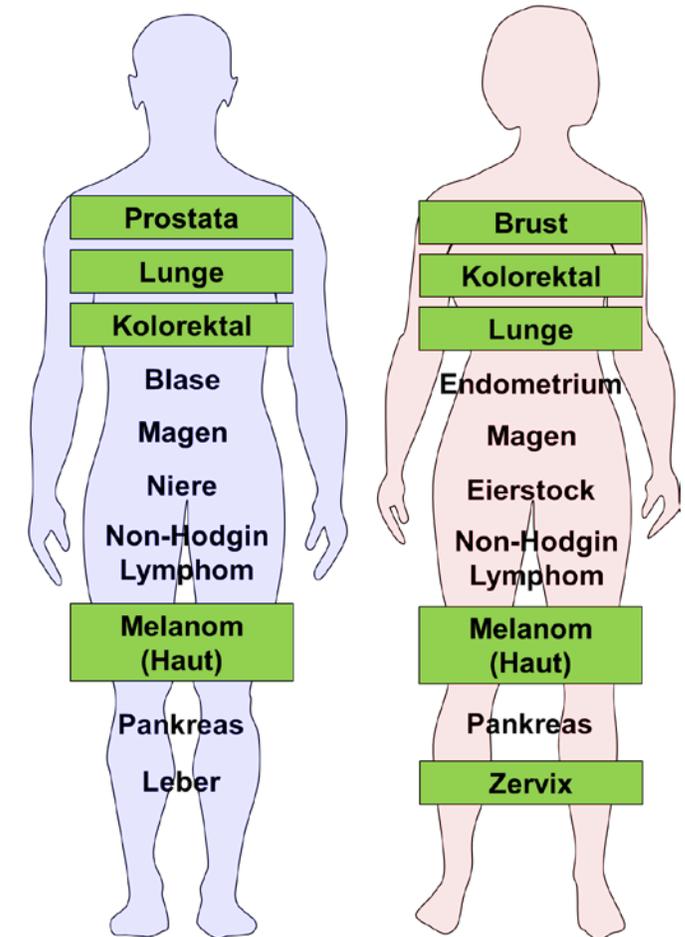


**Sekundärprävention**

**Entwicklung effizienter Biomarker für die Früherkennung beruflich relevanter Krebserkrankungen (v.a. Harnblase, Lunge, Mesotheliom)**

