



Potenziale der
Liquid Biopsy
am Beispiel der Onkologie



TUMOR-
PROFILING MIT
NUR EINER
BLUTPROBE

PERSONALISIERTE BEHANDLUNGS- MÖGLICHKEITEN MIT LIQUID BIOPSY

Die **zertifizierte** Liquid-Biopsy-Lösung bietet eine NGS-Analyse für alle Patienten mit soliden Tumoren. Die **minimalinvasive** Diagnostik kann als **Alternative** oder **komplementär** zur **Gewebeprobe** eingesetzt werden und die **Therapiefindung unterstützen**.¹⁻³



www.foundationmedicine.de

CDx: companion diagnostic.

1. FoundationOne® Liquid CDx Technical Specifications, 2020. Abrufbar unter: www.foundationmedicine.qarad.eifu.online/foundationmedicine/de/foundationmedicine?keycode=190070862 (Zugriff: Juni 2022). **2.** Woodhouse R et al. PLoS ONE 2020; 15(9): e0237802. **3.** FoundationOne® Liquid CDx FDA Approval, 2020. Abrufbar unter: <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/445cf9e-6cbb-488b-84ad-5f133612b721> (Zugriff: Juni 2022).

© 2018 Foundation Medicine, Inc. Foundation Medicine® und FoundationOne® Liquid CDx sind eingetragene Warenzeichen. Roche ist der lizenzierte Anbieter von Foundation Medicine®-Produkten außerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika.

➤ Grußwort



Dr. Claudia Ivascu
Innovation Lead
Health System and Governmental
Affairs
Roche Pharma AG
Sprecherin Task Force Liquid
Biopsy

© MfKnickriem



Michael Kahnert
Justiziar/Corporate Counsel
BIO Deutschland e. V.

© Caroline Pitzke

Als im Jahre 1948 die französischen Forscher P. Mandel und P. Metais als Erste ihre Entdeckungen zu freien Nucleinsäuren im Blutplasma veröffentlichten, war die Vorstellung, dass diese Entdeckung die Diagnostik von Krebs revolutionieren würde, ungefähr so kühn wie heute diejenige des digitalen Zwillinges unseres Körpers als biologische Systemdatei auf den Servern von GoogleCloud. Aber aus guten Visionen wurden in der Medizin unter enormen Anstrengungen im Laufe der Zeit Produkte, die uns heute helfen, Krankheiten besser zu verstehen und heilend zu behandeln.

Die Verfügbarkeit einer minimalinvasiven, einfachen Patientenuntersuchung, die Informationen über den Tumor und dessen Behandlung, liefern kann, wäre ein sehr wertvolles klinisches Instrument. Die Liquid Biopsy (engl. für Flüssigbiopsie) erfüllt diese Bedingungen. Von Tumorzellen werden verschiedene zelluläre Bestandteile in das Blut abgegeben und enthalten Veränderungen, die das Tumorgewebe widerspiegeln, aus dem sie stammen.

Während eine Biopsie von Tumorgewebe oft invasiv und kostspielig ist, dient die Flüssigbiopsie als einfache, nicht-invasive Alternative zur seriellen Abfrage der Tumor(mutation)landschaft und kann für eine Vielzahl klinischer Fragestellungen genutzt werden. Eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Analyten sowie der Datenauswertung rückten die Liquid Biopsy immer stärker in den diagnostisch-klinischen Fokus.

Die **Taskforce** Liquid Biopsy des BIO Deutschland e. V. beschäftigt sich seit über zwei Jahren mit Fragen rund um die Liquid Biopsy in der deutschen Versorgungslandschaft. Von Zulassungsfragen über Kostenerstattung, klinische Anwendung bis hin zur Anwendung künstlicher Intelligenz auf Liquid-Biopsy-Daten werden aktuelle Themen in der Expertengruppe diskutiert. Darüber hinaus wurden und werden externe Ansprechpartner zum Thema eingebunden: zuletzt in einem großen Forum im September 2021. Dabei hat die Gruppe vor allem ein Ziel: die Liquid Biopsy als schonendes und hochinformatives diagnostisches Instrument fest in der klinischen Versorgung in Deutschland zu verankern.

Mit einem Blick in die innovationsaffinen USA und zu BloodPac, einer US-amerikanischen Initiative, die sich ebenso der Verbesserung der klinischen Nutzung der Liquid Biopsy widmet, wird deutlich, dass ein politischer Anstoß viel bewirken kann. Gestartet ist das BloodPac Consortium als Reaktion auf den vom Weißen Haus ausgerufenen

Cancer Moonshot. Dieser sollte die Entwicklung, Validierung sowie den klinischen Einsatz von Flüssigbiopsie-Tests beschleunigen, damit schnelle und sichere Entscheidungen für die Versorgung von Krebspatienten erfolgen können. Heute umfasst das Netzwerk mehr als 50 Mitglieder, erarbeitet Standards und *best practice*-Empfehlungen, hat eine Datenbank für den Austausch von Daten aufgebaut und koordiniert Forschungsarbeiten durch ihre Mitglieder. Mit der Nationalen Dekade gegen Krebs hat sich Deutschland und mit dem *Europe's Beating Cancer Plan* auch Europa ähnlichen Zielen verschrieben. Unter diesen Initiativen wurde bereits einiges angestoßen. Bis die Liquid Biopsy in der klinischen Routine angekommen ist und ihr volles Potential entfaltet, bedarf es in Deutschland und Europa noch weiterer Schritte.

Das aktuelle **Fokusheft** gibt einen Überblick über Liquid Biopsy und deren fortschreitende Entwicklung und Verbreitung in der deutschen Forschungs- und Versorgungslandschaft. Es spannt den Bogen über die in den nächsten Jahren zu erwartenden Einsatzbereiche der Liquid Biopsy, ihrer aktuellen klinischen Verfügbarkeit und gibt eine informative Landkarte der Unternehmen und Cluster, die sich auf unterschiedliche Art und Weise dieser neuen Diagnostik und ihrer Möglichkeiten verschrieben haben.

Das Heft richtet sich vor allem an Expertinnen und Experten im Gesundheitswesen und politische Entscheidungsträger. Für interessierte Laien wurde die Broschüre mit einem ausführlichen Glossar ergänzt.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß mit dieser hochaktuellen Lektüre.

Herzlichst Ihre

Dr. Claudia Ivascu

Michael Kahnert

Sponsoren

Herausgeber:

BIO DEUTSCHLAND

In Kooperation mit den BioRegionen in Deutschland:



Mit freundlicher Unterstützung von:



Inhalt

Technologien & Potenziale

Diagnostik der Tumorerkrankungen in der Klinik: Welches Potenzial bietet die Liquid Biopsy?	6
Zirkulierende Tumor-DNA als Biomarker in der Liquid Biopsy	10
Zirkulierende Tumorzellen für ein tieferes Verständnis in der Onkologie und eine präzisere Krebsdiagnostik	14
Gastbeitrag Medizinisch Genetisches Zentrum (MGZ) Die Liquid Biopsy im Fokus des MGZ	17
Liquid Biopsy kann mehr sein als die Analyse von ctDNA und CTC	18
Gastbeitrag Hummingbird Diagnostics miRisk: eine microRNA-Signatur zur Vorhersage des Nutzens von Immuntherapien bei Lungenkrebs	21

Daten & Standards

Data Science für die Entdeckung und Auswertung komplexer Biomarkerprofile in der Onkologie	22
Qualitätssicherung von Untersuchungen mittels Liquid Profiling im Bereich der Onkologie	25
Gastbeitrag Indivumed Group Wie Flüssigbiopsien die personalisierte Onkologie vorantreiben	28

Regulatorische Fragestellungen

Zulassung unter IVDR	29
Wege in die Erstattung in Deutschland	30

Internationale Initiativen

European Liquid Biopsy Society (ELBS)	32
Liquid Biopsy-Initiative in den USA (BLOODPAC)	33

Aus den BioRegionen

Liquid Biopsy – Landschaft in Deutschland	34
---	----

Unternehmensverzeichnis

Profile der deutschen Cluster	36
Gastbeitrag BioRN Mit Präzisionsmedizin dem Krebs auf der Spur: Thinktank in Heidelberg mit weltweitem Ruf	38
Kurzprofile von Unternehmen	39
Kurzprofile von Wissenschaftseinrichtungen	44
Glossar	48
Danksagung & Impressum	50

Diagnostik der Tumorerkrankungen in der Klinik: Welches Potenzial bietet die Liquid Biopsy?



© Nuno Coimbra

Prof. Dr. med. Dirk Arnold
Chefarzt in der Asklepios
Klinik Altona

Bei der Liquid Biopsy wird eine Probe – heute oft Blut, zukünftig könnten auch andere Körperflüssigkeiten Verwendung finden – auf Vorhandensein verschiedener Tumormarker untersucht. Dies können entweder kurze nukleinsäurebasierte Bruchstücke des Tumors sein, bestimmte Proteinsignaturen, Vesikel oder sogar zirkulierende vollständige Tumorzellen. Mit der Analyse dieser Biomarker verspricht die Liquid Biopsy, durch weniger invasive Methoden einen Tumor besser charakterisieren und optimale Behandlungsmöglichkeiten aufzeigen zu können. Während in den folgenden Kapiteln genauer auf die Technologien eingegangen wird, soll in diesem Kapitel dargestellt werden, wie die Liquid Biopsy derzeit in der Klinik eingesetzt werden kann, wo die Hürden liegen und zukünftige Chancen bestehen.

Professor Dr. med. Dirk Arnold, Chefarzt in der Asklepios Klinik Altona, Abteilung Onkologie, Hämatologie, Palliativmedizin und Rheumatologie, stellt im Folgenden einen Fall aus dem Alltag dar und beschreibt die Fragen, die sich heute aber auch zukünftig damit verbinden.

Ein Patientenfall

Herr F., 69-jähriger ehemaliger Banker, stellt sich mit einer pulmonalen Raumforderung aus Zuweisung seines Hausarztes vor: Obwohl er nie geraucht hatte, hat sein Hausarzt auf eine Röntgen-Abklärung seines seit drei Monaten bestehenden Hustens gedrängt. Eine CT-Untersuchung hat diesen Befund bestätigt, zugleich haben sich zwei kleine Veränderungen an der Leber gefunden. Darüber hinaus ist er gesund, allerdings hatte eine Früherkennungs-Darmspiegelung vor drei Jahren ein sehr frühes Stadium einer Darmkrebserkrankung gezeigt; diese konnte damals endoskopisch behandelt werden. Eine erneute, aktuell durchgeführte Darmspiegelung zeigte keinen auffälligen Befund. Herr F. ist an medizinischen Themen interessiert und fragt, ob eine „Liquid Biopsy“ zeigen könne, ob die Veränderung in der Lunge eine Krebserkrankung sei – und ob sie mit dem (frühen) Darmkrebs vor drei Jahren zusammenhängen könnte.

Allgemeine Einschätzung

Die Situation von Herrn F. erfordert ein rasches Abklären der Veränderung in der Lunge: In Verbindung mit dem Husten kann es sich um eine Krebserkrankung handeln, und bei diesen lokalisierten Raumforderungen stellt eine direkte Probeentnahme (Biopsie) aus der Veränderung selbst nach wie vor den diagnostischen Standard dar. Anhand dieser Gewebeprobe kann der Pathologe erkennen, ob es sich um einen Lungentumor handelt, und die Art des Tumors bestimmen. Zudem wird das Gewebe weiter molekularpathologisch untersucht werden.

Fragen, die durch die Liquid Biopsy adressiert werden könnten:

Herr F. hat mit seiner Frage, ob hier eine Liquid Biopsy sinnvoll wäre, mindestens fünf unterschiedliche Felder angesprochen:

- Kann eine Liquid Biopsy eine Punktion der Lungenveränderung – mit dem Risiko der Verletzung des Lungengewebes – überflüssig machen?
- Eignet sich die molekularpathologische Untersuchung des Flüssigbiopsats ggf. besser für die Diagnose der Erkrankung und kann zusätzlich für die Einschätzung der Leberveränderungen herangezogen werden?
- Kann durch die Liquid Biopsy geklärt werden, ob es sich um ein Rezidiv des Darmtumors handelt?
- Sollte die Lungenveränderung chirurgisch entfernt werden können: Kann die Liquid Biopsy genutzt werden, um die vollständige Entfernung des Tumorgewebes zu überprüfen und zu überwachen, ob erneut eine Tumorbildung erfolgt?
- Bei einer medikamentösen Behandlung der Tumorerkrankung: Kann die Liquid Biopsy wiederholte Biopsien ersetzen, um eine ggf. auftretende Veränderung des Tumors zu detektieren und die Therapie anzupassen?

Konsequenz für den Patienten

Herr F. hat sich hierüber sehr intensiv mit seinem behandelnden Onkologen ausgetauscht. Aktuell war für ihn am wichtigsten, auf eine Probeentnahme durch Punktion verzichten zu können. Dies ist jedoch aktuell nicht möglich. Allerdings kann eine ergänzende molekularpathologische Untersuchung durchgeführt werden, wenn die Menge des Biopsiematerials nicht ausreichend ist. Die Artdiagnostik – ob es sich eher um ein Lungenkarzinom oder eine Metasta-

se handelt – ist anhand einer Liquid Biopsy sicher ebenfalls möglich. Und die Frage, ob eine Erkrankung komplett (chirurgisch) entfernt worden ist oder ob noch eine „minimale Resterkrankung“ besteht – mit der dann eventuell möglichen Therapiekonsequenz –, wird bei zahlreichen Tumorarten gerade in großen Studien untersucht.

Insofern kann Herr F.s Onkologe aktuell auf viele sehr nahe „Zukunftsfelder“ verweisen. Es ist auch möglich, wenn die Rahmenbedingungen stimmen, Herrn F. in eine klinische Studie einzuschließen, die z.B. das Risiko einer minimalen Resterkrankung untersucht.

