

Für Sie gelesen

Einfluss verschiedener Asbest-Fasern auf das Mesotheliom-Risiko

Wong JYY, Rice C, Blair A, et al. Mesothelioma risk among those exposed to chrysotile asbestos only and mixtures that include amphibole: a case-control study in the USA, 1975–1980

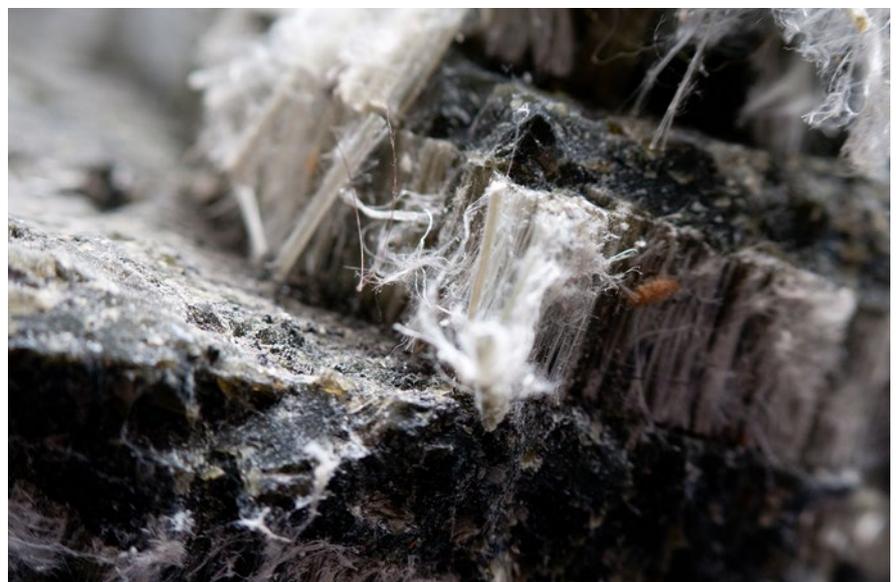
Occup Environ Med 2021; 78: 199–202. doi:10.1136/oemed-2020-106665, <http://oem.bmj.com/>

Der größte Risikofaktor für das Auftreten eines Mesothelioms ist eine Exposition gegenüber Asbest. Allein in den USA wurden zwischen 1999 und 2015 über 45.000 Mesotheliom-Todesfälle registriert. Asbest ist jedoch nicht gleich Asbest: Man unterscheidet grob zwischen Serpentin-asbest und Amphibolen. Ersterer zeichnet sich durch eine eher lockige, gekräuselte Form aus und beinhaltet die Chrysotil-Fasern. Sie machen weltweit etwa 95 % aller Asbestfasern aus. Die Amphibole sind im Gegensatz dazu eher nadelförmig. Zu dieser Gruppe

gehören Anthophyllit, Actinolith, Tremolith, Amosit und Krokydolith. In den USA wurde Amphibol-Asbest vorwiegend zwischen 1930 und 1970 im Schiffbau verwendet.

Wong JYY et al. haben anhand einer Fall-Kontroll-Studie, die bereits von 1975 bis 1980 in den USA durchgeführt wurde, den Einfluss einer Asbest-Exposition auf das Mesotheliom-Risiko untersucht. In der aktuellen Analyse wurde untersucht, wie hoch das Mesotheliom-Risiko durch ausschließliche Exposition gegenüber Chrysotil-Fasern ist. Darüber hinaus wurden Unterschiede im Risiko nach Exposition gegenüber einem Faser-Mix aus Chrysotil und mindestens einer Faserart der Amphibol-Gruppe und verschiedenen Faserlängen untersucht.

Insgesamt wurde eine Stichprobe von 580 Männern ausgewertet. Darunter waren 176 Mesotheliom-Fälle, die zwischen 1975 und 1980 diagnostiziert und unter anderem aus Krebsregistern identifiziert wurden. Als Kontrollgruppe wurden 404 Verstorbene aus Sterberegistern ausgewählt. Bei den zwischen 1982 und 1984 geführten Interviews mit den nächsten Verwandten wurde erfragt, ob die Studienteilnehmer jemals einer Asbest-Exposition ausgesetzt waren und ob sie in asbestrelevanten Tätigkeitsbereichen gearbeitet



Chrysotil-Fasern machen weltweit 95 % aller Asbestfasern aus.

hatten. Zudem wurden Daten zur Berufshistorie sowie demografische und medizinische Informationen erhoben.

Mittels einer Job-Expositions-Matrix (JEM) wurde für jede Tätigkeit die Expositionswahrscheinlichkeit gegenüber Asbest geschätzt. Jedem Teilnehmenden wurde auf Basis der erhobenen Daten und der JEM eine Asbest-Exposition zugewiesen. Die Exposition wurde in folgende Kategorien eingeteilt: „Exposition ausschließlich gegenüber Chrysotil“, „Exposition ausschließlich gegenüber Amphibol“ sowie insgesamt neun weitere Kategorien aus einem unterschiedlichen Mix von Chrysotil-Fasern und Amphibolen.

