



Nicht-invasive Diagnostik von beruflich-bedingtem Harnblasenkrebs

Nachweis von Proteinmarkern im Urin mittels Schnelltest



Kerstin Lang, Sabine Plöttner,
Thomas Brüning, Heiko U. Käfferlein

Derzeit gibt es in Deutschland jährlich ca. 30.000 Neuerkrankungen an Harnblasenkrebs, von denen ein Teil auch ursächlich auf eine Exposition gegenüber ausgewählten Gefahrstoffen am Arbeitsplatz zurückgeführt wird. Entsprechend unterliegen Beschäftigte der arbeitsmedizinischen Vorsorge, wenn sie beruflichen Umgang mit Gefahrstoffen haben, die Harnblasenkrebs verursachen können. Diese würden in besonderem Maße von einem einfachen und nicht-invasiven Schnelltest im Urin zum Nachweis von Harnblasenkrebs profitieren.

Von den jährlich derzeit etwa 30.000 Neuerkrankungen an Harnblasenkrebs in Deutschland sind zu zwei Dritteln Männer betroffen. Rauchen ist bekanntermaßen hauptsächlich für das Auftreten dieser Erkrankung (RKI 2019). Aber auch eine Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz kann (mit)ursächlich für Harnblasenkrebs sein. Von den derzeit mehr als 150 bekannten krebserzeugenden

beziehungsweise krebsverdächtigen Gefahrstoffen können einige nachweislich Harnblasenkrebs hervorrufen. 2019 gab es rund 2.100 Verdachtsanzeigen von Harnblasenkrebs nach Exposition gegenüber aromatischen Aminen (BK 1301) oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (BK 1321), von denen knapp 8 % als Berufskrankheit anerkannt wurden (DGUV 2020).

Geringe Sterblichkeit, aber hohes Rezidivrisiko

Wie für viele Krebserkrankungen gilt auch für den Harnblasenkrebs: Bei frühzeitiger Diagnose ist er gut behandelbar. Für den Harnblasenkrebs trifft dies in besonderem Maße zu. So sind ca. 75 % aller Harnblasenkrebsereignisse aufgrund ihres zunächst oberflächlichen, das heißt nicht invasiven und nicht metastasierenden Auftretens gut therapierbar. Entsprechend liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei Harnblasenkrebs mit ca. 80 % im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen verhältnismäßig hoch. Gleichzeitig besitzt Harnblasenkrebs jedoch auch ein hohes Rezidivrisiko, sodass sich einmal erkrankte Personen engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen unterziehen müssen. Der derzeitige Einsatz der invasiven Zystoskopie (Blasenspiegelung) zur (Rezidiv)Diagnostik in Kombination mit 6- bis 24-monatigen Intervalluntersuchungen im Rahmen der Nachsorge ist dabei für Versicherte nicht nur äußerst unangenehm, sondern macht Harnblasenkrebs zusätzlich auch noch zur kostenintensivsten aller Krebserkrankungen bei der Nachsorge.

All das prädestiniert den Harnblasenkrebs für den Einsatz von nicht-invasiven diagnostischen Verfahren mittels Biomarkern im einfach und schnell zu gewinnenden Urin. Im besonderen Interesse der Forschung und Entwicklung stehen dabei „Point-Of-Care“-Verfahren. Dabei handelt es sich um diagnostische Untersuchungen, die unmittelbar in der Arztpraxis oder im Krankenhaus durchgeführt werden können ohne zusätzliche Laboruntersuchung. Innerhalb dieser Verfahren sind wiederum – aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit – Streifen- und Schnelltests von enormer Bedeutung, wie sie zum Beispiel als „Stick-Tests“ zum Nachweis des Urinstatus oder in Form von „Lateral-Flow-Tests“ als Schwangerschaftstests oder aktuell in der COVID-19 Pandemie als „Corona-Antigen-Schnelltests“ eingesetzt werden.

Schnelltests sinnvoll für das „Screening“

Ein Schnelltest für Harnblasenkrebs kann selbstverständlich eine Zystoskopie nicht völlig ersetzen. Ergibt der Schnelltest den Verdacht auf ein Krebsgeschehen ist zur diagnostischen Abklärung immer noch ein bildgebendes Verfahren wie die Zystoskopie notwendig. Nur so kann der Tumor lokalisiert beziehungsweise Gewebe für pathologisch-anatomische Untersuchungen gewonnen oder der Tumor entfernt werden. Ein Schnelltest kann jedoch

Kurz gefasst

Harnblasenkrebs kann infolge einer beruflichen Exposition gegenüber Gefahrstoffen entstehen. Frühzeitig erkannt ist Harnblasenkrebs gut behandelbar, er hat jedoch ein hohes Rezidivrisiko.

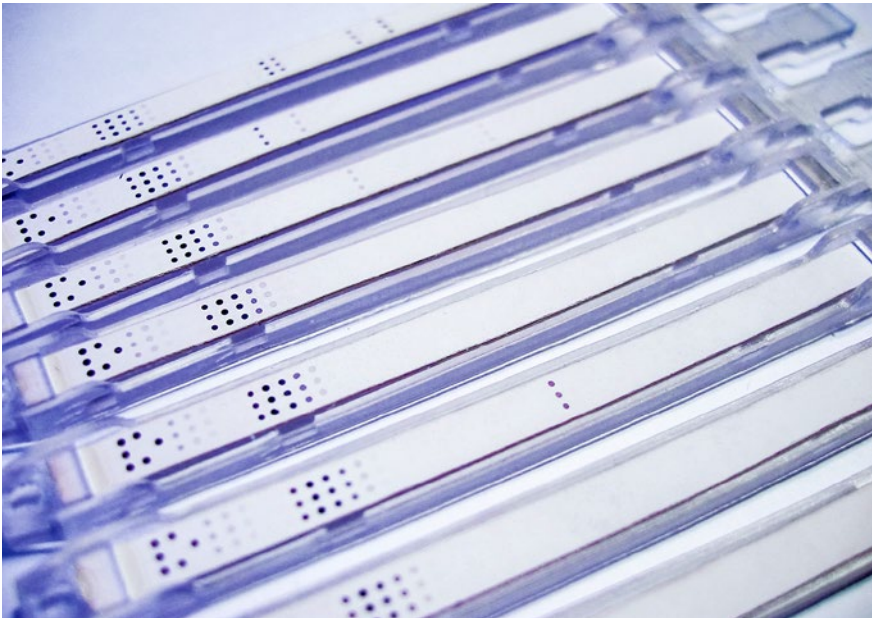
Versicherte können bei der Vor- und Nachsorge von nicht-invasiven Schnelltests profitieren.