Ärztliche Perspektive

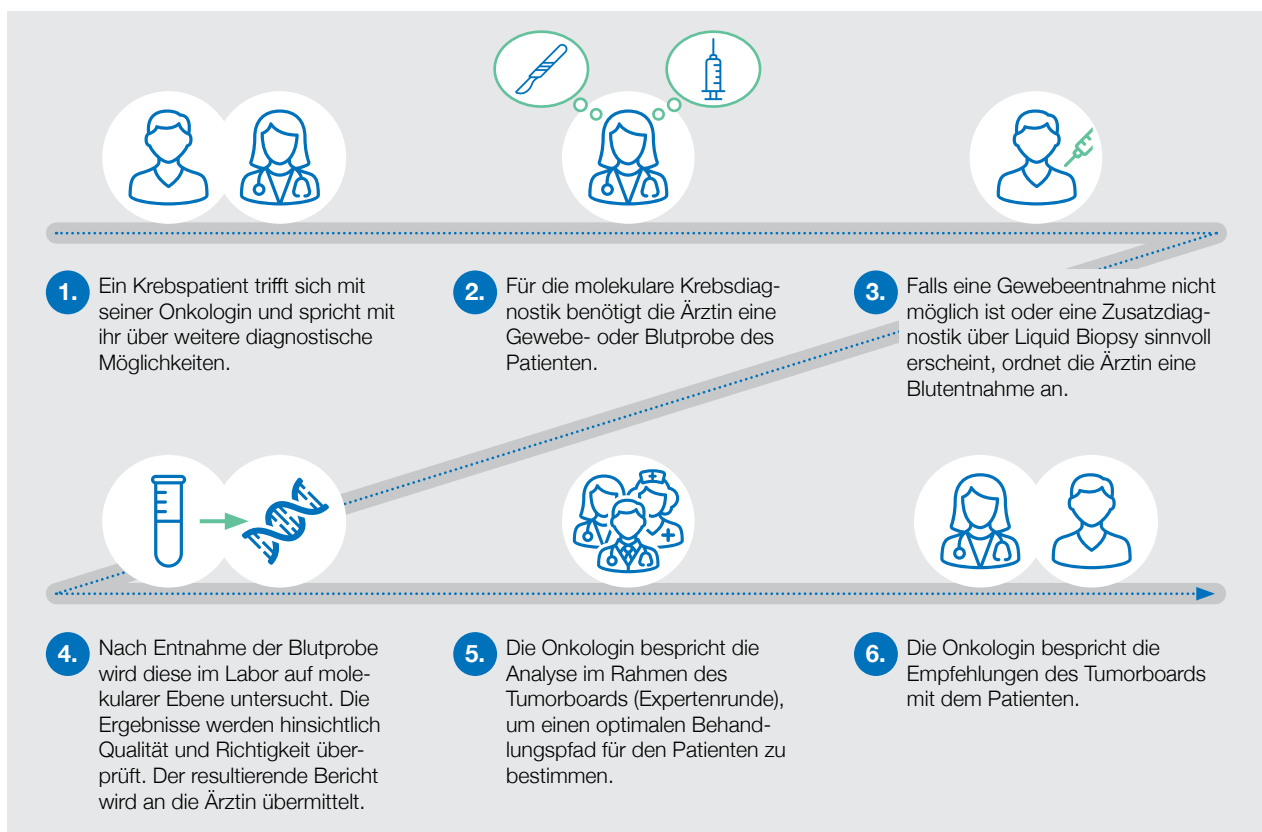
Aus ärztlicher Perspektive weisen diese Untersuchungen ein unterschiedliches Evidenz- und Empfehlungslevel auf. Die molekularpathologische Artdiagnostik, in Ergänzung – oder bei insuffizientem Material: anstelle – der tumorbezogenen Testung ist für Fragen der Molekularpathologie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ein Standard und auf Verordnung verfügbar. Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung wird durch kommerzielle Testkits angeboten; dies wird im Allgemeinen noch nicht erstattet. Die Testkits sind aber gut evaluiert und werden in zahlreichen Studien – unter anderem der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft – untersucht. Die anderen Anwendungen befinden sich im Stadium der akademischen Forschung.

Interessant sind die unterschiedlichen Kompartimente und Zielgrößen: Werden zirkulierende Tumorzellen unter-

sucht, oder – heute viel relevanter – die Erbinformation des Tumors in der zellfreien Tumor-DNA (ctDNA)? Hierbei wird die qualitative Analyse vom quantitativen Nachweis der ctDNA unterschieden: Während die molekularpathologische Charakterisierung der Erkrankung einen Abgleich der Profile zwischen Primärtumor und „liquidem“ Kompartiment darstellt (bzw. molekulare Veränderungen durch den Therapieverlauf beschrieben werden können), müssen andere Verfahren „tumor-agnostisch“ bleiben und auf gängige molekularpathologische Charakteristika und/oder Methylierungseffekte zielen. Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung ist ein quantitatives Verfahren (Wie viel DNA ist nachweisbar?), während qualitative Verfahren vor allem auf die Charakterisierung der molekularpathologischen Veränderungen abzielen, um eine Behandlung daran anpassen zu können.

Fazit

Alles in allem stellen die Methoden der Liquid Biopsy eine große Palette verschiedener Verfahren dar, mit unterschiedlicher klinischer Zielsetzung und unterschiedlichem Reifegrad. Nicht in jedem Fall kann das gesamte Potenzial der Methode bereits ausgeschöpft werden. Letztendlich wird es Aufgabe der Anwender sein, dieses „Mehr“ an Informationen durch geeignete klinische Studien mit einer neuen diagnostischen (wie den Abgleich zur Radiologie) und/oder therapeutisch-strategischen Fragestellung (wie die Anpassung der Therapie im kurzfristigen Verlauf) zu verbinden.



Ablauf der molekularen Diagnose

Interview

© Bastian Lang, CeGaT GmbH



Dr. Dr. Saskia Biskup
Fachärztin für Humangenetik

Um die Potenziale der Liquid Biopsy zum Wohle der Patientinnen und Patienten bestmöglich nutzen zu können, ist ein enges Zusammenspiel aller Leistungserbringer im Gesundheitssystem notwendig. Ausgewählte Aspekte beleuchten wir im Gespräch mit Dr. Dr. Saskia Biskup, Fachärztin für Humangenetik, Leiterin des Zentrums für Humangenetik in Tübingen sowie Geschäftsführerin der CeGaT GmbH.

Liebe Frau Biskup, wie sieht das Zusammenspiel der verschiedenen Disziplinen aus bei der Entscheidung für oder gegen eine Liquid Biopsy?

Die Indikation für eine Liquid Biopsy wird in der Regel im Tumorboard gestellt. Das Tumorboard besteht aus Ärzten der verschiedenen Abteilungen, wie Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Humangenetikern. Zur Indikationsstellung werden beispielsweise Informationen über die Ausdehnung der Erkrankung, die bisherigen Therapien und potenziell zu erwartende Resistenzen benötigt. Zudem wird ein Überblick über das selektive Ansprechen gegeben bzw. es erfolgt eine Annahme, in welcher Probe am meisten zellfreie DNA zu finden sein wird (Liquor, Aszites, Urin, Blut). Diese enge Abstimmung ist sehr wichtig und dringend erforderlich. Sollte die richtige Probe nicht zum richtigen Zeitpunkt verwendet werden, geht sehr viel wertvolle Zeit verloren, das Ergebnis führt ggf. zu falschen Schlussfolgerungen und der finanzielle Aufwand für eine weiterführende Diagnostik oder Therapie erhöht sich.

Gibt es Lücken bei diesem Zusammenspiel?

Da Indikation und Umsetzung zeitnah erfolgen sollten, müssen auch die Mitglieder der Tumorboards rechtzeitig zusammenkommen. Im klinischen Alltag liegt die Schwierigkeit zumeist in der Anmeldung dieser Tumorboards, der Bereitstellung aller relevanten Unterlagen sowie der Präsenz aller beteiligten Personen. Da molekulare Tumorboards aktuell nicht flächendeckend stattfinden und auch nicht erstattet werden, ist der Zugang für eine Mehrzahl der Patientinnen und Patienten schwierig bis unmöglich.

Wie werden niedergelassene Ärzte bei der Interpretation der Ergebnisse unterstützt?

Momentan ist es in der Praxis leider zumeist der Fall, dass eine Unterstützung ausbleibt. Bei meiner Teilnahme an über 2000 molekularen Tumorboards war kein einziger niedergelassener Arzt anwesend. Derzeit konzentriert sich die Einrichtung von Tumorboards auf universitäre Zentren. Es erfordert eine große Eigeninitiative der niedergelassenen Ärzte, ein Tumorboard zu organisieren – geschieht dies nicht, bleibt eine Unterstützung leider aus.

Braucht es mehr Richtlinien?

Auf jeden Fall werden mehr Richtlinien benötigt. Zudem wären Standardisierung, Harmonisierung und Qualitätssicherung aller beteiligter Prozesse notwendig, um den Zugang zur Liquid Biopsy für Patientinnen und Patienten zu vereinfachen.

Mit Blick auf die notwendige Zeit und die Dauer der Laborprozesse: Wäre die Diagnostik aus einer Hand – sozusagen ein „One Stop Shop“ – eine Lösung?

Das hätte Vor- und Nachteile. Vorteile lägen in Standardisierung, Harmonisierung und Qualitätssicherung der Prozesse. Zudem würden Durchlaufs- und Wartezeiten verkürzt werden. Jedoch könnten Zugänglichkeiten und Terminverfügbarkeiten für Patientinnen und Patienten erschwert werden. Zusammenfassend wäre es hilfreich für Patientinnen und Patienten und alle Beteiligten, eine strukturierte Datenerfassung und auch Datenverfügbarkeit zu haben. Zudem sind Standardisierung, Harmonisierung und Qualitätssicherung des Indikationsprozesses für Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und alle anderen Versorgungszentren eine *conditio sine qua non*.

Liebe Frau Biskup, wir danken Ihnen für das Gespräch. ➤

Das Gespräch führte Dr. Christine Mißler, Berlin Partner für Wirtschaft und Technologie GmbH; Handlungsfeldmanagerin Lebenswissenschaften und Technologien im Cluster Gesundheitswirtschaft Berlin-Brandenburg.



© Roche

LIQUID BIOPSY



Breites Spektrum - von der hochsensitiven Detektion einzelner Varianten (ab einem Tumoranteil von 0,05 %) bis zur Analyse des gesamten Exoms

- ✗ Klinische Anwendungen im Monitoring (ddPCR- & dUMI-NGS-Ansatz) und der Therapieunterstützung
- ✗ Flexibel anpassbar auf Ihre Forschungsfragen



Zirkulierende Tumor-DNA als Biomarker in der Liquid Biopsy

Bei frei zirkulierender Tumor DNA (ctDNA) handelt es sich um DNA-Stücke aus Tumorzellen, die frei im Körper zirkulieren. Ihre Freisetzung ist noch nicht endgültig geklärt, es wird jedoch angenommen, dass sie auf Apoptose oder Nekrose der Ursprungszelle beruht. In der Onkologie ist ctDNA inzwischen ein häufig gewählter Ziel-Analyt für die Durchführung der Liquid Biopsy. Die Detektion von ctDNA ist in allen diagnostischen Szenarien der Patientenkarriere möglich:

- **Comprehensive Genomic Profiling:** Durchführung eines umfassenden molekularen Tumorprofilings in der metastasierten Situation zur Detektion adressierbarer genetischer Veränderungen.
- **Treatment Response Monitoring inkl. der Detektion molekular vermittelter Resistenzen:** Fortlaufender Nachweis von ctDNA während einer adjuvanten oder palliativen Systemtherapie in der fortgeschrittenen/metastasierten Situation.
- **Minimal oder Molecular Residual Disease Monitoring:** Fortlaufender Nachweis von ctDNA nach operativ-kurativer Behandlung in früheren Stadien.
- **Early Cancer Detection:** Einsatz ctDNA-basierter Methoden im frühen diagnostischen Setting im Sinne der Sekundärprävention.

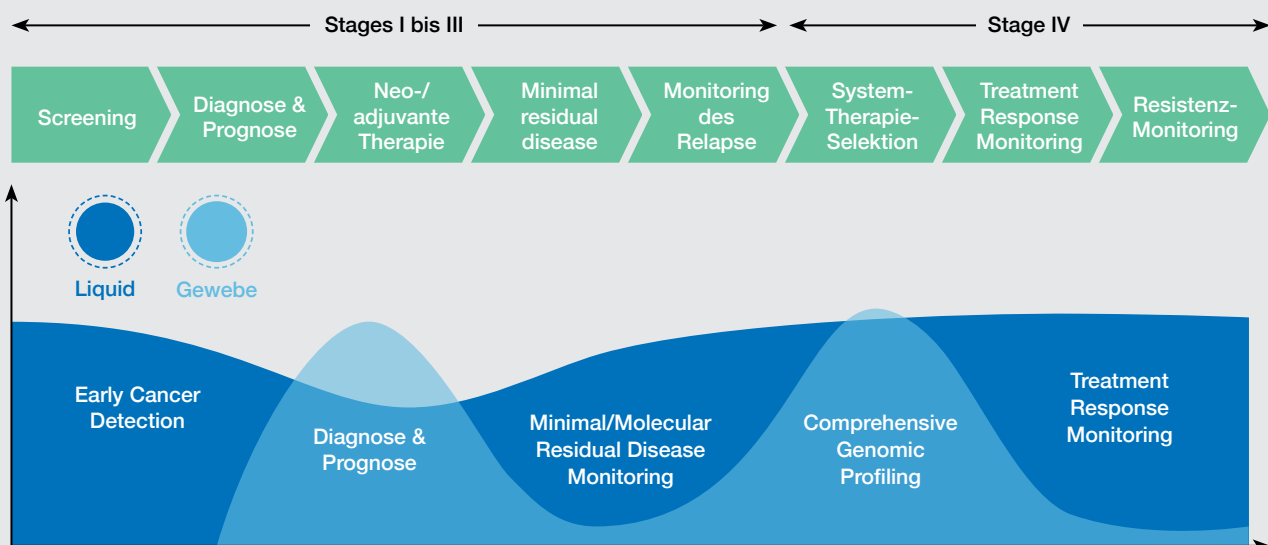
Die klinische Evidenzlage ctDNA-basierter Liquid-Biopsy-Anwendungen variiert und entwickelt sich derzeit (Stand Mai 2022) dynamisch. Trotz dieser hohen Dynamik wird im Folgenden die derzeitige Studienlage entsprechend dem Anwendungsgebiet kurz dargestellt:

Comprehensive Genomic Profiling in der metastasierten Situation

Die derzeit weiteste Verbreitung findet die ctDNA-basierte Liquid Biopsy in der metastasierten Situation solider Tumoren, wobei das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) eine Vorreiter-Indikation darstellt. Relevante Studien bezogen sich zunächst auf die Detektion therapie-relevanter genetischer Alterationen und Resistenzen wie EGFR-Mutationen oder ALK- und ROS1-Fusionen. Zwischenzeitlich durchgeführte Studien belegen für das NSCLC die gute Evidenzlage in der komplementären Verwendung zur routinemäßig verwendeten Gewebebiopsie.

Außerhalb des NSCLC wächst die Evidenzlage für den Einsatz eines ctDNA-basierten Ansatzes als komplementäre Rolle zur Gewebebiopsie ebenfalls. Gute Evidenzlagen bestehen für das Mammakarzinom im Kontext der Detektion von PIK3CA-Alterationen, für das Prostatakarzinom im Kontext der BRCA-Analytik sowie für das kolorektale Karzinom im Kontext der RAS-Detektion.

Auf Basis der auszugsweise dargestellten Evidenzlage existieren derzeit bereits *Companion Diagnostic Assays*, die auf der Detektion von ctDNA im Blut beruhen und kommerziell erhältlich sind. Jedoch bleibt festzuhalten, dass für die Erstattung im deutschen Marktumfeld lediglich wenige dedizierte Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabs zur Verfügung stehen und eine generelle Anwendung ctDNA-basierter Testung über die Präambel des Kapitels 19.4 derzeit ausgeschlossen ist.



Überblick: Anwendungsgebiete der ctDNA-basierten Liquid Biopsy, adaptiert nach Wan et al. 2017

Treatment Response Monitoring

Die Idee der Anwendung von Liquid Biopsy während einer systemischen bzw. adjuvanten Behandlung entspricht dem minimalinvasiven Charakter einer Blutentnahme und ist somit prädestiniert für die longitudinale Verwendung. Erste Daten zur prognostischen Bedeutung der ctDNA-Menge im Kontext des Ansprechens auf eine Chemotherapie existieren beispielsweise für das kolorektale Karzinom. Das longitudinale Monitoring bietet sich hier ebenso für die Überwachung sekundärer Resistenzmutationen an, um ein zeitliches Fenster für Interventionen zu schaffen, bevor es zur klinischen Symptomatik einer progressiven Erkrankung kommt. Während die negative prognostische Rolle erhöhter ctDNA-Mengen konsistent nachgewiesen wurde, bleibt die Frage nach einer konkreten Intervention auf Basis einer Veränderung innerhalb der Liquid Biopsy zum jetzigen Zeitpunkt größtenteils offen. Beispiele für Studien, die sich dieser Frage annehmen sind CHRONOS mittels einer auf ctDNA basierenden *Re-Challenge* mit anti-EGFR-gerichteter Therapie sowie die AIO-KRK-0114/FIRE-4 aus einer deutschen Studiengruppe heraus (NCT02934529).