Grundsätzlich zeigten alle asbestexponierten Gruppen verglichen mit der nicht-exponierten Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Mesotheliom. Das höchste Risiko wies die Gruppe auf, die gegenüber einem komplexen Chrysotil- und Amphibol-Mix exponiert war (OR=12,8; 95%-KI 4,1–40,2). Ein vergleichbar hohes Odds Ratio wies die Gruppe der Exponierten gegenüber extra-langem Amosit und kurzem Chrysotil auf (OR=10,7; 95%-KI 5,7–19,9). Für Exponierte gegenüber ausschließlich kurzem und langem Chrysotil wurde ein ca. 4-fach erhöhtes Risiko beobachtet (OR=3,8; 95%-KI 1,3–11,2).

Die Aussagekraft der Studie wird dadurch limitiert, dass die Daten aus den sogenannten „Proxy-Interviews“ mit den nächsten Verwandten, gerade mit Hinblick auf berufliche Einwirkungen, ungenau sein können. Dieses zieht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine nicht-differentielle Fehlklassifikation der Exposition nach sich, die tendenziell zu einer Unterschätzung des Mesotheliom-Risikos führt. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass Interviews mit Ersatzpersonen bei Verstorbenen das einzige Mittel darstellen, um studienrelevante Informationen zu erheben. Jedoch verbessert der Einsatz einer expertengestützten JEM potentiell die Genauigkeit der Expositions-Klassifikation.

Die Studienergebnisse weisen eindrücklich darauf hin, dass auch Chrysotil, und insbesondere ein Mix aus Chrysotil/Amphibol zu einem erhöhten Mesotheliom-Risiko führen. Da Asbest bislang weltweit noch nicht verboten ist, können die vorliegenden Studienergebnisse dazu beitragen, ein weltweites Asbest-Verbot weiter voranzutreiben.

Der Autor:
Christoph Nöllenheidt
IPA

Extrazelluläre Vesikel als Biomarker für Pleuramesotheliome

Ahmadzada T, Kao S, Reid G, Clarke S, Grau GE, Hosseini-Beheshti E. **Extracellular vesicles as biomarkers in malignant pleural mesothelioma: A review.** *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020; 150: 102949 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102949

Bei dem malignen Mesotheliom handelt es sich in der Regel um einen Asbest-assoziierten Krebs der serösen Häute, der in der Regel erst in späten Stadien entdeckt wird. Um den Tumor frühzeitig zu entdecken und somit die Therapieoptionen zu verbessern, können nicht- oder minimal-invasive Biomarker eingesetzt werden, deren Nachweis in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie beispielsweise dem Blut erfolgt.

Neben Proteinen, DNA und RNA wurden inzwischen auch die Wertigkeit extrazellulärer Vesikel als Biomarker untersucht. Diese kleinen Partikel sind von einer Doppelmembran umhüllt sind und werden von den Körperzellen freigesetzt. Erstmals beschrieben wurden extrazelluläre Vesikel 1967. Vierzig Jahre später konnte gezeigt werden, dass sie der Zellkommunikation dienen, da sie RNA, DNA und Proteine zu anderen Zellen transportieren können.

In ihrem informativen Review beschäftigen sich Tamkin Ahmadzada et al. mit den extrazellulären Vesikeln insbesondere in Bezug auf das maligne Mesotheliom. Krebszellen können extrazelluläre Vesikel in erhöhten Mengen ausscheiden. Ihre Ladung aus RNA, DNA und Proteinen können darüber hinaus auch ein molekulares Abbild ihres neoplastischen Ursprungs darstellen. Neben allgemeinen Informationen über extrazelluläre Vesikel, wie beispielsweise die unterschiedlichen Subgruppen und die Biogenese, wird ein detaillierter Überblick über die bekannten Informationen und den aktuellen Stand der Forschung in Bezug zum malignen Mesotheliom gegeben.

Anzumerken ist dabei allerdings, dass die Anzahl der entsprechenden Primärliteratur noch recht übersichtlich ist. Ahmadzada et al. setzen sich auch überaus kritisch mit der Thematik auseinander, beispielsweise ist die Nomenklatur der extrazellulären Vesikel nicht einheitlich und kann dementsprechend zu Irritationen beim Vergleich der

unterschiedlichen Studien führen. Auch die angewendeten Methoden zur Isolation von extrazellulären Vesikeln sind nicht standardisiert, zumal die Übergänge zwischen den einzelnen Subgruppen fließend sind und es momentan noch keine hinreichend genauen Methoden zur Charakterisierung der einzelnen Subgruppen gibt.

Insgesamt handelt es sich bei den extrazellulären Vesikeln aber um vielversprechende Biomarker-Kandidaten, die sowohl zur (Früh-)erkennung als auch als prospektive und prädiktive Marker eingesetzt werden können. Insbesondere da es sich bei dem malignen Mesotheliom um einen heterogenen Tumor handelt und die extrazellulären Vesikel die molekularen Informationen ihres Ursprungs in sich tragen.