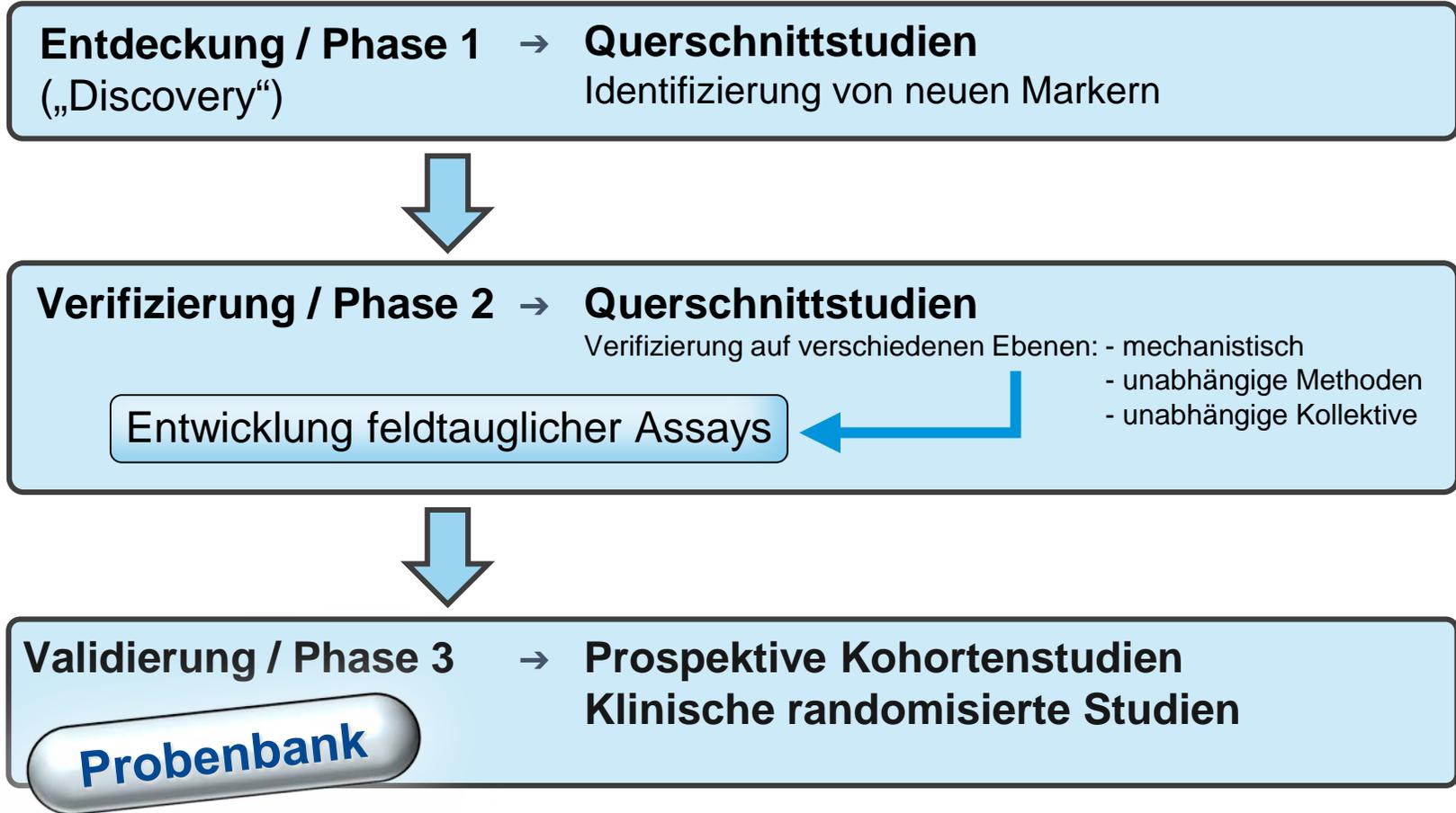
# Bilanz – Krebsfrüherkennung

- Früherkennungsmaßnahmen für wenige Krebsarten eingeführt
  - Prostatakrebs (*Tastuntersuchung / Sonographie*)
  - Mammakarzinom (*Mammographie*)
  - Kolorektales Karzinom (*Okkult-Bluttest im Stuhl / Endoskopie*)