Minimal (Molecular) Residual Disease (MRD)

Das Konzept der minimalen Resterkrankung (engl. MRD) entstammt der Behandlung hämatologischer Tumoren. Durch die Verbesserung der analytischen Sensitivität der Methoden zur ctDNA-Detektion wird das Konzept mittlerweile auch für eine Reihe solider Tumore angewendet.

Daten der letzten Jahre deuten darauf hin, dass die Detektion einer MRD mittels ctDNA-basierter Liquid Biopsy ein extrem starker, unabhängiger prognostischer Biomarker in einer Reihe solider Tumoren zu sein scheint. So wurde im operativ behandelbaren kolorektalen Karzinom eine deutliche Risikoerhöhung für ctDNA-positive Patienten nach OP nachgewiesen. Ähnliche Daten konnten Anfang des Jahres für Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom gezeigt werden, die einem Risiko eines Rückfalls ausgesetzt waren.

Neben der rein prognostischen Rolle der ctDNA stellt sich die Frage nach einer adäquaten Therapie-Eskalation und/oder Deeskalation im frühen Stadium, bei der die Erkrankten entweder ctDNA-positiv bzw. negativ-getestet wurden. Studienplattformen, die sich der Frage annehmen, existieren unter anderem im kolorektalen Karzinom, wie beispielsweise die japanische Plattform CIRCULATE-Japan bzw. Register mit angelagerten Register-basierten Studien wie GALAXY/VEGA (UMIN000039205/jRCT1031200006) sowie interventionelle Studien wie ALTAIR (NCT04457297).

Early Cancer Detection

Bedingt durch die minimalinvasive Natur der ctDNA-Detektion ist die Anwendung der Liquid Biopsy als Methode zur Früherkennung von Krebs naheliegend. Gleichzeitig bietet sich in der Theorie die Möglichkeit eines Screenings über verschiedene onkologische Entitäten hinweg an (sog. *Multi Cancer Early Detection Assays*). Neben den besonderen, z. T. noch höheren diagnostischen Anforderungen an Sensitivität und besonders Spezifität stellen ethische Gegebenheiten (Durchführung der Testung an einem gesunden

Kollektiv) sowie gesundheitsökonomische Überlegungen (potenzielle *Screenings* in großen, populationsbasierten Kohorten) besondere Herausforderungen dar. Aus den genannten Gründen ist die Früherkennung von Krebs das Anwendungsgebiet ctDNA-basierter Liquid Biopsies mit dem derzeit noch längsten Weg bis zur klinischen Praxis.

Derzeit bestehende Evidenzen fokussieren sich vornehmlich auf die diagnostische Leistung von *Early Detection Assays*, die hauptsächlich in sog. Fall-Kontroll-Studien ermittelt wurde. Während die notwendig hohen Spezifitäten im Bereich von 98 bis > 99 % erreicht werden, liegen derzeit berichtete Sensitivitäten im Bereich von 62 % (CancerSEEK Assay, acht Krebsentitäten), 73 % (DELFI Assay, sieben Krebsentitäten) bzw. 44 % (Galleri Assay, 50 Krebsentitäten). Die ermittelte diagnostische Leistungsfähigkeit deutet auf ein großes zukünftiges Potenzial von *Early Detection Assays* für das *Screening* hin, insbesondere bei Entitäten, für die es bis heute wenig bis keine Möglichkeiten der Früherkennung gibt.

Wichtig in diesem Kontext sind groß angelegte, prospektive Kohortenstudien, die letztlich den klinischen Nutzen der *Early Detection Assays* belegen können. Beispiele hierfür sind Programme wie CASCADE-LUNG (NCT05306288), REFLECTION (NCT05205967), PATHFINDER-2 (NCT05155605), PREEMT-CRC (NCT05155605) und andere.

Zusammenfassung

Die Anwendungsgebiete für ctDNA-basierte Liquid Biopsy in der Onkologie sind groß und umfassen prinzipiell die gesamte Spanne der Erkrankung. Die breiteste Evidenzlage besteht derzeit für die Anwendung in der metastasierten Situation zur Therapieselektion auf Basis gefundener Veränderungen, jedoch bestehen noch Versorgungslücken bedingt durch eingeschränkte Vergütung der Methodik. Longitudinales Monitoring im Bereich des *Treatment Response Monitoring* sowie der minimalen Resterkrankung sind Anwendungsgebiete mit nahem Bezug zur klinischen Praxis. *Early Cancer Detection Assays* haben populationsbasiert das wahrscheinlich größte Potenzial, benötigen aber zur endgültigen klinischen Validierung großangelegte prospektive Studien, die in einigen Fällen bereits rekrutieren.

Weiterführende Links und Literatur:

Allgemeiner Überblick

- Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA; doi: 10.1038/nrc.2017.7; <https://www.nature.com/articles/nrc.2017.7>

Comprehensive Genomic Profiling in der metastasierten Situation

- Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer; DOI: 10.1056/NEJMoa1713137; <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713137>
- Blood First Assay Screening Trial (BFAST) in Treatment-Naive Advanced or Metastatic NSCLC: Initial Results of the Phase 2 ALK-Positive Cohort; DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.008; [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)02321-2/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)02321-2/fulltext)
- Efficacy/safety of entrectinib in patients (pts) with ROS1-positive (ROS1+) advanced/metastatic NSCLC from the Blood First Assay Screening Trial (BFAST); https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9023?af=R
- Overall survival with circulating tumor DNA-guided therapy in advanced non-small cell lung cancer; https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9009
- Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer; DOI: 10.1056/NEJMoa1813904; <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1813904>
- Abstract GS3-08: Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the phase III SOLAR-1 trial; https://aacrjournals.org/cancerres/article/79/4_Supplement/GS3-08/638607/Abstract-GS3-08-Alpelisib-fulvestrant-for-advanced
- Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer; <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1911440>
- Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer; DOI: 10.1093/annonc/mdx112; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368441/>

Treatment Response Monitoring

- Early Evaluation of Circulating Tumor DNA as Marker of Therapeutic Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer Patients (PLACOL Study); doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3155; <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/23/18/5416/258634/Early-Evaluation-of-Circulating-Tumor-DNA-as>
- Liquid Biopsy-Based Biomarkers of Treatment Response and Resistance; DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.012; [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(20\)30152-5](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(20)30152-5)
- Circulating tumor DNA: Where are we now? A mini review of the literature; DOI: 10.5306/wjco.v11.i9.723; <https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v11/i9/723.htm>
- Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3506
- Liquid biopsies to monitor and direct cancer treatment in colorectal cancer; DOI: 10.1038/s41416-022-01769-8; <https://www.nature.com/articles/s41416-022-01769-8>

Minimal (Molecular) Residual Disease (MRD)

- Circulating tumor DNA to detect minimal residual disease, response to adjuvant therapy, and identify patients at high risk of recurrence in patients with stage I-III CRC; https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4009
- Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer; DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3616; <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2752788>
- Molecular residual disease (MRD) detection with a tissue comprehensive genomic profiling (CGP)-informed personalized monitoring assay: An exploratory analysis of the IMvigor-010 observation arm; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.448
- CIRCULATE-Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8253296/>

Early Cancer Detection

- Multicancer Early Detection: Learning From the Past to Meet the Future; DOI: 10.1093/jnci/djab168; <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/114/3/349/6358734?redirectedFrom=fulltext&login=false>
- Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test; DOI: 10.1126/science.aar3247; <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aar3247>
- Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer; DOI: 10.1038/s41586-019-1272-6; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31142840/>
- Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA; DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.011; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36058-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36058-0/fulltext)

TRANSFORMING CANCER CARE AT ALL STAGES OF THE DISEASE



Guardant Health is a leading precision oncology company dedicated to helping patients at all stages of cancer live longer and healthier lives. From treatment selection in advanced cancer, to residual disease and recurrence monitoring in early-stage cancer, to screening for early signs of cancer, Guardant Health is dedicated to transforming cancer care through the power of liquid biopsy and the data it unlocks.

guardanthealth.com



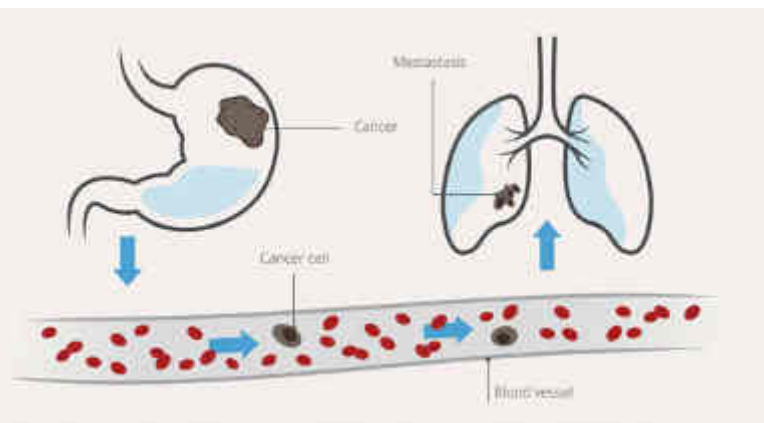
Zirkulierende Tumorzellen für ein tieferes Verständnis in der Onkologie und eine präzisere Krebsdiagnostik

Zirkulierende Tumorzellen – kurz CTCs (*Circulating Tumor Cells*) – haben das große Potenzial, Krebs-Therapien effizienter, preiswerter und patientenfreundlicher zu gestalten. Das folgende Kapitel gewährt einen Einblick in diesen Bereich.

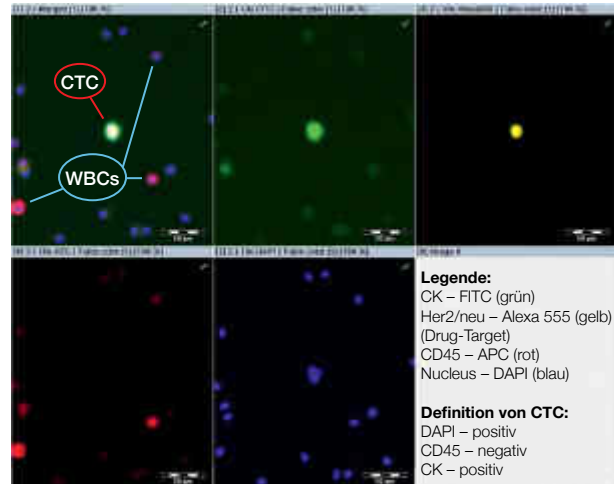
Entstehung von CTC und deren Analyse

Sobald ein Tumor zu wachsen anfängt, verbindet er sich mit dem Blutkreislauf, damit die Versorgung gewährleistet ist. Das ist der Zeitpunkt, an dem sich Tumorzellen vom Tumor abspalten und sich im Blut als CTCs detektieren lassen. CTCs des Primärtumors gelten als Auslöser von Metastasen, also der am meisten gefürchteten Komplikation bei Krebserkrankungen. Sie sind hauptsächlich verantwortlich für den aggressiven Charakter, die Komplexität der Behandlung sowie die immer noch zu hohe Sterblichkeit insbesondere bei Erstdiagnosen in späten Stadien. Auch Metastasen sind mit dem Blutkreislauf verbunden und sondern ebenfalls Tumorzellen in den Blutkreislauf ab, die als CTC analysiert werden können. Interessant: CTCs lassen sich bis auf Ausnahmen im späten Stadium eindeutig von anderen im Blut vorkommenden Zellen unterscheiden.

Anhand der CTCs lassen sich wichtige Informationen über den primären Tumor und dessen Metastasen gewinnen, wie z.B. Angriffspunkte für Medikamente (Protein-Marker, Drug-Targets), Resistenzen gegen Medikamente (z.B. bestimmte DNA-Mutationen), oder auch ganz allgemeine Eigenschaften des Tumors (z.B. Aggressivität). Nicht zuletzt aufgrund des geringen Aufwands bei der (Blut-)Probenahme eignen sich CTCs für eine frühe Diagnose, die Einordnung des vorliegenden Tumors zur Festlegung der Therapie (Stratifizierung), sowie für die Verlaufskontrolle der Therapie (Monitoring).



Schematische Darstellung der CTC-Genese und der Metastasierung © GILUPI GmbH



CTC-Detektion: Unterscheidung der CTC von anderen Blutzellen mittels Immunfluoreszenz © Telexos GmbH

Zirkulierende Tumorzellen: Ein herausragender, aber auch herausfordernder diagnostischer Analyt

Zirkulierende Tumorzellen eignen sich hervorragend für diagnostische Anwendungen, da sie alle benötigten Informationen zur molekularen Charakterisierung des Tumors sowie seiner Metastasen enthalten, sei es auf genomischer (DNA-), transkriptomischer (RNA-) oder proteomischer (Protein-) Ebene. Somit eröffnen sich forschungsseitig zahlreiche Möglichkeiten, die Kenntnisse der Tumor-Biologie zu vertiefen (z.B. via Einzelzell-Sequenzierung), während auf der diagnostischen Seite der behandelnde Mediziner Informationen z.B. über die Anwesenheit von *Drug-Targets* und Resistenzen erhält, um eine Patienten-spezifische Therapie zu definieren, aber auch, um auf Veränderungen im Verlauf der Therapie zu reagieren. Selbst Informationen bezüglich der Heterogenität des Tumors lassen sich gewinnen, da für jede CTC die darin enthaltenen Proteine und komplette DNA-Sequenz bestimmt werden können.

Eine Herausforderung bei der Analyse von CTC stellt jedoch neben der Seltenheit dieser Zellen insbesondere deren Heterogenität dar. Diese ist abhängig vom jeweiligen Tumor und kann sich neben Unterschieden bei genomischen- und Protein-Markern auch in unterschiedlichen Zellgrößen zeigen.

Einsatz der CTC-Analyse in Deutschland und international

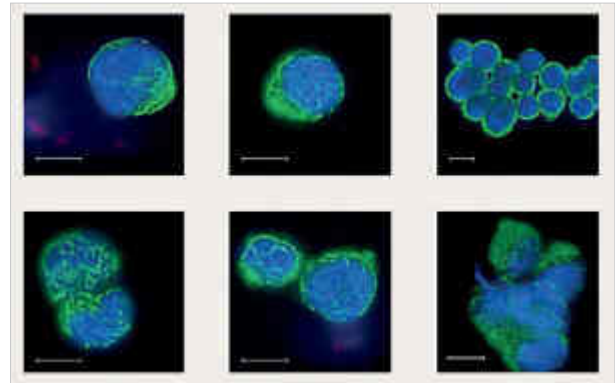
Weltweit beschäftigen sich mehr als 50 Unternehmen mit der Analyse von zirkulierenden Tumorzellen, vornehmlich in den USA. Die dabei entwickelten oder in der Entwicklung

befindlichen Technologien unterscheiden sich teils erheblich bezüglich Einsatzgebiet, Aussagekraft, Robustheit, Dauer und Automatisierungsgrad. Generell lässt sich die Verwendung von CTCs in zwei Kategorien zusammenfassen:

1. Für **Forschungszwecke**: So kann durch den zellulären Charakter sowohl grundlagen- als auch anwendungsorientierte und klinische Forschung betrieben werden, um mehr über u.a. Tumorentstehung und Metastasierung zu erfahren.

2. Für die **Krebsdiagnostik**, um i) früher die Krebserkrankung zu detektieren, ii) präzisere, personalisierte Tumorcharakterisierungen (Patienten-Stratifizierung) durchführen und iii) Veränderungen des jeweiligen Tumors (z. B. Resistenzen) während der Therapie frühzeitig erkennen zu können (Therapiemonitoring). Die Zulassung der Produkte für die Diagnostik wird dabei – je nach Land – unterschiedlich gehandhabt. Vor allem in Deutschland muss beachtet werden, dass selbst eine Zulassung in der Regel noch nicht bedeutet, dass die Erstattung der Methodik oder des Geräts durch die Krankenkassen gewährleistet ist. Dies ist einer der Gründe, warum die Analyse von CTC noch nicht in der klinischen Routine angekommen ist.

