

## Für Sie gelesen

### Inhalationsstudie zur Exposition gegenüber zink- und kupferhaltigen Schweißrauch

The effects of repeated exposure to zinc- and copper-containing welding fumes on healthy volunteers. Krabbe J, Beilmann V, Gerhards B, Markert A, Thomas K, Kraus T, Brand P. *J Occup Environ Med.* 2019; 61: 8-15

Zink- und kupferhaltiger Schweißrauch können Entzündungen begünstigen. Die Autoren untersuchten in einer experimentellen Inhalationsstudie, inwieweit Entzündungsparameter bei wiederholter Exposition anhalten. Dazu wurden 15 freiwillige, gesunde männliche Probanden unter experimentellen Bedingungen gegenüber zink- und kupferhaltigem Schweißrauch an vier aufeinanderfolgenden Tagen für eine Dauer von jeweils sechs Stunden exponiert. Das Schweißen wurde mit einem Metall-Inertgas (MIG) -Lötprozess durchgeführt. Dabei wurde ein niedrig legierter Kupferdraht und feuerverzinkter Stahl verwendet. Die mittlere Konzentration des Schweißrauchs betrug  $2,5 \text{ mg/m}^3$  mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 113 nm. Der Zink- und Kupferanteil des gesammelten Schweißrauchs wurde untersucht und enthielt 60 Prozent Zink und 19,6 Prozent Kupfer.

Körperliche Arbeit wurde durch ein Ergometer simuliert. Dabei wurden die Probanden für eine Stunde mit einer Leistung von 80 W belastet. Täglich wurden Blutproben unmittelbar vor und nach einer Exposition, sowie 24 Stunden nach Beginn der letzten Exposition genommen. Zusätzlich wurde nasales Sekret zu unterschiedlichen Zeitpunkten gesammelt.

Zur Überwachung des Gesundheitszustandes der Probanden wurde die Lungenfunktion vor und nach jeder Exposition bestimmt.

Die Probanden zeigten keine erhöhten Temperaturen oder andere Symptome, die auf die Entwicklung eines Metallrauchfiebers hindeuteten. Letzteres kann nach einer hohen inhalativen Metallrauchbelastung auftreten. Alle gemessenen Lungenfunktionswerte blieben während aller Zeitpunkte unverändert.

Die vorliegende Studie zeigte aber einen signifikanten Anstieg von systemischen Entzündungsmarkern im Blutserum. Dazu gehörten C-reaktives Protein (CRP), Serumamyloid-A (SAA) und Metalloprotein (MT). Die untersuchten Marker blieben bei allen folgenden Expositionen erhöht. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Personen, die chronisch gegenüber Schweißrauch, der Zink und Kupfer enthält, ausgesetzt sind. Eine Entzündung der oberen Atemwege konnte nicht nachgewiesen werden.

Die untersuchten Serummarker könnten für Personen mit Exposition und nachfolgender Entzündung verwendet werden, bei denen keine Symptome von Metallrauchfieber auftreten. Darüber hinaus können Personen mit chronischer Exposition gegenüber zink- und kupferhaltigen Schweißrauch durch zum Beispiel CRP-Spiegel im Rahmen der Sekundärprävention überwacht sowie der Erfolg von Sicherheitsmaßnahmen überprüft werden.

**Dr. Christian Monsé**  
IPA



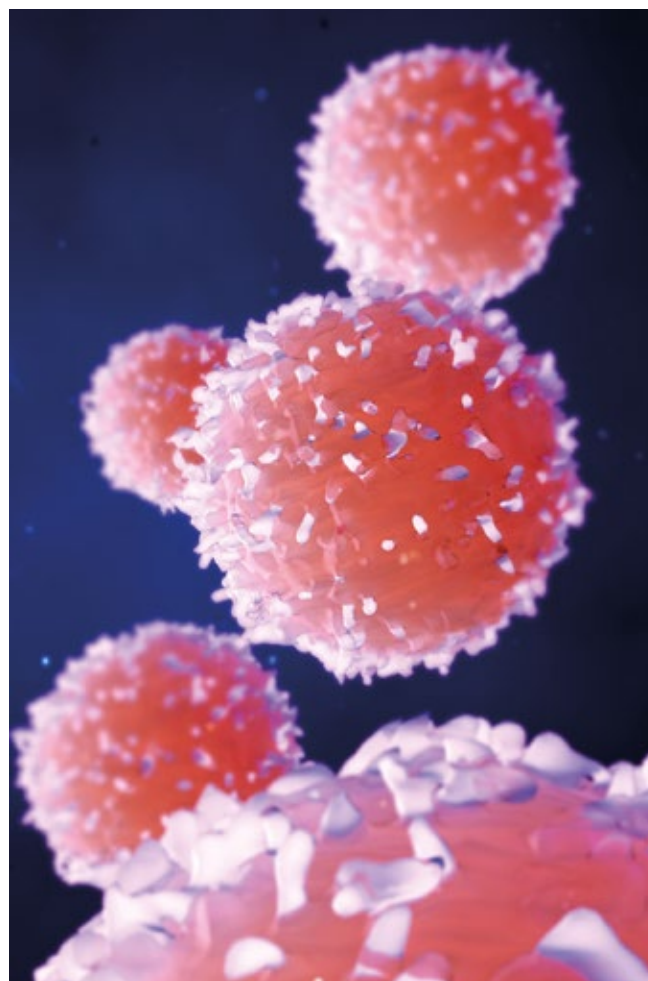
## Fallbericht: Immuntherapie beim malignen Mesotheliom