  - Hautkrebs (*Visuelle Untersuchung / Auflichtmikroskopie*)
  - Zervix-Karzinom (*Zellabstrich*)
  - Lungenkarzinom (*Radiologie*)
- Maßnahmen oftmals „physikalisch-technisch-basiert“



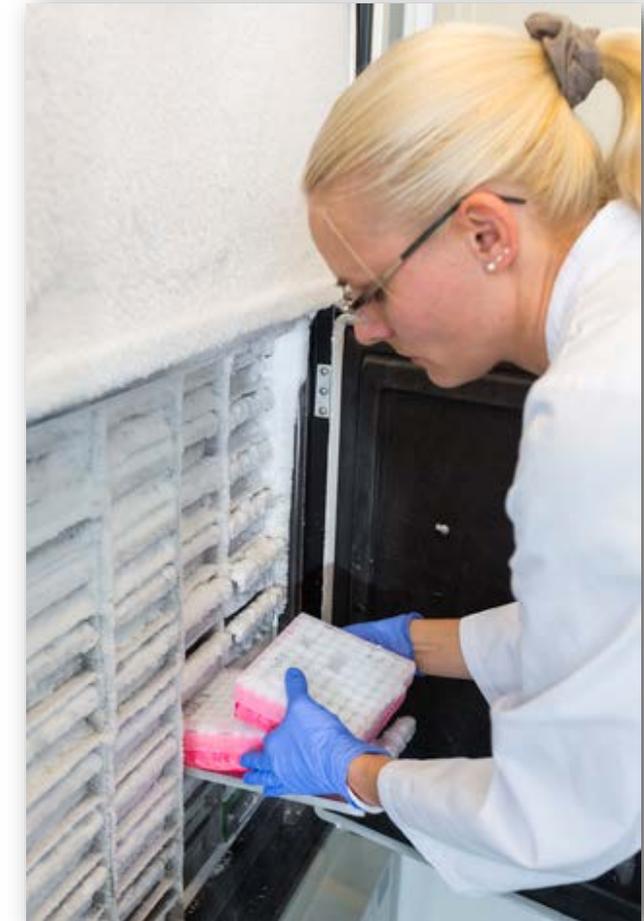
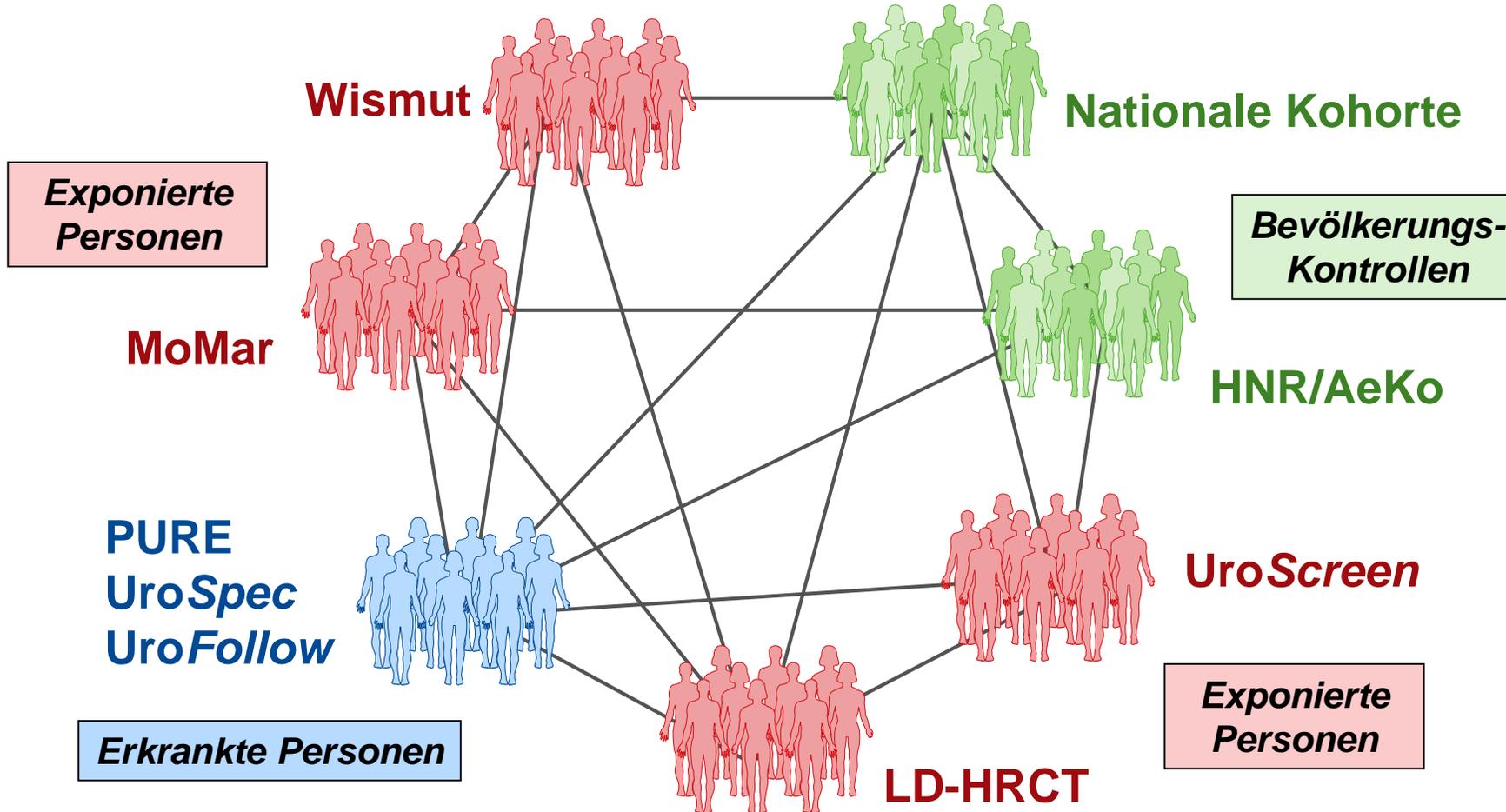
**Potential Biomarker-basierter Ansätze bisher unzureichend genutzt**