Die meisten Zulassungen gibt es in den USA (via FDA) wie i) das CellSearch™-Gerät (CTC-Isolierung und -Nachweis) der Fa. Veridex für die Prognostik bei zahlreichen Tumorarten sowie als Therapie-begleitende Analytik oder ii) ein Test der Fa. EPIC Science zur Unterstützung therapeutischer Entscheidungen bei einem bestimmten metastasierenden Prostatakrebs oder iii) das System Parsortix™ der Fa. Angle für Patienten mit metastasierendem Brustkrebs.



Mikroskopische Aufnahme von CTCs eines Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs. Grün: Keratine; blau: Zellkerne; Maßbalken entspricht 10 µm © GILUPI GmbH

In Deutschland gibt es nur wenige Unternehmen, die das Risiko auf sich genommen haben, eine Analyse von CTCs zu entwickeln. Qiagen erwarb durch die Übernahme von Adnagen Kompetenzen zur Isolation und Analyse von CTC. Der Anwendungsbereich hier liegt vor allem in der Forschung. Für Diagnostik, Vorbeugung und Behandlung von Tumorerkrankungen sind die Produkte nicht empfohlen. Die Brandenburger GILUPI GmbH spürt CTCs *in vivo* auf (weltweit einzigartig) und hat für ihren in Europa als Medizinprodukt zugelassenen GILUPI CellCollector® auch eine CFDA-Zulassung als Medizinprodukt in China. Das deutsche Start-up Telexos GmbH wiederum hat jüngst eine neue Technologie entwickelt, die erstmals die CTCs in einer Blutprobe quantitativ detektiert. Diese werden an-

Schematische Darstellung des CellCollectors © GILUPI GmbH

„Wir bei GILUPI haben eine einzigartige Technologie entwickelt. Hierbei wird ein spezieller, mit Antikörpern bestückter, steriler Draht in die Vene (also *in vivo*!) eingeführt. Dieser verbleibt dort 30 Minuten und wird anschließend zur weiteren Charakterisierung der eingefangenen CTCs herausgezogen. Der Vorteil dieser Technologie liegt in der weitaus größeren Menge an Blut, aus der die CTCs isoliert werden können – ohne dass dieses den Körper verlässt. Da CTC im Allgemeinen sehr selten sind, erhöht unser Verfahren die Sensitivität deutlich.“

Dr. Christian Jurinke, GILUPI GmbH



© Telexos GmbH

„CTCs spiegeln die Tumervielfalt auf allen Ebenen (Protein, DNA, RNA und zellulär) wider. Daher glauben wir, dass CTC schließlich der am häufigsten verwendete Analyt zum Nachweis und zur Charakterisierung solider Tumoren und zur personalisierten Überwachung

der Krebstherapie sein wird. Dies wird die Krebstherapie effizienter, kostengünstiger und patientenfreundlicher machen.“

Dr. Erhard Fernholz, Telexos GmbH

schließlich als Einzelzellen auf Protein- und Genomebene charakterisiert. Die Technologie kann auch dazu erweitert werden, bestimmte Immunzellen zu detektieren und zu charakterisieren, die für Immuntherapien wichtig sind.

Welche Herausforderungen müssen in Deutschland überwunden werden?

Generell gilt: Technologien, die u. a. die benötigte Sensitivität und Spezifität für eine diagnostische Anwendung erreichen sollen, sind immer technologisch anspruchsvoll und erfordern einen entsprechenden Entwicklungsaufwand. In der Krebs-Diagnostik kommt erschwerend hinzu, dass die Merkmale, mit denen der Tumor erkannt und charakterisiert werden kann, je nach Tumorart und Patient variieren

können. Selbst die Zellen innerhalb eines Tumors können sehr unterschiedlich sein. Daher ist es von Anfang an notwendig, Zugang zu klinischen Proben zu erhalten. Die Entwicklung erfordert ferner einen längeren Zeithorizont, was die Finanzierung schwierig macht. Investoren finanzieren vorzugsweise Start-ups, die sehr weit in der Entwicklung vorangeschritten sind (klinische Studien und/oder Produkte im Markt). Zusätzlich sind die Gewinnspannen in der Diagnostik geringer als im Pharma-Bereich, was Investoren ebenfalls vorsichtiger agieren lässt.

Deshalb ist hier die öffentliche Förderung gefragt, zumal wir uns in der Dekade des Krebses befinden! Bei einer konsequenten Förderung der klinischen Forschung auf dem Gebiet der Flüssigbiopsie – insbesondere innovativer Start-ups – sowie der gezielten Anwendung der zur Verfügung stehenden Erkenntnisse und Verfahren in Deutschland könnte vielen Erkrankten mit einer früheren Diagnose und einer zielgerichteteren Therapie samt Therapie-Verfolgung eine bessere medizinische Behandlung zugänglich gemacht werden.

Allerdings stehen auch Fragen zur Abrechnung durch die Krankenkassen einer breiten Verwendung dieser neuen Verfahren im Wege. Bei diagnostischen Verfahren gibt es derzeit keinen Automatismus, der mit einer Zulassung auch Bedingungen für eine Erstattung regelt. So vergeht von der Zulassung bis zur breiten Anwendung neuer Methoden oft unnötig viel Zeit. Hier wäre es sinnvoll, die Prioritäten der Abrechnungsregularien zu überdenken und gezielt zu verändern, um neue Erkenntnisse und Methoden schneller an die Betten der Patienten zu bringen. Denn in einem sind sich alle einig: Eine verbesserte Krebsdiagnostik wird dringend benötigt.

Weiterführende Links und Literatur

- <https://www.epicsciences.com/ar-v7-test/>
- <https://www.cellsearchctc.com/>
- <https://angleplc.com/parsortix-technology/introduction/>
- <https://www.qiagen.com/us/product-categories/discovery-and-translational-research/exosomes-ctcs/circulating-tumor-cells/>
- <https://www.gilupi.com/>
- <https://www.telexos.de/>
- In Vivo Detection of Circulating Tumor Cells in High-Risk Non-Metastatic Prostate Cancer Patients Undergoing Radiotherapy; DOI: 10.3390/cancers11070933; <https://europepmc.org/article/MED/31277254>
- Circulating Tumor Cells as a Biomarker to Assist Molecular Diagnosis for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer; DOI: 10.2147/CMAR.S240773; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7008188/>

Die Liquid Biopsy im Fokus des MGZ

Die Liquid-Biopsy-basierten Tumoranalysen



© MGZ

Ariane Hallermayr Dr. Thomas Keßler Dr. Julia MA Pickl

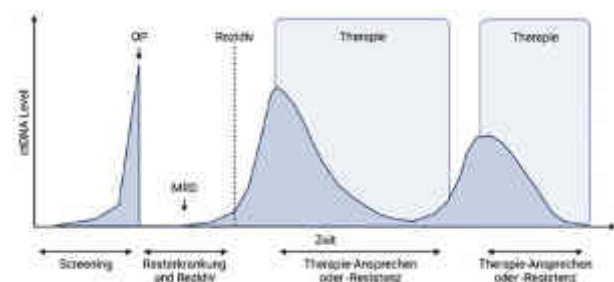
Das Medizinisch Genetische Zentrum (MGZ) bietet den sensitiven und spezifischen Nachweis therapierelevanter somatischer Varianten aus Plasma an (LB, Liquid Biopsy). Die analytische¹ und klinische Validität² der Analysen wurden bei uns umfangreich etabliert. Dadurch können wir zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) anhand von Varianten mit eindeutigen Grenzwerten sehr genau nachweisen und quantifizieren. Der Nachweis bzw. die Allelfrequenz von ctDNA-Varianten lässt zum Beispiel eine minimale Resterkrankung (MRD) nach einer OP³ bzw. das Ansprechen auf oder die Resistenz gegen eine Therapie⁴ erkennen. Neueste, noch vorläufige Daten aus einer Studie mit Kolonkarzinompatienten im Stadium II legen nahe, dass die MRD-Bestimmung mittels LB auch die Einordnung in Hoch- und Niedrigrisikopatienten und damit die chemotherapeutische Behandlung der Patienten verbessern kann.⁵ Auch bei Patienten, bei denen aufgrund limitierten Tumormaterials keine molekulare Diagnostik an einer Biopsie durchgeführt werden kann, eignet sich eine LB sowohl für die Erstdiagnose als auch für die Beobachtung des Therapieverlaufs.⁶

Die LB erlaubt entweder den gezielten Nachweis meist therapierelevanter Varianten mit hoher Sensitivität mittels digitaler droplet PCR oder die Suche nach Varianten in verschiedenen Genen mittels Duplex-Sequenzierung eines Gen-Panels. Entsprechend den ESMO-Leitlinien ist der gezielte Nachweis der Varianten (*EGFR* Exon 19 Deletionen, *EGFR*-aktivierende Variante, *EGFR* p.T790M, *BRAF* p.V600E, *PIK3CA* Varianten) therapierelevant, wobei in Deutschland die Abrechnung des Nachweises aktivierender *EGFR*-Varianten ebenso wie der *EGFR* p.T790M Variante bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom oder von *PIK3CA* Varianten bei Mammakarzinom über die gesetzlichen Krankenversicherung möglich ist (EBM 19460-19462). Der Variantennachweis in mehreren Genen ist mittels Duplex-Sequenzierung eines Gen-Panels möglich. Dadurch können sich ebenfalls diagnostische Optionen ergeben, insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen.

- 1 PMID: 34392332
- 2 PMID: 35159118
- 3 PMID: 32984952
- 4 PMID: 32565539
- 5 PMID: 35657320
- 6 PMID: 28104619

Die Liquid Biopsy zum Nachweis von Mosaikerkrankungen

Bei Patienten mit asymmetrischen Großwuchssyndromen, wie z. B. den *PIK3CA*-assoziierten Großwuchssyndromen, liegt die ursächliche genetische Variante in aller Regel im Mosaik vor. Da die krankheitsverursachende genetische Veränderung bei Mosaiken nicht in allen, sondern nur in einem Teil der Körperzellen vorliegt. Das hochsensitive Duplex-Sequencing basierte Liquid Biopsy Verfahren bietet sich als neuer diagnostischer Ansatz an, um im Mosaik vorliegende Varianten in Plasma nachzuweisen. Die neuartigen Inhibitoren des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs ermöglichen nach molekulargenetischer Diagnosesicherung somit auch bei den Großwuchserkrankungen individuelle Behandlungsoptionen für den einzelnen Patienten.



Anwendungsgebiete der Liquid Biopsy

Liquid Biopsy in der technologischen Weiterentwicklung

Nicht alle Tumore weisen nachweisbare Varianten in den hier genannten Analyseansätzen auf. Für diese Tumore wurde am MGZ außerdem ein von spezifischen DNA-Varianten unabhängiges Verfahren entwickelt, um ctDNA nachzuweisen. Man bedient sich hierfür Tumorzellen spezifischer Fragmentierungsprofile, Chromatinsignaturen und somatischen Kopienzahlveränderungen (LIFE-CNA). Mit einer hohen Sensitivität hat LIFE-CNA damit das Potenzial, für alle soliden Tumorerkrankungen das Therapiemonitoring sowie ggfs. die Früherkennung zu ermöglichen.

KONTAKT

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum
 Bayerstraße 3–5, Eingang Schlosserstraße 6
 80335 München
 Tel.: +49 (0) 89 30 90 886-0
 E-Mail: info@mgz-muenchen.de

Liquid Biopsy kann mehr sein als die Analyse von ctDNA und CTC

Die Verwendung zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) und zirkulierender Tumorzellen (CTC) für die Diagnostik in der Onkologie erscheint naheliegend. Jedoch gibt es darüber hinaus weitere Biomoleküle, die für den Einsatz in der Liquid Biopsy infrage kommen. Einer Auswahl dieser Analyte widmet sich das folgende Kapitel.

microRNAs: klein, aber nicht unbedeutend

Seit der Jahrtausendwende wird immer deutlicher, dass es eine ganze RNA-Welt gibt, die in die Regulation von Genen nach deren Transkription eingreift. Für die biomedizinische Forschung wurden hier vor allem microRNAs interessant. Dies sind hochstabile kurze Ribonukleinsäuren, die nicht für ein Protein codieren. Als molekulare Steuerelemente kontrollieren microRNAs die Aktivität zahlreicher Gene, steuern eine Vielzahl zellulärer Prozesse und spielen dadurch eine wesentliche Rolle bei veränderten Gesundheitszuständen. Im Rahmen des Wachstumsplans „PRAEMED.BIO“ arbeiten die BTU Cottbus Senftenberg sowie die TU Dresden in Kooperation mit mehreren KMU an neuen Diagnosemöglichkeiten im Bereich der Onkologie. Vor allem für die Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ist die Analyse von microRNA-Signaturen interessant.

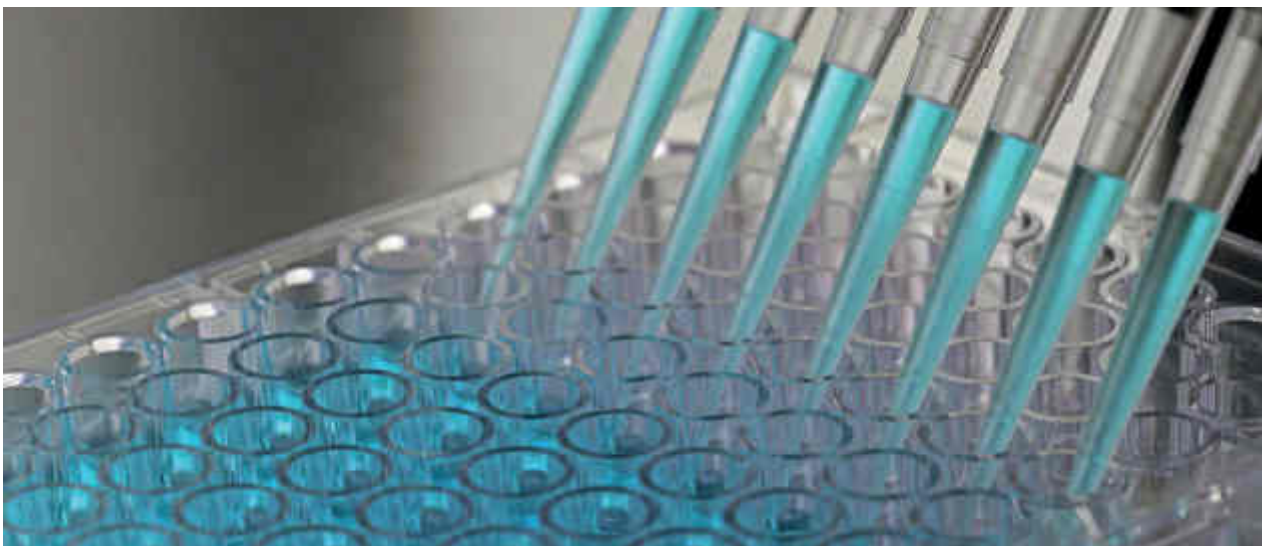
Weiter vorangeschritten bei der Anwendung ist das Unternehmen Hummingbird Diagnostics in Heidelberg. Der dort entwickelte blutbasierte Test nutzt eine 5-microRNA-Signatur (miRisk), um eine Prognose zu den Erfolgsaussichten von Immuntherapien beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) (PD-L1 > 50 %) zu erstellen. Der immunorientierte Biomarker sagt das Ansprechen auf eine Immuntherapie spezifisch vorher und eignet sich als Basis der ergänzenden Diagnostik zur Entscheidungsfindung über eine alleinige immunonkologische Behandlung bzw. deren Kombination mit einer Chemothera-

pie. Das Verfahren befindet sich derzeit in einer klinischen Studie. Perspektivisch soll der Einsatz der microRNA-Signaturen auf andere Anwendungen sowie weitere Krebsarten und Erkrankungen ausgeweitet werden.