RG Jones, F Karthik, A Dugar, K Kanagarajan, K Desai, M Bhandari. Nivolumab immunotherapy in malignant mesothelioma: A case report highlighting a new opportunity for exceptional outcomes. *Am J Case Reports* 2018; 19: 783 – 789

Das Mesotheliom ist ein Asbest-assoziiertes Tumor der sich in der Regel im Rippen- oder Bauchfell manifestiert. Es wird meist erst nach einer langen Latenzzeit und in späten Stadien diagnostiziert. Auch heute sind, trotz des Asbestverbots in Deutschland 1993, noch immer Beschäftigte betroffen. In der letzten Ausgabe des IPA-Journals berichteten wir über die verbesserte Früherkennung des Mesothelioms durch eine Kombination von Biomarkern aus der MoMar-Studie (► IPA-Journal 03/2018). In Abhängigkeit von der Therapie liegt die mittlere Überlebenszeit für diesen aggressiven Krebs derzeit zwischen neun und 13 Monaten. Der hier vorgestellte Fallbericht beschreibt eine neue Immuntherapie beim Mesotheliom und deren mögliche Erfolgsaussichten.

Seit einigen Jahren gilt die Immuntherapie mittels der sogenannten Checkpoint-Inhibitoren CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) und PD-L1 (Programmed cell death 1 ligand 1) als ein vielversprechender Ansatz in der Bekämpfung von Krebs. Ziel einer solchen Therapie ist die Reaktivierung der vom Krebs gebremsten T-Zellen des körpereigenen Immunsystems, damit diese die Krebszellen wieder bekämpfen können. Für die Entwicklung dieses Wirkungsprinzips haben James P. Allison und Tasuku Honjo im Jahr 2018 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhalten. Aktuell ist die Immuntherapie allerdings nur für wenige Krebsarten zugelassen, beispielsweise zur Behandlung von Melanomen.

In dem Fallbericht wurde eine erfolgreiche Anwendung der Immuntherapie bei einem Menschen mit einem malignen Mesotheliom beschrieben. Jones et al. stellen einen 68-jährigen Mann vor, dessen Gesundheitsstatus sich nach der Entfernung eines Lungenflügels und der aktuellen Standardtherapie gegen Mesotheliome bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed weiterhin verschlechterte. Die Ärzte entschieden sich daher für eine Behandlung mit dem PD-L1 Checkpoint-Inhibitor Nivolumab. Fünf Wochen nach Behandlungsbeginn führte die Therapie bereits zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten. Neun Monate nach der Behandlung konnte der Tumor weder mittels CT (Computertomographie) noch PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-



Scans nachgewiesen werden und auch 36 Monate nach der Diagnose zeigte sich bei dem Mann weiterhin eine Verbesserung des Allgemeinzustands.

Neben diesem vielversprechenden Fallbericht laufen zurzeit mehrere Versuche zur Immuntherapie beim malignen Mesotheliom, die mit Sicherheit wertvolle Erkenntnisse liefern werden. Generell gibt es aber auch bei der Immuntherapie noch offene Fragen. Beispielsweise ist bisher noch ungeklärt, warum bei manchen Patienten – wie in dem vorgestellten Fall – eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Immuntherapie eintritt, während die Behandlung bei anderen Patienten überhaupt keine Wirkung zeigt. Auch können bei der Immuntherapie zum Teil drastische Nebenwirkungen wie beispielsweise schwere Autoimmunreaktionen auftreten. Trotzdem zeigen die bisherigen Ergebnisse aber, dass die Immuntherapie ein wichtiges Werkzeug für die Bekämpfung von Krebs und damit gegebenenfalls auch für das maligne Mesotheliom sein kann.

**Dr. Daniel Weber**  
IPA

# Für Sie gelesen

## Biomarker für Harnblasenkrebs aus Sicht erkrankter Personen

Tan WS, Teo CH, Chan D, Heinrich M, Feber A, Sarpong R, Allan J, Williams N, Brew-Graves C, Ng CJ, Kelly JD; and on behalf of DETECT II trial collaborators. Mixed-methods approach to exploring patients' perspectives on the acceptability of a urinary biomarker test in replacing cystoscopy for bladder cancer surveillance; BJU Int. 2019. DOI: 10.1111/bju.14690 [Epub ahead of print]

Welche Anforderungen sollte ein Biomarker zur Diagnose von Harnblasenkrebs aus Sicht erkrankter Personen erfüllen? Dieser durchaus wichtigen Frage gingen die Autoren um Tan et al. in einer multizentrischen Studie nach. Ausgewertet wurden die Antworten von 370 Patientinnen und Patienten in 52 britischen Kliniken, die an einem histologisch bestätigten nicht-muskelinvasiven Blasenkrebs erkrankt waren. Die erkrankten Personen wurden dabei im Rahmen der Rezidivnachsorge in mindestens sechsmonatigen Zyklen mittels Zystoskopie nachuntersucht und parallel interviewt. Befragt wurden sie zu ihren subjektiv empfundenen Beschwerden bei der Durchführung der Zystoskopie, zu ihrer Einschätzung zu generellen Vor- und Nachteilen von Biomarkern sowie ihren individuellen Wünschen und Anforderungen an potenzielle Marker.