# Biomarker: Entwicklungsphasen



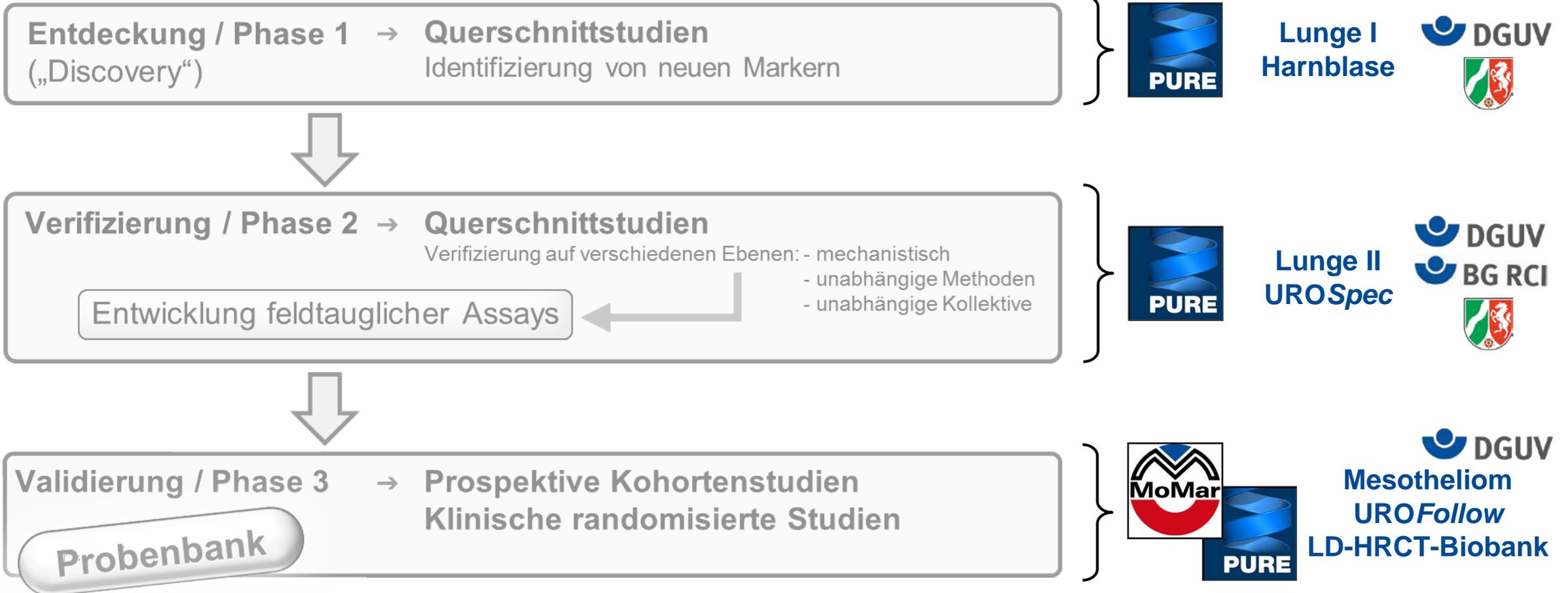
© S. Kreklau

# Biobank am IPA



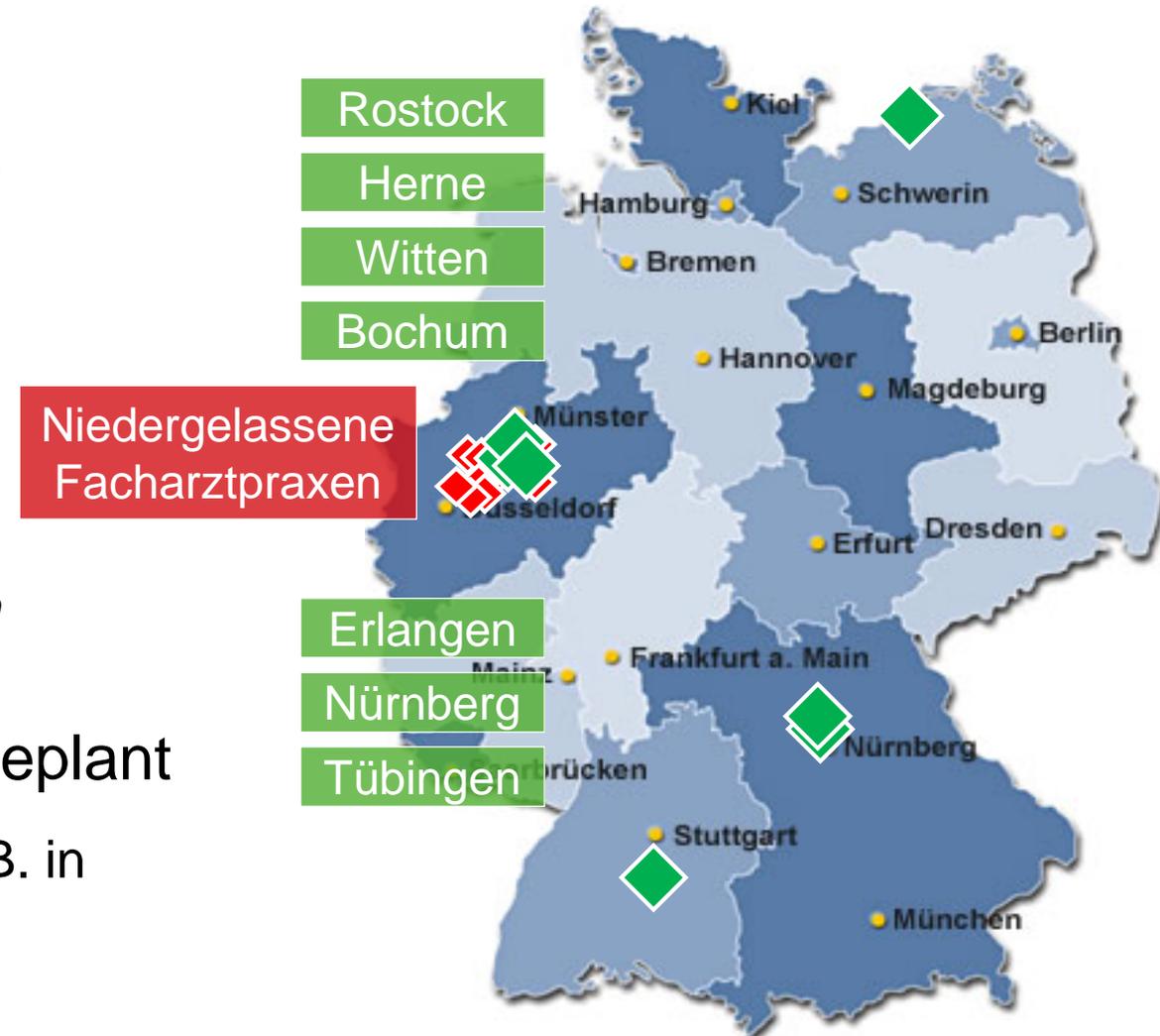
© V. Wiciok

# Studien des IPA



# Harnblasenkrebs

- Netzwerk von Kliniken und urologischen / gynäkologischen Facharztpraxen
- Durchführung aller Studientypen (**Identifizierung** → **Validierung**)
  - PURE-Harnblase / UROSpec (Phase 1 / 2)
  - UROFollow (Phase 3, FDA-anerkannte Marker in low-risk Tumoren)
- **Validierung neuer Biomarker** ab 2020 geplant
  - Prospektive Längsschnittstudie (Phase 3), z.B. in Risikokollektiven der DGUV-Vorsorge



# Methylierungsmarker im Urin

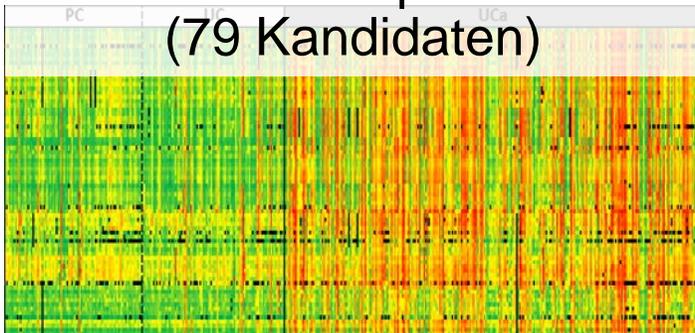
## PURE – Harnblase



Identifizierung mittels Methylierungs-Arrays (>600 Kandidaten)



Methodische Verifizierung mittels Massenspektrometrie (79 Kandidaten)