Proteinsignaturen für komplexe Fragestellungen

Jede Therapieantwort hängt nicht nur vom Tumor ab, sondern auch von der Physiologie des Patienten. Diese wird jedoch durch die Analyse der Tumor-DNA nicht abgebildet. Proteomik hingegen eignet sich sehr gut, um einen globalen Überblick über die Physiologie eines Individuums zu erlangen, und ist genauso attraktiv, um prognostische und prädiktive Modelle zu erstellen, in denen sowohl Tumor- als auch „Wirts“-Informationen einfließen. Daher widmen sich viele Ansätze in Forschung und Entwicklung der Analyse komplexer Proteinstrukturen.

Im Rahmen des BMBF-geförderten Berliner Verbundprojekts *Multimodale klinische Massenspektrometrie für die Untersuchung von Therapieresistenz* (MSTARS) kooperieren mehrere Forschungsgruppen, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), dem Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik und der Humboldt-Universität zu Berlin ansässig sind. Mithilfe der Massenspektrometrie können Tausende Peptide kostengünstig und absolut quantifiziert werden. Dadurch können Veränderungen im Proteom erkannt sowie standardisierte und modernste Proteom-Analysen etabliert werden, um Therapieentscheidungen zu unterstützen. Posttranslationale Veränderungen, wie z. B. die Phosphorylierung oder Glykosylierung von Proteinen werden hier ebenfalls adressiert. Perspektivisch sollen die Verfahren und Analysen in der onkologischen Klinik regulär eingesetzt werden.



Für die Untersuchung möglicher Biomarkerkombinationen im Hochdurchsatzverfahren ist die Antikörper-Microarraytechnologie hervorragend geeignet. Die Sciomics GmbH in Heidelberg nutzt diese Technologie, um aussagekräftige Proteinpanels zusammenzustellen. Im Bereich des B-Zell-Lymphoms wurden so mehr als 200 krankheitsassoziierte Proteine gefunden, bei denen eine Auswahl als robuste Biomarker genutzt werden kann. In einem weiteren Projekt konnte eine Gruppe von drei Biomarkern identifiziert werden, die perspektivisch für die Diagnose des Glioblastoms verwendet werden können. Intensiv arbeitet Sciomics an neuen prädiktiven Biomarkern für ein Akutes Nierenversagen oder einen schweren Verlauf bei Atemwegsinfekten wie Covid-19. Für Sciomics werden hierbei posttranslationale Modifikationen, die eine Aussage über Aktivität oder Langlebigkeit von Proteinen geben können – allen voran Phosphorylierung, Ubiquitylierung und Acetylierung – zunehmend interessanter.

Extrazelluläre Vesikel als neuer Biomarker

Extrazelluläre Vesikel (EVs) sind ein recht neues Forschungsfeld in der Biomedizin. Von der Zelle direkt als Mikrovesikel (100 nm bis >1 µm) abgeschnürt oder als Exosom (35–150 nm) durch Verschmelzen eines multivesikulären Körperchens mit der Plasmamembran freigegeben dienen sie dem Informationsaustausch zwischen Zellen. Die Analyse dieser Vesikel für die Tumordiagnostik erscheint heute naheliegend. Sie sind nicht nur durch ihre umgebende Lipiddoppelmembran stabil, sondern können auch die Blut-Hirn-Schranke passieren, wodurch die Hoffnung besteht, zukünftig Rückschlüsse auf Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) ziehen zu können. Da es sich um ein noch relativ junges Forschungsfeld handelt, liegen die Herausforderungen derzeit vor allem auf der Isolation und Charakterisierung der Vesikel. Weder mit Ultrazentrifugation noch mit Größenausschlusschromatografie können reine Vesikel aus Blutplasma gewonnen werden. Die Trennung von Proteinaggregaten und Lipoproteinen ist aufgrund der geringen Größe der Vesikel nicht trivial. Am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (Fh IZI) in Leipzig werden daher diejenigen Vesikel mit Magnetbeads isoliert, die zuvor mit passenden Antikörpern konjugiert wurden. Für die zukünftige Anwendung im diagnostischen Bereich



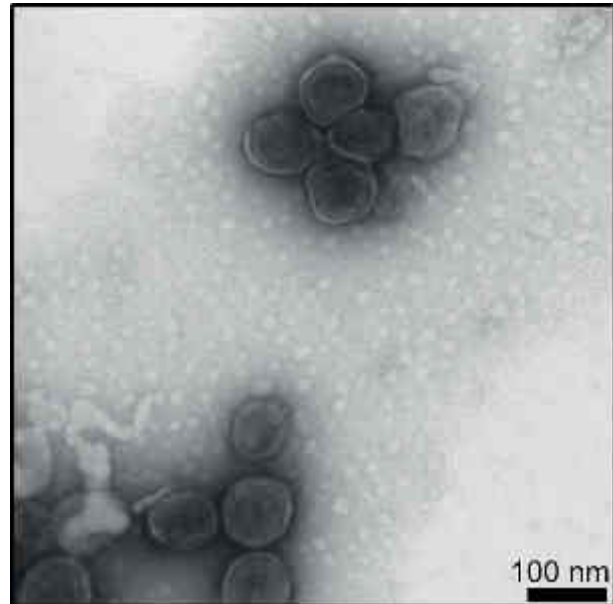
© Sciomics GmbH

„Der Nachweis des Phosphorylierungsstatus und anderer posttranslatiionaler Modifikationen für die Gesamtheit der untersuchten Proteine ist für uns besonders spannend,

da meist mehr als 50 % des Informationsgehalts auf der Ebene der Proteinmodifikationen liegen.“

Dr. Christoph Schröder

Gründer & CEO Sciomics GmbH



Extrazelluläre Vesikel in der Zellkultur, Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme © Dr. Gerd Hause

muss beachtet werden, standardisierte Bedingungen für Probenahme und Lagerung zu definieren, um eine hohe Probenqualität und Aussagegenauigkeit zu gewährleisten.

Liquoranalytik für maligne Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Cerebrospinalflüssigkeit, kurz CSF oder Liquor, dient vor allem dem Schutz des Gehirns vor äußeren, mechanischen Einflüssen. Zunehmend interessant wird dessen Analyse jedoch für verschiedene Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Der Bereich Personalisierte Tumorthherapie des Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Regensburg arbeitet daran, die Liquoranalyse zu nutzen, um neue Therapieoptionen für Patienten mit primären und sekundären Hirntumoren zu erschließen. Da Gewebebiopsien in vielen Fällen nicht möglich sind oder zumindest ein großes Risiko für Patienten darstellen, isolieren ITEM-Forschende seltene Tumorzellen aus dem durch eine Lumbalpunktion gewonnenen Liquor. Mithilfe molekularer Einzelzellverfahren zur DNA- und RNA-Analytik können so aktivierte Signalwege und Mutationen nachgewiesen werden. Insbesondere bei seltenen Tumoren im Kindesalter könnte dieses Konzept in der Zukunft eine Vielzahl neuer Möglichkeiten für die Behandlung der Patienten eröffnen.

Kombination der Analyte für präzisere Diagnostik und Prädiktion

Noch interessanter wird die Untersuchung verschiedener Analyte sowie die Verwendung unterschiedlicher „Liquid Biopsies“ in Kombination mit weiteren Untersuchungsergebnissen. Die Verarbeitung dieser Datenmengen sowie die Zusammenführung der Erkenntnisse daraus stellt die Biomedizin vor neue Herausforderungen, die Teil der Beschreibungen des nächsten Kapitels sein werden.

Weiterführende Links und Literatur:

microRNA

- https://www.innovation-strukturwandel.de/strukturwandel/de/unternehmen-region/die-initiativen/wachstumskerne/_documents/praemed-bio-praezisionsmedizin-h-biomarkerbasierte-diagnostik
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35361874/>
- [https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643\(22\)00093-5/fulltext](https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643(22)00093-5/fulltext)

Proteinsignaturen

- <https://mstars.mscoresys.de/research/proteomics>
- Plasma protein analysis of patients with different B-cell lymphomas using high-content antibody microarrays: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prca.201300048> (1)
- Definition of a serum marker panel for glioblastoma discrimination and identification of Interleukin 1 β in the microglial secretome as a novel mediator of endothelial cell survival induced by C-reactive protein: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1874391915300804?via%3Dihub> (2)

Extrazelluläre Vesikel

- Potential and challenges of specifically isolating extracellular vesicles from heterogeneous populations: DOI 10.1038/s41598-021-91129-y; <https://www.nature.com/articles/s41598-021-91129-y>
- Two-Step Competitive Hybridization Assay: A Method for Analyzing Cancer-Related microRNA Embedded in Extracellular Vesicles: DOI 10.1021/acs.analchem.1c03165.; <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.analchem.1c03165>
- Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Positive Extracellular Vesicles in Urine – A Potential Liquid Biopsy Strategy for Prostate Cancer Diagnosis?; <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/12/2987>

Liquoranalytik

- Isolated metastasis of an EGFR-L858R-mutated NSCLC of the meninges: the potential impact of CXCL12/CXCR4 axis in EGFR mut NSCLC in diagnosis, follow-up and treatment: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5922360/pdf/oncotarget-09-18844.pdf>
- A novel workflow for isolation and multi-omic profiling of DCCs derived from cerebrospinal fluid of patients with pediatric brain cancer: https://aacrjournals.org/cancerres/article/79/13_Supplement/LB-239/638080/Abstract-LB-239-A-novel-workflow-for-isolation-and

Gastbeitrag

miRisk: eine microRNA-Signatur zur Vorhersage des Nutzens von Immuntherapien bei Lungenkrebs



Bruno Steinkraus, PhD
Chief Scientific Officer,
Hummingbird Diagnostics

Immuntherapien sind bei verschiedenen Krebsarten hochwirksam, doch profitieren nicht alle Patienten in gleichem Maße. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) könnte der Nachweis von fünf microRNAs im Blut den gezielteren Einsatz nebenwirkungsträchtiger Immunonkologika ermöglichen: Diese würden dann nur bei Patienten verwendet, denen sie voraussichtlich ein längeres Überleben ermöglichen.

Aktuell verfügbare immunonkologische Biomarker sind tumorzentriert. Der Nachweis von Liganden-Expression auf dem Tumor, erhöhte Antigenität aufgrund hoher Mutationslast sind vorherrschende Methoden. Beide erfordern Biopsien und lassen systemische Immunfunktionen als wichtige Akteure im Krankheitsgeschehen außer Acht. Letzteres gilt auch für die Analyse im Blut zirkulierender Tumor-DNA („Liquid Biopsy“).

Immunonkologische Therapien sollen die körpereigene Abwehr auf Tumorzellen fokussieren. Molekulare Immunparameter versprechen daher wertvolle prognostische Information zum Erkrankungsverlauf – und im besten Fall prädiagnostische Aussagen zur Wirksamkeit der Therapien.

Hummingbird Diagnostics sieht einen hohen Bedarf an Biomarkern, die den individualisierten Einsatz von Krebsimmuntherapien optimieren. Beim NSCLC wird über die Gabe dieser oft hochwirksamen Medikamente bisher anhand der Quantifizierung des PD-L1-Antigens im Tumorgewebe entschieden. Diese sagt jedoch nur bei etwa 30% der Patienten das Ansprechen der Erkrankung zutreffend voraus.

Forschungsergebnisse, die Wissenschaftler des Unternehmens und ihre Koautoren unlängst veröffentlichten, zeigen, dass die Quantifizierung im Blut zirkulierender microRNAs (miRNAs) dazu beitragen kann, Immuntherapien gezielter einzusetzen.¹ Als molekulare Steuerelemente kontrollieren miRNAs die Aktivität zahlreicher Gene. Die im Blut bemerkenswert stabilen Moleküle eignen sie sich gut für das Profiling in Hochdurchsatzverfahren.

1 Rajakumar T et al. A blood-based miRNA signature with prognostic value for overall survival in advanced stage non-small cell lung cancer treated with immunotherapy. *npj Precision Oncology* 2022; 6:19. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00262-y>.

Anhand der miRNA-Profile aus Blut von Patienten entwickelten die Wissenschaftler einen Risikoscore (miRisk), der die Überlebenszeit nach Immuntherapie beim fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IV) prognostiziert. Sein Vorhersagewert übertrifft den des Nachweises von PD-L1, des meistgenutzten Biomarkers für den Einsatz von PD-1-gerichteten Immuntherapien. Laut Bruno Steinkraus, Chief Scientific Officer von *Hummingbird Diagnostics*, zeigt dies, dass microRNAs „Erkrankungsprozesse und die Konstellation des Immunsystems sehr gut reflektieren“.

Die fünf microRNAs der Signatur stammen größtenteils aus myeloischen Zellen, die in der Umgebung des Tumors eine zentrale Rolle als „Ersthelfer“ spielen und der bisher vordringlich beachteten T-Zell-Antwort bestmögliche Bedingungen schaffen. *Hummingbird Diagnostics* entwickelt nun auf Basis des miRisk-Scores einen Test für die klinische Routineanwendung: Es gilt, möglichst viele Patienten zu identifizieren, bei denen die PD-(L)1-gerichtete Immuntherapie hohen Nutzen verspricht, und denjenigen Patienten, die voraussichtlich kaum profitieren, die Nebenwirkungen der Behandlung zu ersparen.

Hummingbird Diagnostics wurde 2016 mit Fokus auf die Entwicklung von microRNA-Biomarkern für Früherkennung, erkrankungsspezifische Prognosen, Prädiktion des Therapieansprechens und patientenzentrierte Behandlungsoptionen gegründet. Die in Heidelberg ansässige Firma plant die Einrichtung eines Standorts in den USA, um miRNA-Analysen als laboreigene Dienstleistung anzubieten.

KONTAKT

Kathrin Waurich-Hähnlein
Marketing und PR
Hummingbird Diagnostics GmbH
Im Neuenheimer Feld 583
69120 Heidelberg, Germany
Tel.: +49 6221 9143330
E-Mail: kwaurich@hb-dx.com
<http://www.hummingbird-diagnostics.com>



Data Science für die Entdeckung und Auswertung komplexer Biomarkerprofile in der Onkologie

Die Menge an Daten, die im Rahmen der Forschung, aber auch bei der Behandlung von Patienten entstehen, nimmt ständig zu. Die Möglichkeit, diese Daten mittels bioinformatischer Methoden auszuwerten – auch zu bewerten – steigt nahezu im gleichen Maß. Im Rahmen der Liquid Biopsy geht es darum, aus einer Vielzahl von Messdaten diejenigen herauszufiltern, die relevant für Diagnostik und Therapie sind. Dies kann wesentlich erleichtert und beschleunigt werden, wenn die Potenziale der Data Science genutzt.

Next Generation Sequencing (NGS) für Diagnostik und Therapie

Mit Entwicklung und Verbesserung der Methoden im Bereich der Sequenzierung ist es heute möglich, die Abfolge der einzelnen Bausteine in der DNA – der Basen – schnell zu bestimmen und Abweichungen zu detektieren. Bei der Liquid Biopsy mittels Next Generation Sequencing nutzt man aus, dass Tumore zellfreie DNA in die Blutbahn des Patienten in einem höheren Maße als gesunde Zellen abgeben. Die Tumor-DNA unterscheidet sich dabei durch bestimmte genetische Varianten (Biomarker) von der normalen DNA. Dennoch ist der Anteil von Tumor-DNA typischerweise geringer als 1 %. Ohne geeignete Methoden der Molekularbiologie und Bioinformatik könnten die genetischen Tumorprofile in der Liquid Biopsy nicht bestimmt werden.