Die Ergebnisse zeigten zunächst, dass bei ca. 50 bis 70 Prozent der Erkrankten Zystoskopie-assoziierte adverse Effekte auftraten, unter anderem Hämaturie (Blut im Urin) und Dysurie (erschwerter und zum Teil schmerzhafter Blasenentleerung). Bei einem geringeren, aber immer noch relativ hohen Prozentsatz an Probanden von ungefähr 25 Prozent mussten aufgrund eines in Folge der Zystoskopie aufgetretenen Verdachts auf Harnwegsinfektion Antibiotika verabreicht werden. Erkrankte, bei denen Komplikationen aufgrund der Zystoskopie auftraten, favorisierten dennoch nicht den Einsatz eines Biomarkers per se sondern nur, wenn dieser mit einer ausreichend hohen Sensitivität von mehr als 90 Prozent verbunden war und damit ähnlich der Sensitivität einer Zystoskopie. Rund 20 Prozent der Patientinnen und Patienten empfanden es als zusätzlich positiv, dass mit der Zystoskopie eine visuelle Darstellung und Dokumentation des Inneren der Harnblase möglich ist, über die man sich bereits unmittelbar während beziehungsweise kurz nach der Untersuchung direkt mit dem Arzt austauschen kann.

Die Studie weist bei näherer Betrachtung Schwächen auf. Der wohl wichtigste Aspekt betrifft die Wahl des untersuchten

Kollektivs: Erkrankte, die bereits in ihrer Vergangenheit an einem nicht muskulinvasiven Blasenkrebs erkrankt waren und zugleich einem engen Überwachungszyklus ( $\leq 6$  Monatszystoskopen) unterliegen. Aus berechtigter Besorgnis aufgrund der hohen Rezidivrate wieder an Krebs zu erkranken, hat dieser Personenkreis selbstverständlich ein vitales Interesse, im Rahmen der Nachsorge „keinen Tumor zu verpassen, selbst wenn die eine oder andere Zystoskopie zu viel durchgeführt wird“ (=hohe Sensitivität). Insofern war das Ergebnis der Studie nicht weiter überraschend.

Weitere Schwächen betreffen die Darstellung der Ergebnisse. Hier bleibt unklar, inwiefern weitere relevante Aspekte zur Geeignetheit von Biomarkern berücksichtigt wurden, unter anderem zu den Anforderungen an deren Spezifität im Vergleich zur Zystoskopie. Insbesondere fehlt ein Abgleich zwischen dem insgesamt entnommenen „verdächtigen“ Probenmaterial mit der abschließenden pathologischen Befundung. Damit können auch keine Aussagen zur Spezifität der Zystoskopie getroffen. Auch bleibt unklar, ob – und wenn ja wie – der Aspekt der Spezifität überhaupt im Fragebogen berücksichtigt wurde. So wechseln die Autoren im Manuskript zum Teil die Begrifflichkeiten wie „Sensitivität“ und „Genauigkeit“ beziehungsweise wählen Umschreibungen wie „die Patienten legten Wert auf einen akkuraten Nachweis“. Letzteres würde wissenschaftlich-fachlich eher dem Wunsch der Patienten nach einem ausreichend spezifischen anstelle eines ausreichend sensitiven Tests entsprechen. Schließlich wurde der Fragebogen auch geprägt durch Freifelder beziehungsweise Freiangaben, die eine abschließende quantitative Auswertung der Ergebnisse deutlich erschwerten.

Zusammengefasst zeigt die Studie das Dilemma einer fehlenden Standardisierung von fragebogen-basierten Interviews zum Einsatz von Biomarkern in der Krebsdiagnostik hinsichtlich der Wünsche der Bevölkerung oder ausgewählter Probandengruppen. Im Vorfeld solcher Untersuchungen ist immer eine entsprechende Vorabinformation an die Teilnehmer hinsichtlich der wichtigsten Beurteilungskriterien von Biomarkern notwendig. Dazu zählen in probandengerechter Sprache vor allem die Definitionen von „Sensitivität“ und „Spezifität“ und darauf aufgebaute Fragen, zu denen alternative, aber fest vorgegebene Antwortmöglichkeiten existieren sollten. Freitextfelder sollten vermieden werden. Die Studie von Tan und Mitarbeitern stellt daher zwar ein „interessantes Einzelergebnis“ dar, welches sich aufgrund studienspezifischer Mängel jedoch keinesfalls verallgemeinern lässt.

Dr. Heiko Kählerlein  
IPA