## UROSpec

Patienten von Facharztpraxen

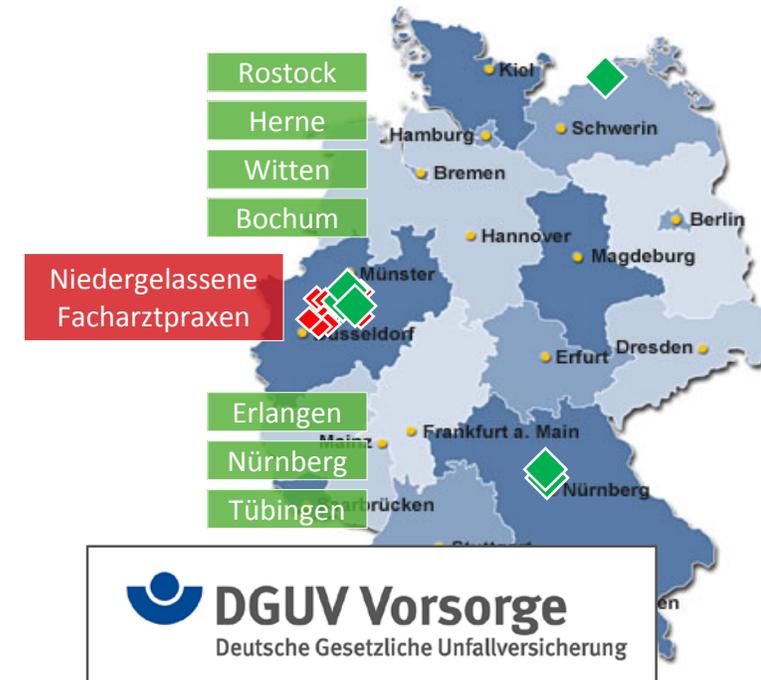
Patienten mit anderen urogenitalen Tumoren

Weitere Hospital- und Bevölkerungskontrollen

„Reales Probandspektrum“

Verifizierung in weiteren Kollektiven

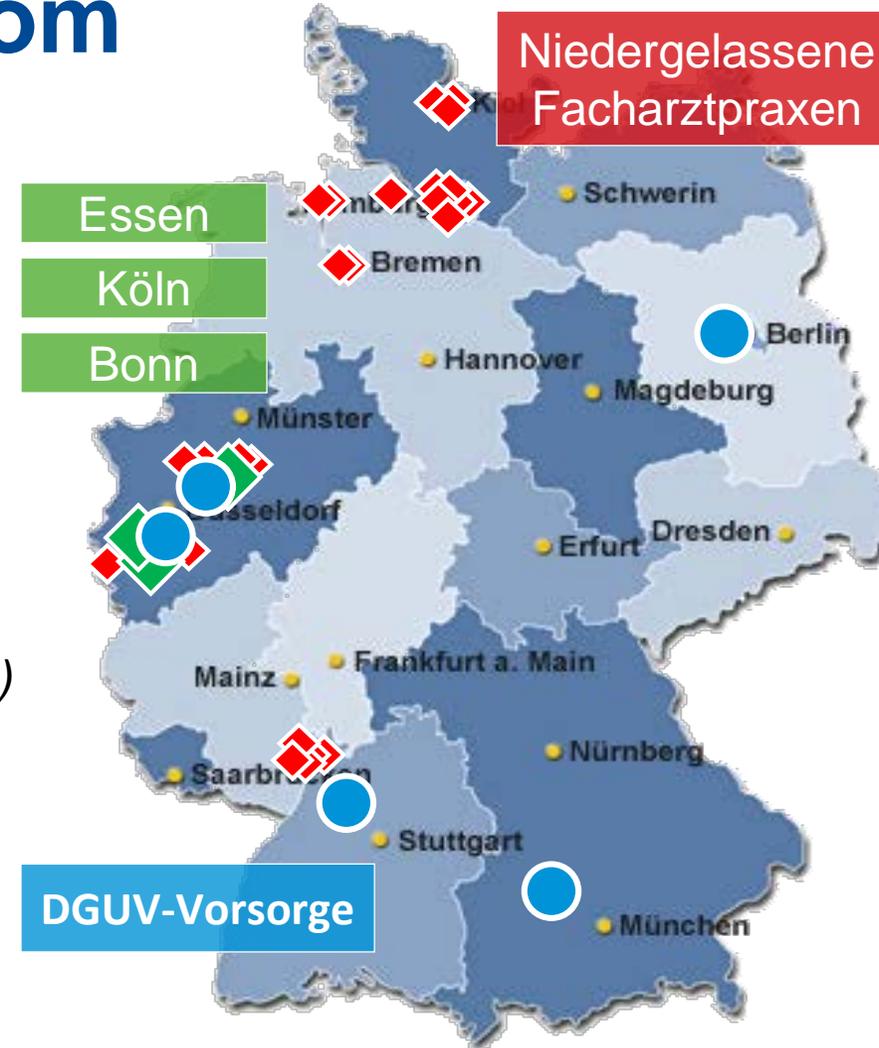
## „UROVal“



Prospektive Validierung geplant (z.B. in Risikokollektiven)

# Lungenkrebs / Mesotheliom

- Netzwerk von Kliniken und pneumologischen Facharztpraxen
- Durchführung aller Studientypen (**Identifizierung** → **Validierung**)
  - PURE-Lunge 1 & 2 (Phase 1 / 2)
  - MoMar-Studie (Phase 3)
  - LD-HRCT Vorsorgeangebot der DGUV (Phase 3)
- National wie international bestens vernetzt im Bereich der Früherkennung von Mesotheliomen