Der Vorteil der NGS Liquid Biopsy für die klinische Diagnostik ist, dass ein umfassendes Profil aller im Körper des Patienten befindlichen Tumorzellen (also auch Metastasen) erstellt und parallel zu verschiedenen Therapieansätzen beobachtet werden kann.

Software spielt also eine große Rolle für die analytische Leistungsfähigkeit der Diagnostik und für den Patienten-

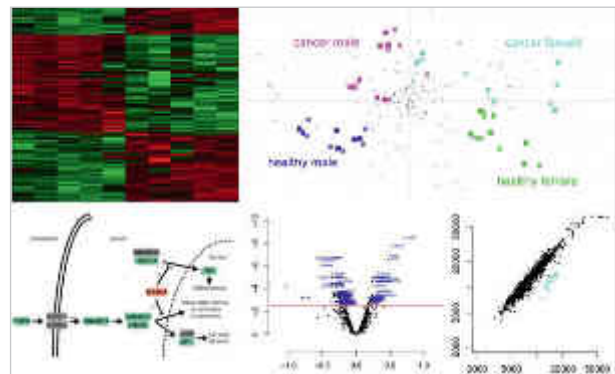


© Kristina Bekker

„Liquid Biopsy mittels NGS bietet revolutionäre Möglichkeiten, Tausende von genetischen Biomarkern mit hoher Sensitivität, also in frühem Krankheitsstadium, nachzuweisen. Die eigentliche

Herausforderung besteht darin, eine Fehlerrate nahe Null zu erreichen, denn man kann die Ergebnisse in der Praxis nicht mit einer unabhängigen Methode bestätigen.“

Dr. Lena Hausdorf, Mitgründerin Limbus Medical Technologies GmbH



Die Auswertung der Microarraydaten mittels bioinformatischer Methoden ist sehr komplex. © Sciomics GmbH

nutzen. Für den Einsatz in der Routinediagnostik ist es unerlässlich, dass diese wichtigen Komponenten als Medizinprodukt zugelassen sind, da sonst der aufwendige Nachweis der Leistungsfähigkeit auf den Arzt bzw. das Labor zurückfällt.

Auswertung komplexer Microarraydaten mittels Bioinformatik

Für eine Hochdurchsatzanalyse möglicher tumorassoziierter Biomarker ist die Verwendung der Microarraytechnologie sinnvoll – verbunden mit einer bioinformatischen Auswertung. So nutzt die 2013 aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg ausgegründete Sciomics GmbH diese Technologien, um komplexe Proben auf Tumorproteinsignaturen zu untersuchen und mittels *Machine Learning* Markerkombinationen mit bestmöglicher Genauigkeit auszuwählen. Von acht derzeit in der Entwicklung befindlichen Biomarkerpanels konzentrieren sich vier auf die Onkologie. Um einen Eindruck von der Größenordnung zu erhalten: In die Analysen gehen meist mehrere Hundert Proben ein, jede mit jeweils 8000 Datenpunkten, die einer Messung von 1438 Proteinen mit ca. 2000 verschiedenen Antikörpern in vier technischen Replikaten entsprechen. Durch die entsprechende Parallelität der Messungen mit minimalen Probevolumina und bei höchster Sensitivität und Datenqualität steigt die Chance erheblich, Markerkombinationen für präzisere Aussagen über Medikamentenwirksamkeit oder Ausprägung einer Tumorerkrankung zu treffen.

Data Science von der Erforschung der Erkrankung bis hin zur Auswahl der geeigneten Therapie

Das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fh ITEM) in Regensburg arbeitet im Forschungsschwerpunkt „Personalisierte Tumorthherapie“ an einem um-

fassenden Ansatz zur Diagnostik und Therapieprädiktion in der Onkologie. Die Kombination aus funktionellen Daten von direkt aus Patientenmaterial generierten präklinischen Modellen und der komplexen MultiOmics-Analyse einzelner Zellen dienen den Forschenden am ITEM gleichermaßen zur Identifizierung von Zielstrukturen für neuartige therapeutische als auch diagnostischer Ansätze. Verbunden ist dies nicht nur mit einer bioinformatischen Aufarbeitung der Ergebnisse, sondern ebenfalls mit einer mathematischen Modellierung von Krankheitsprozessen.

In diesem Zusammenhang wurden im Projekt „Pleura-Screen“ Behandlungsoptionen im Bereich des Lungenkarzinoms untersucht. Dieser Ansatz wurde an malignen Flüssigkeitsansammlungen wie z. B. Pleuraergüssen überprüft.

Die frisch gewonnenen Zellsuspensionen wurden hierzu innerhalb kürzester Zeit zunächst auf die Wirkung von 133 zur Therapie zugelassenen Medikamenten untersucht. Parallel wurden molekulare Analysen an seltenen Tumorzellen der Patienten und Patientinnen durchgeführt, um Genveränderungen zu identifizieren, die mittels zielgerichteter Medikamente behandelt werden können. Das Ziel des ITEM Regensburg ist es, funktionelle und MultiOmics-Daten sowie weitere klinische Daten mithilfe bioinformatischer *Workflows* zu integrieren, um eine verbesserte Diagnostik und damit eine effektivere Therapieprädiktion für Krebspatienten und -patientinnen zu ermöglichen.

Weiterführende Links und Literatur:

Sequenzierdaten

- <https://blog.limbus-medtec.com/high-sensitivity-solutions-for-liquid-biopsy-from-ngs-ca1bc1a85a96>

Microarraydaten

- [https://www.mcponline.org/article/S1535-9476\(20\)34404-2/fulltext](https://www.mcponline.org/article/S1535-9476(20)34404-2/fulltext)
- <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pmic.201300320>

Multi-Omics-Daten

- <https://www.item.fraunhofer.de/de/forschungsschwerpunkte/tumorthherapie.html>

Interview



Sergey Biniaminov
Gründer der HS Analysis GmbH

Ein wichtiges Thema bei Diagnose und Therapie besteht zunehmend in der Datennutzung und Datenintegration aus verschiedenen Quellen: Ergebnisse diverser Laboranalysen, Daten aus der Bildgebung, ggf. vergangene Therapien inklusive deren Wirksamkeit. Wenn man diesem Weg folgt, erscheinen die nächsten Fragen: Was ist mit den nicht klinischen Daten, z. B. aus grundlagen- oder anwendungsorientierter Forschung? Könnten diese nicht ebenfalls integriert werden? Wie könnte eine automatisierte Auswertung erfolgen? Über diese und weitere Aspekte sprechen wir mit Sergey Biniaminov, Data Scientist und Gründer der HS Analysis GmbH:

Lieber Herr Biniaminov, Sie stehen in engem Austausch zu verschiedenen Kliniken – was sind dort mit Blick auf Bioinformatik, Data Science oder auch in der IT die größten Herausforderungen?

Die Herausforderungen, denen ich begegne, liegen oft im Bereich der verwendeten Softwarelösungen und bei der

fachübergreifenden Kooperation. Zu den Softwarelösungen: Es werden häufig Open-Source-Programme verwendet, die rudimentäre KI-Werkzeuge enthalten. Diese sind nur für Analysen meist ausreichend geeignet, es fehlt aber ein geeignetes Datenmanagement im Hintergrund. Dies ist jedoch wichtig für eine strukturierte Annotation und Auswertung der Daten, sodass *Deep-Learning*-Modelle am Ende reproduzierbar erstellt werden können. Bei der Auswahl der besten Modelle bin ich dafür, in einen offenen Wettbewerb zu treten. Nicht nur die Zusammenarbeit der Disziplinen in einem Haus ist in diesem Kontext wichtig, sondern auch die Zusammenarbeit mit geeigneten wissenschaftlichen Einrichtungen und forschungsorientierten Unternehmen. Es muss Möglichkeiten geben, die verschiedenen Modelle miteinander vergleichen zu können, um das für die eigene Fragestellung optimale herauszufiltern. Aus diesem Grund rufen wir Ärzte und Informatiker auf, mit uns zusammenzuarbeiten!

Wie wichtig ist die Datenqualität? Muss diese verbessert werden – oder ist eine Vereinheitlichung wichtiger?

Ich höre oft, dass die Menge der Daten eine wichtige Schraube bei der Entwicklung von *Deep-Learning*-Algorithmen ist. Und obwohl man eine gewisse „Mindestmenge“ an Daten benötigt, spielt die reine Anzahl nicht die zentrale Rolle. Sehr wichtig hingegen sind die Datenqualität und – das darf dahinter nicht zurücktreten – die passende Struktur bei

der Annotation der Daten. Dabei ist es durchaus sinnvoll, reale Daten zu verwenden, die u. U. auch ein „Hintergrundrauschen“ enthalten können. Durch die richtige Annotation spielt dies dann bei der weiteren Analyse keine Rolle mehr. Um einen Eindruck von der Relevanz zu bekommen, sei ein kurzes Beispiel aus der Praxis gegeben. Geht man in drei Schritten vor – 1. Erhalt hochqualitativer Daten, 2. Erhalt der Vielfältigkeit der Daten inkl. hochwertiger Annotation, 3. Sicherstellen einer Interoperabilität – setzen wir komplexe Projekte innerhalb von zwei bis sechs Monaten um, wobei die Entwicklung des reinen Algorithmus in etwa zwei bis drei Wochen möglich ist.

Was müssen neue Auswertungs- und Analysensysteme bieten, z. B. im Hinblick auf ein „Liquid-Biopsy-Panel“?

Gerade haben wir über Datenqualität gesprochen. Die Daten für eine einmalige Analyse zur Verfügung zu stellen, genügt aus meiner Sicht jedoch nicht. Für weitere Anwendungen ist es bedeutsam, dass die Daten auch nach der ersten Auswertung noch digital vorliegen und genutzt werden können. Für eine schnellere Nutzung ist es ebenfalls notwendig, dass Daten im Prozess der Generierung digital erstellt oder zumindest zeitnah automatisiert umgewandelt werden. Das ist schon heute mit der bestehenden Infrastruktur möglich.

Zudem ist es wichtig, die verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten in ein gemeinsames System einzubinden. Die vielfältigen Ergebnisse aus der Liquid-Biopsy-Analyse, wie z. B. Sequenzierungs- oder Massenspektrometriedaten sollten mit weiteren Ergebnissen, wie z. B. Gewebsschnitten, Daten aus der Bildverarbeitung und weiteren Behandlungsdaten, kombiniert werden. Wir bei der HS Analysis haben dafür ein modulares Baukastensystem entwickelt. Die Originalmessdaten werden extrahiert, eine künstliche Intelligenz analysiert für jedes gewünschte Modul einzeln und führt die Ergebnisse am Ende zusammen. Denn eines darf man nicht vergessen: Die künstliche Intelligenz bildet zwar unser neurologisches System ab, kann aber im Vergleich zu unserem Gehirn nicht verschiedene Fragestellungen gleichzeitig und zusammen bearbeiten. Daher trainieren wir sie in einer künstlichen Umgebung, in der sie ähnlich wie ein Zug an einem Gleis entlangfährt – viele parallele Gleise entsprechen dabei der Auswertung der verschiedenen Analysen.

Können Sie ein konkretes Anwendungsbeispiel skizzieren?

Hier möchte ich auf zwei Beispiele eingehen. Da unsere medizinische Zusammenarbeit in der Vergangenheit immer mit universitären Kliniken bestand, haben wir letztes Jahr einen wichtigen Schritt für die Entwicklung unseres Unternehmens vollzogen und arbeiten nun zusammen auch mit weiteren Kliniken. Wir etablieren moderne Therapien gegen das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC). Hier nutzen wir die Behandlungsdaten von etwa 70 Patientinnen und Patienten über den gesamten Erkrankungszeitraum. Dies beinhaltet die diagnostischen Daten, aber auch die Informationen, welche Medikamente und Therapien eingesetzt wurden und wie die Erkrankung schließlich endete.

Wir entwickeln nun eine Assistenz-KI, die zukünftig als unterstützendes Werkzeug bei der Auswahl der geeigneten Therapien fungieren soll.

Bei einem weiteren Projekt verlassen wir den onkologischen Bereich und wenden uns der Dermatologie, genau genommen der Therapie durch KI-unterstützten Therapie der Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris), zu. Bei diesem Vorhaben wird nicht nur eine Therapieentscheidung unterstützt, sondern auch das Gesundheitssystem entlastet, indem der Patient die Möglichkeit hat, frühzeitig auf eine mögliche Erkrankung zu reagieren. Verwendet werden dabei von Patienten mittels Smartphone-Kamera zu Hause gewonnene Daten. Entscheidend ist, dass aus diesen ein 3-D-Bild generiert und die Daten sowie deren Auswertung durch einen KI-basierten Algorithmus an einen Arzt übermittelt werden. Dieser erhält Therapieempfehlungen aufbauend auf dem gesamten Verlauf und kann nun über den weiteren (Behandlungs-)Weg entscheiden.

Im medizinischen Bereich gibt es verschiedene Regulierungen, um die Sicherheit für Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Wie empfinden Sie dies: Gibt es ein „zu viel“ oder in gewissen Bereichen sogar ein „zu wenig“?

Eines vorab: Eine Validierung oder auch Prüfung der Methoden empfinde ich als absolut notwendig. So arbeite ich im Rahmen meiner Vorstandstätigkeit bei der IHK in Karlsruhe mit der DEKRA und dem TÜV Süd zusammen, um über Anwendungen künstlicher Intelligenz in verschiedenen Bereichen – nicht nur medizinischen – zu diskutieren. In diesem Rahmen stimme ich mich auch mit Abgeordneten des Deutschen Bundestags ab, die dann ihrerseits in Brüssel in den Dialog zum AI-Act treten. Es ist sehr wichtig, sich in diesem Rahmen mit der MDR und IVDR auseinanderzusetzen. Allerdings darf man auch Regelungen anderer Länder, wie z. B. der FDA in den USA, nicht außer Acht lassen.

Ein Problem all dieser Regulierungen sehe ich jedoch darin, dass sie nicht für bioinformatische Auswertungen oder die Anwendung der künstlichen Intelligenz gemacht wurden. Welche Probleme das mit sich bringt, erkennt man erst im Prozess der Zulassung oder Validierung. Die Methoden hier sind oft zu allgemein und dadurch dann – auch wenn es im ersten Moment als Widerspruch erscheint – zu umständlich. Es ist wichtig, dass auch aufseiten der Regulierungsbehörden ein Verständnis der medizinischen Daten, der *Deep-Learning*-Umsetzung sowie der Modelle, die im Endeffekt hinter einer Auswertung stehen, besteht. Es muss generell darauf geachtet werden, dass KI-Regulierung nicht dazu führt, dass kleine und mittlere Unternehmen aufgrund zu hoher regulatorischer und bürokratischer Hürden von der Anwendung und Nutzung von KI abgehalten werden. Bei dem geplanten AI-Act handelt es sich um ein sehr komplexes Vorhaben. Die EU muss Guidance-Dokumente bereitstellen, um den AI-Act auch für Kleinstunternehmen handhabbar zu machen.

Wo bestehen aus Ihrer Sicht in Deutschland Hindernisse für kleine und mittlere Unternehmen, wie können


diese überwunden werden?

Ein wichtiger Punkt ist die Finanzierung von Forschung und Entwicklung bei kleinen und mittleren Unternehmen. Ich habe die HS Analysis und BIN Holding selbst aufgebaut, sie liegen vollständig in meiner Hand. Neue Entwicklungen – aber auch die Zertifizierung erfolgreicher Entwicklungen – werden hier durch Eigenkapital oder im Rahmen von Kooperationsprojekten umgesetzt. Gerade für Letzteres ist es wichtig, dass es geeignete und gut ausgestattete Förderprogramme gibt, auf die die HS Analysis zurückgreifen kann. Ich glaube, das trifft auf viele kleinere und mittlere Unternehmen zu. Denn die Alternativen – Einwerben von Fremdkapital oder Teilverkauf an Großunternehmen – kommt für mich eigentlich nicht infrage. Ich glaube, wir müssen hier in Deutschland die Chancen nutzen und die Entwicklungen im Bereich der digitalen Innovationen und künstlichen Intelligenz selbst in die Hand nehmen, eine unabhängige KI-Nation werden und KI-Bewusstsein entwickeln, sodass wir auch zukünftig technologisch mit anderen Nationen Schritt halten können und ein attraktiver Ort zum Leben und Arbeiten in diesem Bereich bleiben.