Der Autor:

Dr. Daniel Weber
IPA

Konsens bei der aktuellen Therapie des malignen Pleuramesothelioms

C. Aigner et al. Die aktuelle Therapie des asbestassozierten malignen Pleuramesothelioms – Ein Experten-Konsensuspapier. Pneumologie 2021; Online ahead of Print, doi: 10.1055/a-1404-1562

Basierend auf einer internen Auswertung der Unfallversicherungsträger erfolgt die Behandlung des malignen Mesothelioms in Deutschland sehr heterogen und nicht notwendigerweise nach Leitlinien-Empfehlungen. Dies wahrscheinlich auch deshalb, weil keine aktuellen deutschsprachigen Leitlinien existieren. Gleichzeitig hat es in den letzten Jahren deutliche Fortschritte bei verschiedenen Behandlungsansätzen von Mesotheliomen gegeben, so dass sich weitere Möglichkeiten – aber auch Unsicherheiten bei der Auswahl der richtigen Therapie – ergeben haben. Einen neuen Stellenwert erlangte die Therapiefrage schließlich durch die Ergebnisse der MoMar-Studie des IPA, in der erstmals gezeigt werden konnte, dass eine Früherkennung von Mesotheliomen – die meist erst diagnostiziert werden, wenn sie weit fortgeschritten sind – grundsätzlich möglich ist. Die Bestimmung von



Die MoMar-Studie des IPA konnte erstmals zeigen, dass eine Früherkennung von Mesotheliomen grundsätzlich möglich ist.

Biomarkern im Blut kann demnach zu einer Vorverlegung der Diagnose um bis zu 12 Monate führen, was wiederum die Optionen bei der Therapie erweitern kann.

Die DGUV hatte daher im November 2019 zu einem Fachgespräch mit den führenden deutschen Experten auf dem Gebiet der Mesotheliomtherapie nach Bochum eingeladen. Ein ausführlicher und aktualisierter Bericht über diese Veranstaltung wurde nun von Aigner et al. in Form eines Experten-Konsensuspapiers in der Fachzeitschrift Pneumologie veröffentlicht.

Als kurativ galt bislang nur der chirurgische Eingriff. Die radikale extrapleurale Pneumonektomie (EPP), bei der der gesamte betroffene Lungenflügel, einschließlich Zwerch-, Rippen- und Lungenfell sowie Herzbeutel, entfernt wird, kommt heutzutage nur noch selten zum Einsatz. Stattdessen bietet sich eine Pleurektomie-Dekortikation (P/D) oder erweiterte P/D (EPD) an, bei denen das Rippen- und Lungenfell (bei der EPD auch Zwerchfell und Herzbeutel) – nicht jedoch der Lungenflügel – komplett entfernt werden. Diese kann mit einer hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie (HITHOC) ergänzt werden. Bei der HITHOC wird nach dem Eingriff ein erwärmtes Chemotherapeutikum durch den operierten Brustkorb zirkuliert, um verbliebene Tumorzellen abzutöten. Operationen werden meist im multimodalen Kontext, also in adjuvanter oder neoadjuvanter Kombination mit Chemo- und/oder Strahlentherapie, durchgeführt. Auch bei der Strahlentherapie wurde jetzt erstmalig ein kurativer Ansatz beschrieben. Bei der systemischen Therapie ist sogar ein Paradigmenwechsel zu verzeichnen, der durch den Einsatz der Immuntherapie ausgelöst wurde. Die seit 2004 als Standard fungierende Erstlinientherapie bei nicht operablen Mesotheliomen, bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed, kann nun erstmals durch die auch beim sarkomatoiden Subtyp wirksame Kombination der Checkpointinhibitoren Nivolumab und Ipilimumab ersetzt werden. Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA erfolgte im Juni 2021. Trotz aller Fortschritte stellt die Mesotheliomtherapie eine enorme Herausforderung für alle Beteiligten dar und erfordert immer auch die Integration einer guten psychoonkologischen Versorgung.

Auch als Konsequenz des Experten-Konsenses hat die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der DGUV Qualitätsanforderungen für die Diagnostik und Therapie von Mesotheliomen erarbeitet. Zertifizierte Lungenkrebszentren, die diese zusätzlichen Anforderungen erfüllen, können sich ab sofort auch als sogenannte Mesotheliomeinheiten zertifizieren lassen und somit zu besseren Versorgungsstrukturen für Mesotheliomerkrankte beitragen.

Parallel soll mit dem Projekt „EVA-Mesothel“ Versicherten mit anerkannter BK-Nr. 4103 ein erweitertes Vorsorgeangebot zur Früherkennung mit Biomarkern gemacht werden. Durch die Kombination von Früherkennung und Mesotheliomeinheiten soll für alle Versicherten mit Mesotheliomverdacht die Möglichkeit geschaffen werden, im Rahmen von Mesotheliomsprechstunden die bestmögliche Beratung und modernste Diagnostik, Therapie und Nachsorge durch führende Expertinnen und Experten zu erhalten. Die wissenschaftliche Begleitung des Angebots erfolgt durch das IPA.

Der Autor:

Dr. Georg Johnen
IPA