Greece



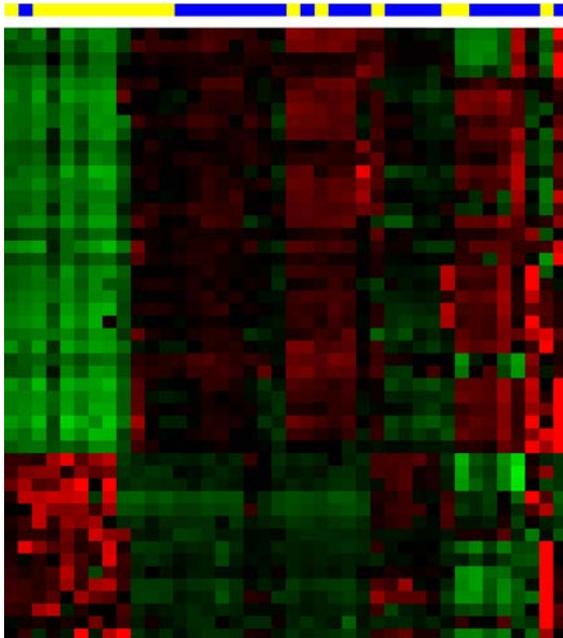
Mexico



Australia

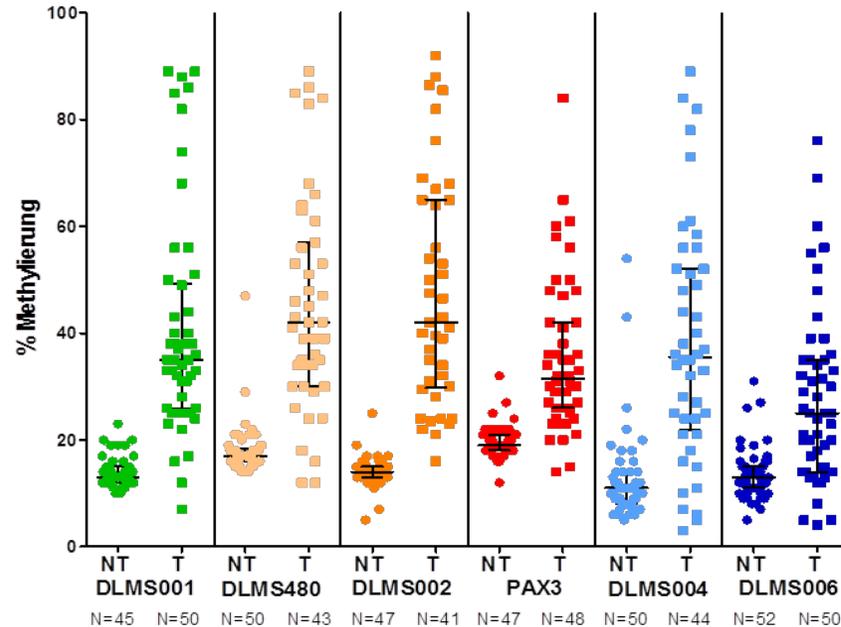
# Methylierungsmarker im Blut / Sputum

PURE – Lunge 1



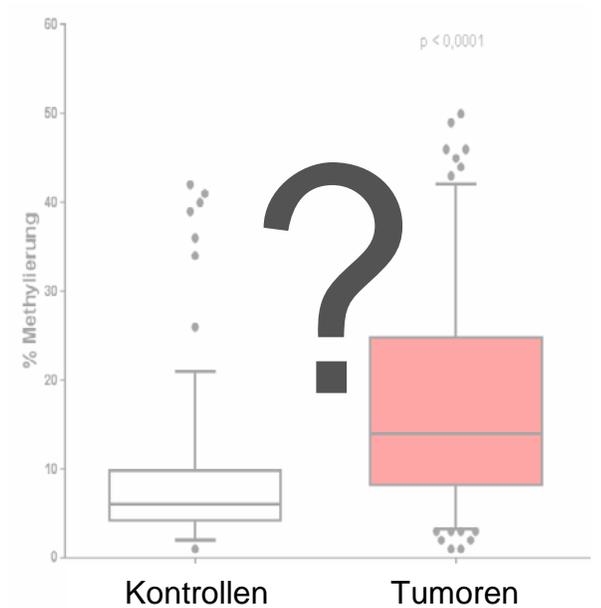
800 Marker-Kandidaten

PURE – Lunge 2



20 Kandidaten verifiziert

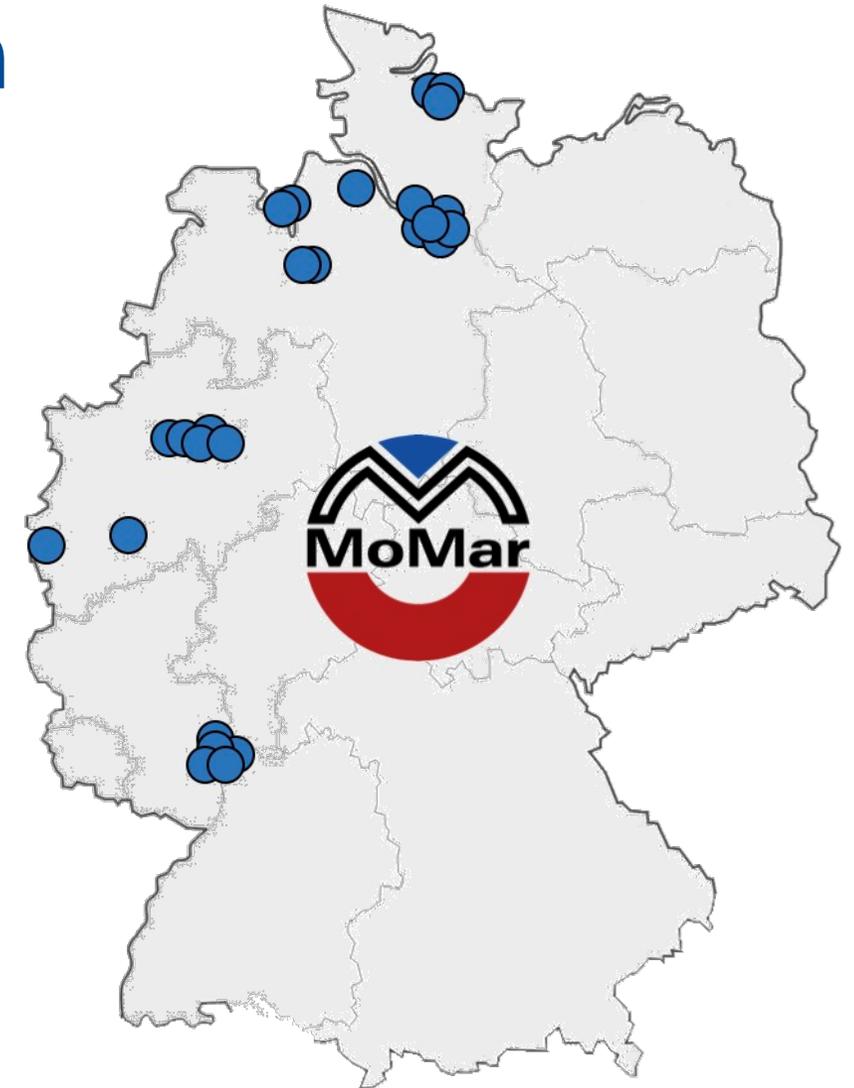
„Lunge 3“



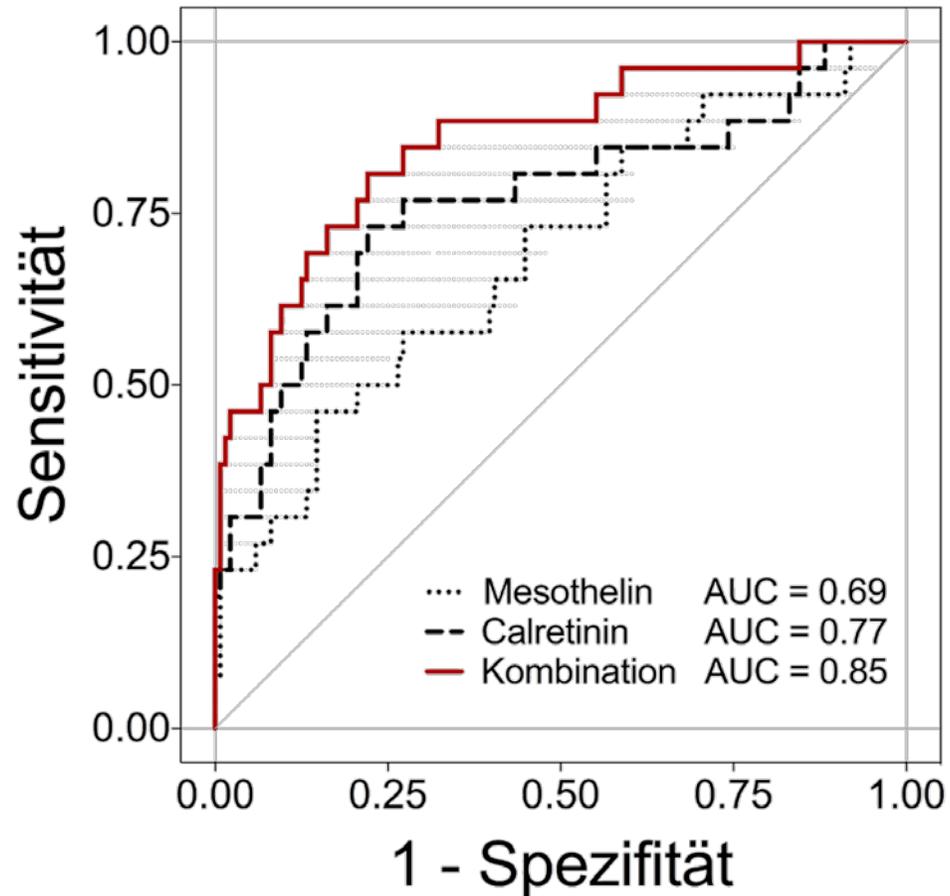
Validierung geplant

# Die MoMar-Studie – Mesotheliom

- **Prospektives Design**
- 26 Untersuchungszentren / 6 UV-Träger
- Ca. **2.800 Probanden** mit BK 4103
- Teilnahmerate: 86%
- Rekrutierung über 10 Jahre (jährliche Teilnahme)
- Ca. **13.000 Untersuchungen**
- Inzidente Fälle mit prädiagnostischen Proben: **34 Mesotheliome**
- Validierte Biomarker: **Calretinin & Mesothelin**