Zum Schluss noch eine Frage: Nachwuchs und junge Fachkräfte im Bereich der IT oder Bioinformatik sind ja

gerade hierzulande ein großes Thema. Wie gehen Sie damit um?

Für mich ist das ein ganz wichtiger Punkt. Um Schüler, Studenten – aber auch Erwachsene aus allen anderen Bereichen – für das Thema zu begeistern, haben meine Frau und ich die BIN Akademie ins Leben gerufen. Dies ist eine privat getragene Akademie, die sich zum Ziel gesetzt hat, Wissen aus dem Bereich der *Data Science* kostenfrei praktisch und theoretisch zu vermitteln. Vor der Corona-Pandemie haben wir jährlich eine Veranstaltung durchgeführt, in der während eines verlängerten Wochenendes Grundlagen im Bereich der *Data Science* vermittelt wurden. Programmierkenntnisse o. Ä. waren für die Teilnahme nicht notwendig – aber Interesse am Thema. Wir wollen wieder zu diesem Format zurückkehren, am liebsten direkt im November. Aktuelle Informationen können über die Homepage <https://scion.hs-analysis.com/> abgerufen werden.

Lieber Herr Biniaminov, wir danken Ihnen für das Gespräch. 

Das Gespräch führte Dr. Christine Mißler, Berlin Partner für Wirtschaft und Technologie GmbH; Handlungsfeldmanagerin Lebenswissenschaften und Technologien im Cluster Gesundheitswirtschaft Berlin-Brandenburg.

Weiterführende Links:

- <https://www.hs-analysis.com/2018/11/19/rueckblick-scion-herbst-2018/>
- <https://www.hs-analysis.com/2022/05/23/system-integration-ai-vision-gesture-recognition/>
- <https://scion.hs-analysis.com/>

Qualitätssicherung von Untersuchungen mittels Liquid Profiling im Bereich der Onkologie

Die Liquid Biopsy eröffnet neue Möglichkeiten bei der diagnostischen Charakterisierung von Tumoren und in der Therapiebegleitung. Die Untersuchungen finden mittlerweile nicht mehr nur im Rahmen klinischer Studien statt, für die ein eigenes Regelwerk besteht, sondern zunehmend im Rahmen der Patientenversorgung. Damit ist es notwendig, die bestehenden gesetzlichen und normativen Regelungen zu beachten. Aufgrund des innovativen Charakters besteht zudem die Notwendigkeit, verbindliche Rahmenbedingungen auf Grundlage des Stands der Wissenschaft zu definieren.

Erste Empfehlungen wurden schon mit der S1-Leitlinie „Tumorgenetik – Diagnostik im Kontext maligner Erkrankungen“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) definiert.

Verschiedene Richtlinien und Vorgehensweisen fließen in die Anwendung ein

Die Anwendung diagnostischer Verfahren in der Medizin unterliegt auf jeden Fall den Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK). Zudem wird die Verwendung diagnostischer Verfahren in der Europäischen Union durch die EU-In-vitro-Diagnostika-Verordnung (IVDR) geregelt, die eng mit der EU-Medizinprodukteverordnung verbunden ist und zu der es mehrere ergänzende gesetzliche Regelungen gibt. Eng damit verknüpft ist zudem die Akkreditierung nach DIN EN ISO 15189 (Medizinische Laboratoriumsdiagnostik) und DIN EN ISO/IEC 17020 (Pathologie), die weltweit die Kompetenz in diagnostischen Verfahren belegt und in Deutschland von über 450 (DIN EN ISO 15189) bzw. 120 (DIN EN ISO/IEC 17020) Einrichtungen erreicht wurde. Da sich die Liquid Biopsy und das Liquid Profiling an der Grenze zwi-

schen mehreren diagnostischen Fachdisziplinen bewegen, findet eine detaillierte Abstimmung zwischen den betreffenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften bereits statt. Das wird vor allem durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) unterstützt, die die Verantwortlichkeiten für Labormedizin und Pathologie in einem Bereich zusammengeführt hat. Allen Regularien im medizinischen Labor ist gemeinsam, dass die dort durchgeführten Methoden durch folgende Eigenschaften charakterisiert sein müssen:

1. Die Verfahren müssen auf einer **wissenschaftlich** begründbaren Methode aufbauen. Das ist eng verbunden mit dem Stand der Wissenschaft, der sich typischerweise aus den Leitlinien der AWMF und insbesondere bei innovativen Methoden aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen in Peer-reviewten Zeitschriften definieren lässt.

2. Die Verfahren müssen einen **diagnostischen Wert** aufweisen. Es muss also möglich sein, auf Grundlage eines Untersuchungsergebnisses einen ärztlichen Befund zu erstellen, aus dem sich Schlussfolgerungen für den behandelnden Arzt und den Patienten ergeben. Wünschenswert sind dabei die Ergebnisse randomisierter, doppelt verblindeter klinischer Studien.

3. Im Labor muss es möglich sein, das Verfahren zu **validieren** oder im Falle eines kommerziell verfügbaren Testsystems zu verifizieren. Bei der Validierung stoßen viele Laboratorien rasch an die Grenzen ihrer Möglichkeiten. Das betrifft nicht nur die regulatorischen Anforderungen der IVDR, sondern auch die technischen Aspekte im Labor. Liquid-Biopsy-Tests sind häufig multiparametrisch, die erforderlichen Proben sind meist nicht in großer Anzahl und ausreichender Menge und in angemessener Qualität zugänglich und die Durchführung erfordert erhebliche Ressourcen. Obwohl die IVDR medizinischen Einrichtungen das Recht auf Durchführung eigenentwickelter Verfahren einräumt, sofern genau definierte Bedingungen erfüllt sind, werden sich die meisten Laboratorien so weit wie möglich für IVD-markierte Testkits entscheiden. Wenn doch eigenentwickelte Systeme zum Einsatz kommen, reichen die An-

forderungen weit in die Labordiagnostik hinein und fordern eine Akkreditierung nach DIN EN ISO 15189 im Labor bzw. nach DIN EN ISO/IEC 17020 in der Pathologie oder aber – in Laboratorien – ein gegenüber den Anforderungen der Rili-BÄK erheblich erweitertes Qualitätsmanagementsystem. Hinweise hierzu finden sich in den Dokumenten der Ad-hoc-Kommission „In-vitro-Diagnostik“ der AWMF.

4. Im Labor muss eine Strategie für die **interne Qualitätssicherung** etabliert sein. Typischerweise wird durch geeignete Kalibratoren und Kontrollen gewährleistet, dass die Analytik stabil verläuft und die Ergebnisse von Tag zu Tag vergleichbar sind. Hier ergeben sich insbesondere bei multiparametrischen Tests große Herausforderungen, da gewährleistet sein muss, dass alle Einzelparameter korrekt erfasst werden. Hier ist die Entwicklung innovativer, CE-zertifizierter standardisierter Qualitätsmarker für die Liquid Biopsy notwendig, die in der täglichen Diagnostik eingesetzt werden können. Bei der Liquid Biopsy werden typischerweise molekularbiologische Nachweise durchgeführt; hier basieren die Kontrollmaterialien meist auf definierten Sequenzen, die für die jeweiligen Fragestellungen repräsentativ sind.

5. Die **externe Qualitätssicherung** setzt in der Laboratoriumsmedizin und der Pathologie auf den Vergleich definierter Proben, die durch einen nach ISO 17043 akkreditierten Anbieter von Eignungsprüfungen verschickt werden. In der Pathologie ist die Teilnahme an Ringversuchen durch die QuIP GmbH etabliert. Erste Ringversuche zur Liquid Biopsy, z. B. Bestimmung der EGFR-Resistenz-Mutation T790M beim NSCLC oder einer PIK3CA-Mutation beim Mammakarzinom wurden erfolgreich durchgeführt. Die beiden etablierten Vorgehensweisen sind sehr unterschiedlich und nicht miteinander vergleichbar. Für die Liquid Biopsy kommen typischerweise auf Standards beruhende genetische Sequenzen zum Einsatz, der Einsatz von Patientematerial ist meist nicht möglich. Steht kein Ringversuch zur Verfügung, kann ein Austausch von Proben zwischen Labors erfolgen, wobei genau zu definieren ist, welche Zielparameter erreicht werden sollen. Kommen weder Ringver-



© Michel Buchmann

Eine kurze Frage an:

Dr. Lora Dimitrova, Projektmanagerin, QuIP GmbH

Was ist ein Ringversuch?

„Ein Ringversuch ist ein in sich geschlossener Eignungs- oder Leistungstest in einer Gruppe von Teilnehmern. Ringversuche sind wichtige und unverzichtbare Verfahren, um sicherzustellen, dass ein Institut mit seinen Analysen richtige und präzise Ergebnisse liefert. Die Teilnehmer erhalten von der QuIP GmbH Test-

Sets mit jeweils identischen Gewebe- oder Liquid Biopsy Proben. Diese werden anschließend unter festgelegten Bedingungen (Untersuchungszeitraum, Art der Rückmeldung an QuIP etc.) analysiert, wobei die QuIP GmbH den Teilnehmern keine Vorgaben hinsichtlich der einzusetzenden Methode macht (Methodenfreiheit). Alle Testergebnisse der Teilnehmer werden bei der QuIP GmbH gesammelt und statistisch aufbereitet. Der Vergleich der Ergebnisse erlaubt, Aussagen über die Messgenauigkeit und über die Messqualität der beteiligten Institute zu machen.“

suche noch Laborvergleiche infrage, ist dennoch ein geeignetes Vorgehen zu etablieren. Dieses beruht dann häufig auf dem Abgleich mit alternativen qualitätsgesicherten Verfahren im Labor oder auf klinischem Feedback. Diese Strategien müssen neben positiven auch negative Ergebnisse einbeziehen.

Erste Leitlinien nehmen das Thema der Liquid Biopsy auf

Um die weitere Implementierung der Liquid Biopsy in der Medizin zu verbessern, sind Leitlinien der AWMF von besonderer Relevanz. In der bereits vorliegenden S1-Leitlinie „Tumorgenetik – Diagnostik im Kontext maligner Erkrankungen“ werden klare Forderungen definiert, um eine hohe Qualität und Patientensicherheit zu gewährleisten. Dabei konstatieren die beteiligten Fachgesellschaften, dass „die Liquid Biopsy in definierten klinischen Konstellationen als komplementäre Methode zur gewebebasierten Analytik genutzt werden“ kann. Wie bei anderen Untersuchungsverfahren muss dabei die gesamte Prozesskette betrachtet werden, da auch die Liquid Biopsy durch biologisch-klinische, präanalytische und analytische Faktoren beeinflusst wird. Bei der Diagnostik mittels Liquid Biopsy, insbesondere bei der Analyse von ctDNA zur Detektion von Varianten, sollte vor allem wenn möglich immer eine histopathologische oder hämatologische Diagnose an Biopsien oder Knochenmarkausstrichpräparaten erstellt werden, solange keine Evidenz vorliegt, dass die ausschließliche Analyse aus

dem Blut die Bestimmung prädiktiver Biomarker oder therapeutischer Zielstrukturen mit hoher Präzision und Richtigkeit zulässt. Zudem wird in der Leitlinie gefordert, bei der tumorgenetischen Diagnostik von zirkulierender zellfreier DNA („Liquid Biopsy“) parallel Nicht-Tumor-DNA zu analysieren, um konstitutionelle und somatische Varianten eindeutig zuzuordnen zu können.

Anwendungsszenarien der Liquid Biopsy abhängig von der Art des Tumors und des Tumorstadiums

Für einzelne Tumoren gibt es mittlerweile hochwertige Publikationen zur Wertigkeit der Liquid Biopsy. Insbesondere bei häufigen Tumoren wie Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom und malignem Melanom wird der Einsatz diskutiert. Beweggrund ist dabei einerseits häufig der Gedanke, damit einfach eine Früherkennung durchführen zu können; ein Einsatz der Liquid Biopsy als Screeninguntersuchung ist aber nach gegenwärtigem Kenntnisstand abzulehnen. Neben der mitunter großen Rate an falsch-negativen oder falsch-positiven Ergebnissen kann insbesondere die Zuordnung zahlreicher Mutationen in den meisten Fällen nicht zuverlässig zu einem klinisch relevanten Tumor erfolgen. Zusätzlich könnte die Liquid Biopsy einen Stellenwert in der Verlaufsdiagnostik bei metastasierten Tumoren erlangen, da so möglicherweise das Problem der Tumorheterogenität adressiert werden kann, das sich in unterschiedlichen molekularen Varianten in verschiedenen Metastasen zeigt.



© Jens Beator

Eine kurze Frage an:

Dr. Jens Beator, Business Development Manager, SensID GmbH

Wie wird sich die Qualitätssicherung in der Liquid Biopsy entwickeln?

„In der Blutgruppendiagnostik beispielsweise wird routinemäßig mit Standards gearbeitet, sowohl mit täglichen Kontrollen als auch in regelmäßigen Ringversuchen. Diese Vorgehensweise kann und muss auch für die Liquid Biopsy mit molekularer Diagnostik umgesetzt werden, um Qualität, Vergleichbarkeit und

Aussagekraft der jeweiligen Ergebnisse überprüfen und sicherstellen zu können. In Ringversuchen werden bereits entsprechende Kontrollen für den Bereich Liquid Biopsy entwickelt und eingesetzt.“

Weiterführende Links und Literatur:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-017I_S1_Tumorgenetik-Genetische-Diagnostik-bei-malignen-Erkrankungen_2022-03.pdf
- <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/qualitaetssicherung/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-stellungnahmen/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-zur-qualitaetssicherung/labor/>
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=DE>
- Aktuelle Richtlinien über Suchfunktion auf der Homepage des DIN: <https://www.din.de/de>
- <https://www.dakks.de/de/home.html>
- <https://www.awmf.org/die-awmf/kommissionen/nutzenbewertung/ad-hoc-kommission-bewertung-von-medizinprodukten/ad-hoc-kommission-in-vitro-diagnostik.html#c1723>

Wie Flüssigbiopsien die personalisierte Onkologie vorantreiben



Prof. Dr. Hartmut Juhl
CEO, Indivumed Group

© Indivumed

Eine hochwertige und konsistente Sammlung von Bioproben erweist sich als unerlässlich für das Verständnis von Krebserkrankungen und die damit beabsichtigte Optimierung der Therapie. Da herkömmliche Tumorbiopsien invasiv oder schwer zugänglich sind, wenden sich Forscher nun vermehrt Plasmaproben zu.

Die zunehmende Sammlung molekularer Patientendaten hat den Bereich der Präzisionsmedizin revolutioniert und die Gesundheitsversorgung mehr und mehr auf den einzelnen Patienten zugeschnitten. Gerade bei Krebserkrankungen zeigt sich, wie individuell jeder Fall ist. Zu diesem Zweck entwickeln Biotech-Unternehmen Begleitdiagnostika, um den Krankheitsstatus des Patienten zu überwachen.