Das Bundeswirtschaftsministerium fördert ein Kooperationsprojekt zwischen der SCIENION GmbH und dem IPA zur Weiterentwicklung von Schnelltests.

bei ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität im Sinne einer Prä-Diagnostik zum Screening von Hochrisikogruppen eingesetzt werden, unter anderem um die Zystoskopie zielgerichteter einsetzen zu können. Mit einer Zystoskopie einhergehende Neben- und Nachwirkungen wie Schmerzen, Blutungen, Infektionen, etc. könnten so minimiert werden und damit letztendlich auch die Teilnahmebereitschaft bei der regelmäßigen, engmaschigen Nachsorge deutlich erhöhen. Optimal wäre, wenn es gelingt, einen derartigen Test zu automatisieren und – anstelle eines Einzelmarkers – zusätzlich weitere Marker in eine quantitative und damit verlässlichere Analyse einzuschließen (Multiplexing).

Bundeswirtschaftsministerium fördert Kooperationsprojekt am IPA

Die Entwicklung genau eines solchen automatisierten Multiplex-Lateral-Flow-Assays für die Harnblasendiagnostik am IPA fördert jetzt für drei Jahre das Bundeswirtschaftsministerium über sein Förderprogramm „Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand“. Dazu hat sich das IPA mit der Berliner SCIENION GmbH zusammengeschlossen, einem deutschen Tochterunternehmen des schwedisch/US-amerikanischen Bioprinting-Spezialisten Cellink AG. Gewürdigt werden damit vor allem die wissenschaftlichen Grundlagenarbeiten des IPA im Bereich der Identifizierung von neuen geeigneten Protein-Biomarkern für Harnblasenkrebs im Urin (Lang et al. 2019, 2017) sowie die innovativen und patentierten Technologien der SCIENION GmbH im Bereich der Präzisionsdosierung von Biomolekülen.



Der Lateral-Flow-Test kann zukünftig die Diagnostik von Harnblasenkrebs unterstützen.

Versicherte profitieren vom Schnelltest

Von einem derartigen Test können in Zukunft auch Versicherte in ausgewählten Risikoberufen und damit die Unfallversicherungsträger im Rahmen der Individualprävention (Sekundärprävention) profitieren. So unterliegen insbesondere Beschäftigte mit Exposition gegenüber aromatischen Nitroverbindungen und aromatischen Aminen der arbeitsmedizinischen Vorsorge. Bisher wird im Rahmen der Vorsorge vielfach ein Urinstatus (u. a. Mehrfachteststreifen) zum Nachweis von Blut im Urin durchgeführt. Bei einer Makrohämaturie, bei der das Blut mit dem bloßen Auge im Urin sichtbar ist, wird im Anschluss ohnehin eine invasive Zystoskopie zur weiteren Abklärung durchgeführt. Jedoch ist das weitere Vorgehen in Fällen von Mikrohämaturie, wenn das Blut im Urin mit bloßem Auge nicht sichtbar ist, eher unklar. Dies

ist insbesondere dann der Fall, wenn weitere Anzeichen für eine Erkrankung fehlen. Hier setzt die Forschung des IPA im Bereich der nicht-invasiven Diagnostik von Harnblasenkrebs mittels Biomarkern an. So könnten gerade Versicherte, die aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit mit aromatischen Nitro- und Aminoverbindungen ein höheres Risiko haben, an Harnblasenkrebs zu erkranken, von einem einfachen, sensitiven und spezifischen Schnelltest und damit einer optimierten arbeitsmedizinischen Vorsorge profitieren.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Heiko U. Käfferlein,
PD Dr. Kerstin Lang, Dr. Sabine Plöttner
IPA

Literatur

DGUV. DGUV-Statistiken für die Praxis 2019. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V., Berlin 2020 (<http://www.dguv.de/publikationen>, Webcode: p021566).

RKI. Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe. Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Robert Koch-Institut, Berlin 2019.

Lang K, Kahveci S, Bonberg N, Wichert K, Behrens T, Hovanec J, Roghmann F, Noldus J, Tam YC, Tannapfel A, Käfferlein HU, Brüning T. TGFBI Protein Is Increased in the Urine of Patients with High-Grade Urothelial Carcinomas, and Promotes Cell Proliferation and Migration. *Int Mol Sci* 2019; 20: 4483.

Lang K, Bonberg N, Robens S, Behrens T, Hovanec J, Deix T, Braun K, Roghmann F, Noldus J, Harth V, Jöckel KH, Erbel R, Tam YC, Tannapfel A, Käfferlein HU, Brüning T. Soluble chemokine (C-X-C motif) ligand 16 (CXCL16) in urine as a novel biomarker candidate to identify high grade and muscle invasive urothelial carcinomas. *Oncotarget* 2017; 8: 104946.