# Marker-Sensitivität und -Spezifität

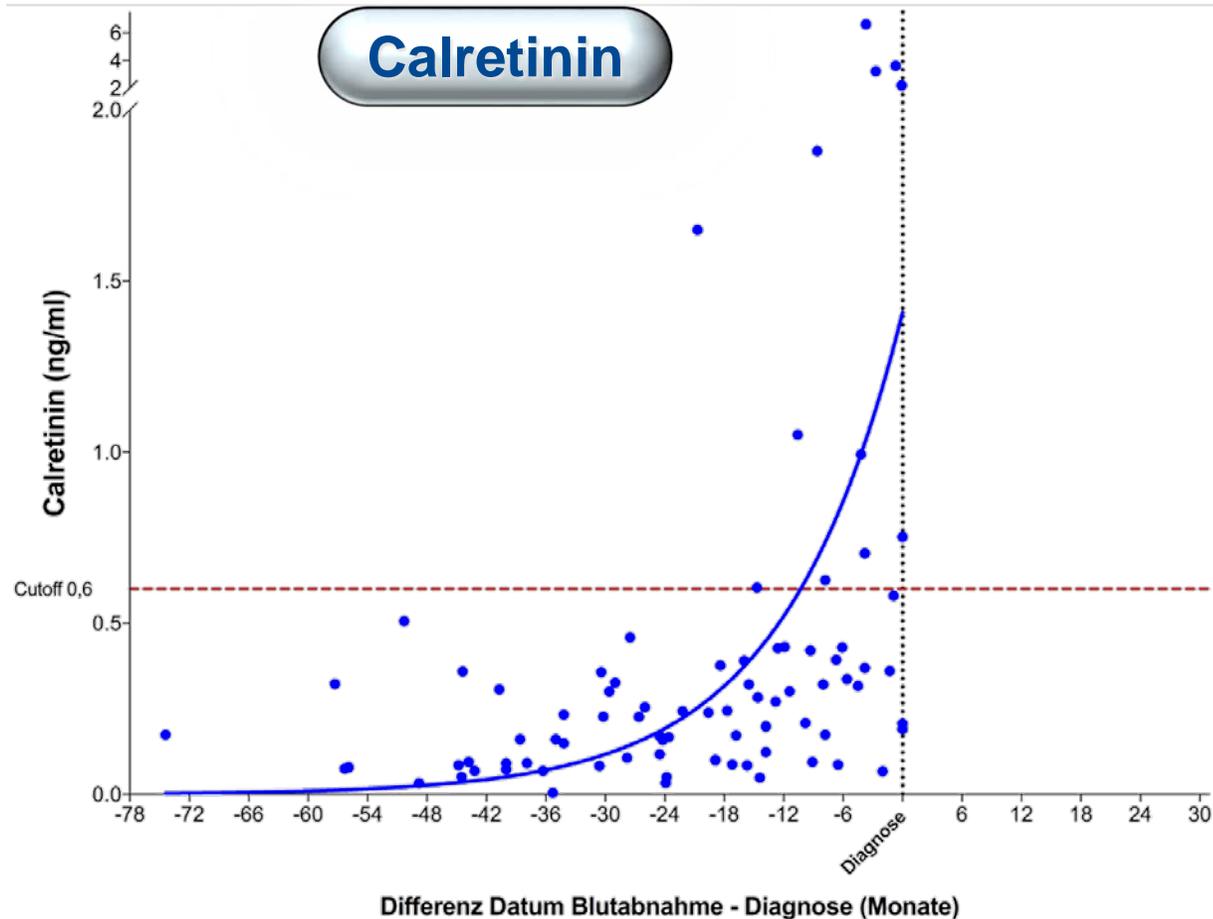


Bei 98% Spezifität werden folgende Sensitivitäten erreicht

- Mesothelin: 23%
- Calretinin: 31%
- **Kombination: 46%**

**Das Panel erkennt nahezu 50%  
der Mesotheliom-Fälle  
bei nur 2% Falsch-Positiven**

# Prädiagnostischer Gesamtverlauf



- Anstieg beider Biomarker **ab ca. 15 Monate vor klinischer Diagnose**
- Überschreitung des Cut-off **im Durchschnitt 9 Monate vor klinischer Diagnose**

**Mesotheliome werden bis zu 1 Jahr vorher erkannt**

# Mesotheliom – Status Quo

- Röntgen-Thorax und Computertomographie zur Früherkennung von Mesotheliomen **nicht geeignet**
- Untersuchungen im Rahmen von Nachbegutachtungen (BK 4103) erfolgen **bestenfalls alle 2 Jahre** (Intervall 2-10 Jahre)
- nachgehende Vorsorge der GVS (G1.2) erfolgt in der Regel **alle 3 Jahre**
- bei Lunge: Beim LD-HRCT-Angebot werden **jährliche** Intervalluntersuchungen angeboten

Mesotheliome größtenteils **Zufallsbefunde**, i. d. R. im **Spätstadium**

# Biomarker für Mesotheliom

Erstmals überhaupt **Früherkennung** von Mesotheliomen **möglich!**

- Mesotheliome werden bis zu **1 Jahr vorher** erkannt
  - **Verringerung** von Zufallsbefunden
  - **Vorverlegung** der Diagnose
  - Verbessertes Nachweis von **Frühstadien**
- **Marktreife Assays** stehen in Kürze zur Verfügung
- **Früherer Beginn** der Therapie und damit **bessere Therapieoptionen**

# Positiver Markerbefund – Was nun?

- Positiver Markerbefund ist **keine Diagnose!**
- Diagnostik erfolgt wie bisher: HRCT → Thorakoskopie mit Biopsie → Pathologie
- Goldstandard für Therapieentscheidung ist weiterhin pathologischer Befund

## Marker positiv / HRCT negativ – Was dann?

- Biomarker kann zeitnah **ohne zusätzliche Belastung** wiederholt werden (da nicht invasiv)
- Bei Bestätigung des positiven Befundes wird HRCT wiederholt
- Biomarker ermöglichen **engmaschigere Untersuchung** als bisher

# Perspektive / Weiteres Vorgehen

## ...im Bereich Mesotheliom

- Implementierung des Marker-Panels bei Versicherten mit anerkannter BK-4103 **mit Unfallversicherungsträgern** (→ Interdisziplinäre AG)
- Überprüfung der **DGUV-Empfehlungen** (G 1.2) / Thema für **Leitlinie Asbest?**
- Wissenschaftliche Begleitung des Einsatzes in der nachgehenden Vorsorge
- Identifikation weiterer Risikokollektive asbestexponierter Versicherter
- Erweiterung des Markerpanels

## ...im Bereich Harnblasenkrebs / Lungenkrebs

- Validierung neu identifizierter Marker in Risikokollektiven