Flüssigbiopsien in der Anwendung

Bei Flüssigbiopsien kann durch die Entnahme von Proben über einen Zeitraum hinweg eine kontinuierliche Überwachung des Behandlungsstands erfolgen, wobei Rückfälle möglicherweise erkannt und verhindert werden können. Während die Analyse von Gewebebiopsien häufig auf einen bestimmten Zelltyp beschränkt ist, bieten z. B. Plasmaproben einen ganzheitlichen Einblick in die gesamte Tumorlandschaft, beispielsweise über die zirkulierende TumordNA.

Longitudinales Plasma: eine einzigartige Lösung

Diese Vorteile haben dazu geführt, dass das Interesse weltweit stark gestiegen ist. Man sieht eine zunehmende Nachfrage nach diagnostischen Begleitverfahren. Die Überwachung des Krankheitsstatus über die Zeit ist mit Blutbiopsien aufgrund des wenig invasiven Verfahrens möglich. Vor fünf Jahren hat Indivumed, ein Pionier im Bereich der Liquid-Biopsy-Diagnostik, eine spezielle Flüssigbiopsie-Biobank eingerichtet, die sich auf die Sammlung von Vollblutproben ambulanter Krebspatienten konzentriert. Bis zu sechsmal im Laufe der Behandlung wird dem Patienten Blut entnommen. Diese Proben werden aufgearbeitet und als longitudinales Plasma bezeichnet.

Im Gegensatz zu klinischen Studien, bei denen sich auf selektierte Patientengruppen beschränkt wird, reflektieren unsere Biobank und die dazugehörigen Daten die onkologische Routine. Durch die Vielfalt und Breite der Daten ist die longitudinale Plasmabiobank von Indivumed eine beliebte Wahl bei Kunden, darunter Unternehmen für Be-



© Indivumed

gleitdiagnostik, Biotech- und Pharmaunternehmen sowie Forschungseinrichtungen.

Der Schlüssel zur Integrität von Bioproben

Die größte Herausforderung bei der Sammlung von Proben und klinischen Daten ist die Wahrung der Probenintegrität. Um eine gleichbleibende Qualität zu gewährleisten, arbeitet Indivumed mit ISO-zertifizierten Protokollen und schult seine Mitarbeiter gründlich. Das strenge Plasmaprotokoll erlaubt einen maximalen Abstand von drei Tagen zwischen Blutentnahme und Plasmaaufbereitung. Zusätzlich führt Indivumed auch eine stringente Dokumentation durch, um die GCP-Standards zu erfüllen. Von dieser hohen Qualität profitieren die Kunden direkt.

Verwirklichung der Zukunft der Präzisionsonkologie

Durch die Standardisierung von Flüssigbiopsie-Analysen anstelle von invasiven Methoden können Diagnose, Behandlung und Überwachung von Krebserkrankungen erheblich verbessert werden. Das Ziel von Indivumed ist es, individualisierte Therapien zu optimieren, um das Leben der Patienten zu erleichtern.

KONTAKT

Indivumed GmbH
Falkenried 88, Gebäude D
20251 Hamburg
E-Mail: press@indivumed.com
www.indivumed.com



Zulassung unter IVDR

Da bei Liquid Biopsy ein oder mehrere Parameter, auch Biomarker genannt, aus Blut, Sputum oder Urin zwecks Diagnose oder Monitoring von (Krebs-)Erkrankungen und Therapien analysiert werden, fällt die Zulassung (als Voraussetzung für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme) der hierbei verwendeten Methoden in den Bereich der IVDR (EU 2017/746 Verordnung über In-vitro-Diagnostika).

Wie in der IVDR beschrieben, sollen damit „hohe Standards für Qualität und Sicherheit“ festgelegt werden. Insofern gelten die Anforderungen hinsichtlich „Risikoklassifizierung, Konformitätsbewertungsverfahren, Leistungsbewertung und Leistungsstudien, Vigilanz und Marktüberwachung“. Die IVDR gilt nicht nur für IVD-Produkte im engeren Sinne, sondern auch für die von Gesundheitseinrichtungen im Rahmen der Liquid Biopsy angebotenen „hausintern hergestellten“ Tests. Manchmal werden diese in Anlehnung an den amerikanischen Ausdruck auch hierzulande als *laboratory developed test* (LDT) bezeichnet. Für diese gilt Artikel 5 Absatz 5 der IVDR. Die folgenden Absätze beziehen sich in erster Linie auf IVDs. Für LDTs gelten größtenteils vergleichbare, jedoch in manchen Details auch abweichende Regelungen.

Voraussetzungen

Die meisten Liquid-Biopsy-Produkte werden entsprechend dem moderaten bis hohen individuellen bzw. geringen bis moderaten öffentlichen Risiko in die Klassen B oder C fallen. Alle Produkte, egal welcher Klasse, müssen den Anhang I (Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen), Anhang II (Technische Dokumentation) und Anhang III (Technische Dokumentation über die Überwachung nach dem Inverkehrbringen) der IVDR erfüllen. Eine weitere grundlegende Voraussetzung ist i. d. R. die Zertifizierung des QM-Systems des IVD-Herstellers nach ISO 13485. Für LDT-Anbieter ist eine Zertifizierung nach ISO 15189 oder gemäß der Rili-BÄK erforderlich.

Ablauf des Konformitätsbewertungsverfahrens

Nach abgeschlossener Design-Entwicklung sind für den Nachweis der Konformität mit den Anforderungen der IVDR Verifizierung und Validierung erforderlich. In der sogenannten Leistungsbewertung werden die wissenschaftliche Validität, die Analyseleistung und die klinische Leistung der Tests nachgewiesen. Die Basis hierfür bilden der Leistungsbewertungsplan und das damit verknüpften Risikomanagement. Die eigentlichen Nachweise werden in den Leistungsstudien erbracht. Für diese sind wiederum eigene Pläne erforderlich. In der Regel sind viele verschiedene Normen, z. B. ISO 20916, sowie nationale Gesetze zur Durchführung klinischer Studien zu beachten. Während analytische Leistungsstudien oft intern durchgeführt werden, sind an klinischen Leistungsstudien für IVDs aufgrund

ihrer Zweckbestimmung (*Intended Purpose*) i. d. R. externe Labore beteiligt. Die Vorbereitung solcher Studien inkl. Einholung der Genehmigung(en) erfordert oft mehrere Monate. Die Ergebnisse der Leistungsstudien werden in Berichten dokumentiert, und daraus der zusammenfassende Bericht über die Leistungsbewertung gemäß IVDR Anhang XIII erstellt. Damit ein IVD die CE-Kennzeichnung und damit die Zulassung für das Inverkehrbringen erhalten kann, muss es in der EUDAMED/UDI-Datenbank registriert werden und die Technische Dokumentation anschließend von der beauftragten Benannten Stelle bewertet werden.

Auch nach dem Inverkehrbringen sind die Hersteller verpflichtet, die Leistungsbewertung ständig zu aktualisieren. Dafür müssen proaktiv umfangreiche Daten und Rückmeldungen aus dem Feld gesammelt werden.

Herausforderungen

Für manche Liquid Biopsy-Produkte sind lange Beobachtungszeiträume nötig, sodass die Leistungsstudien auch Jahre dauern können, bis die Resultate vorliegen und die Zulassung beantragt werden kann. Darüber hinaus stellt sich oft die Frage nach dem „Stand der Technik“, häufig sind bspw. Vergleichsprodukte schwierig oder gar nicht verfügbar.

Übergangsregelungen seit Mai 2022

Durch die gewährten *Grace periods* ergeben sich für unter der EU-IVD-Richtlinie (IVDD) bereits CE-markierte IVD-Produkte in Abhängigkeit der Risikoklasse verschiedene Übergangsfristen für das Inverkehrbringen und den Abverkauf. Sie müssen die bisherigen Anforderungen der IVDD erfüllen und sind von den Anforderungen der IVDR ausgenommen mit Ausnahme der Anforderungen an Sicherheit und Leistung (IVDR Annex I) sowie der Vigilanz und Überwachung nach Markteinführung (*post-market surveillance* PMS). Für LDTs gelten gesonderte Übergangsregeln.

Für alle Produkte, die jetzt neu auf den Markt kommen (sollen), gelten diese Übergangsregelung allerdings nicht mehr. Diese Produkte müssen von Beginn an alle Anforderungen der IVDR erfüllen.

Besonderheiten bei therapiebegleitenden Diagnostika (CDx)

Wenn die Liquid Biopsy im Zusammenhang mit Arzneimitteln verwendet werden soll, wird die Lage etwas komplexer: CDx werden explizit in der IVDR erwähnt und fallen wie z. B. allgemeine Krebsmarker in die Klasse C nach IVDR; mit allen dafür gültigen Anforderungen (s. o.). Die Benannte Stelle konsultiert in diesem Fall die für das Arzneimittel zuständige Behörde (wie BfArM, PEI oder EMA). Aufgrund der unterschiedlich langen Entwicklungszyklen kann es eine große Herausforderung darstellen, die Zulassung der CDx eng mit der parallel laufenden Zulassung des Arzneimittelkandidaten abzustimmen.

Wege in die Erstattung in Deutschland

Nach erfolgreichem Inverkehrbringen geht es für jedes Diagnostikum um die Frage der Erstattung, damit der Einsatz der Testmethode im Rahmen der Regelversorgung zulasten der gesetzlichen Krankenkassen erfolgen kann.¹ Die Erstattung muss so gestaltet sein, dass molekulare Diagnostik als ärztliche Leistung flächendeckend erhalten bleibt. Eine angemessene Vergütung setzt für die Diagnostika-Hersteller geeignete Anreize, neue Tests zu erforschen und zu entwickeln.

In Deutschland unterscheiden sich die Erstattungswege nach dem jeweiligen Einsatzgebiet des Diagnostikums – stationär oder ambulant. Für den Einsatz im Krankenhaus (stationärer Bereich) gilt das Prinzip der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt, d. h., alle Leistungen sind über sogenannte Fallpauschalen (*Diagnosis Related Groups* – DRG) abgegolten, solange sie nicht ausdrücklich verboten sind. Der Einsatz von Innovationen, also die Einführung und Finanzierung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) kann ohne vorherige Anerkennung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erfolgen. Bei der Versorgung durch niedergelassene Kassenärzte (ambulanter Bereich) gilt das Verbot mit Erlaubnisvorbehalt, d. h. die Aufnahme in den Leistungskatalog des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) erfolgt erst nach positiver Entscheidung durch den G-BA.

Erstattung stationärer Diagnostik

Die Abrechnung der Leistungen, die im Krankenhaus erbracht werden, erfolgt über DRG-Fallpauschalen und Zusatzentgelte, solange spezifische Leistungen nicht vom G-BA nach § 137c SGB V ausgeschlossen wurden. DRG-Fallpauschalen vergüten jeweils den gesamten Umfang der medizinisch notwendigen Behandlung einschließlich durchzuführender Operationen sowie Unterkunft, Verpflegung und sonstiger Leistungen des Krankenhauses (allgemeine Krankenhausleistungen). Patientinnen und Patienten haben gemäß § 2 Absatz 1 SGB V einen Anspruch auf Erstattung der notwendigen Leistungen.

DRG werden vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) auf Basis in Kalkulationskrankenhäusern erhobener Ist-Kosten errechnet und einmal jährlich, nämlich jeweils zum 30. Juni, angepasst. Basis für die Anpassung zum Stichtag sind die Erfahrungen und Auswertungen der Abrechnungen erbrachter Leistungen vom Vor-Vor-Jahr. Dadurch wird deutlich, dass erstens Leistungen in der stationären Versorgung eingesetzt werden müssen, um später in die Berechnung der Fallpauschalen einfließen zu

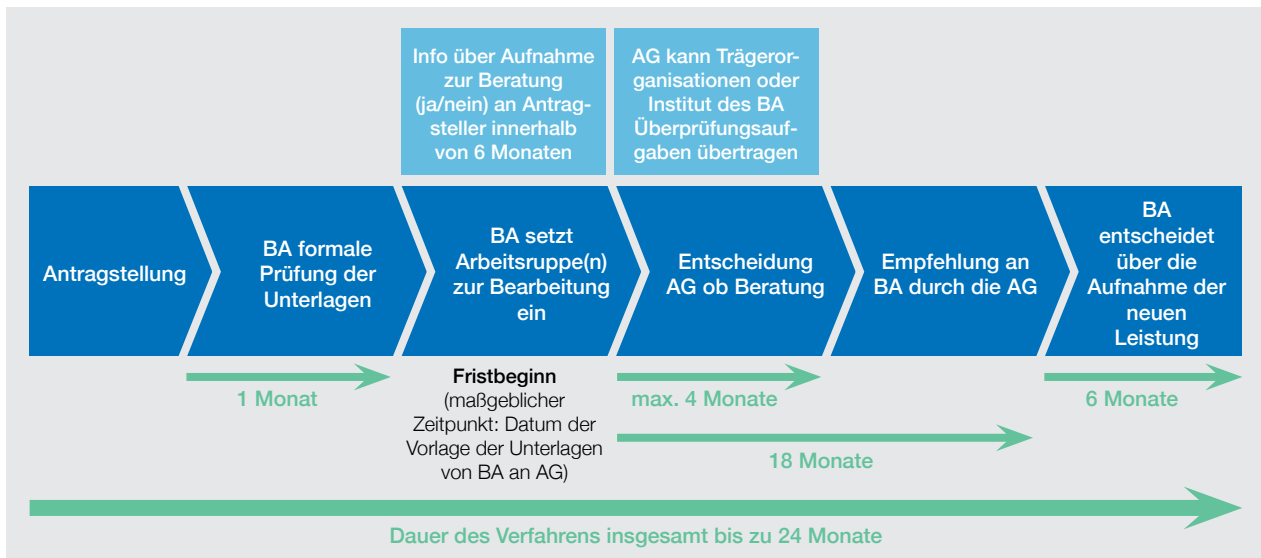
können, und zweitens DRG in Bezug auf Innovationen eine Verzögerung von ca. zwei Jahren aufweisen. Für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB), die über Fallpauschalen und Zusatzentgelte noch nicht sachgerecht vergütet werden können, gelten Sonderregelungen (vgl. § 6 Absatz 2 KHEntgG). Das NUB-System ist als Antragsverfahren ausgestaltet und wurde erstmalig 2005 eingeführt. Seitdem realisiert es außerbudgetäre, zeitlich befristete, fallbezogene Entgelte nach § 4 Absatz 2 KHEntgG (Vereinbarung eines Erlösbudgets). NUB-Anträge können jährlich im Zeitraum von Anfang September bis zum 31. Oktober über das InEK-Datenportal an das InEK erfolgen. Dazu muss ein entsprechender Antrag eingereicht werden. Das InEK überprüft die Anträge und vergibt für jede angefragte Methode einen Status – von 1 bis 4. Während Status 1 bedeutet, dass die angefragte Methode/Leistung die Kriterien der NUB-Vereinbarung erfüllt und damit eine Erstattung zulässig ist, erlauben Status 2 bis 4 aus unterschiedlichen Gründen keine Erstattung. In der Vergangenheit wurden Anträge für Diagnostika fast ausschließlich abgelehnt. Mit einer Neuregelung ist Besserung in Sicht, da das InEK nun über § 31 KHG Beliehener ist, weshalb die Bescheide angefochten werden können. Aus der Ärzteschaft sind erste NUB-Anträge erfolgt.

Erstattung ambulant durchgeführter Diagnostik

Die erstattbaren Leistungen für die ambulante Versorgung sind über den sogenannten Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) erfasst. Dieses bundeseinheitliche Vergütungssystem wird vom Bewertungsausschuss Ärzte erstellt und weiterentwickelt. Die Organisationen der ärztlichen Berufsverbände und medizinischen Fachgesellschaften auf Bundesebene, die Verbände der Hersteller von Diagnostikleistungen und von Medizinprodukten auf Bundesebene sowie die Trägerorganisationen des Bewertungsausschusses (Kassenärztliche Bundesvereinigungen und Spitzenverband Bund der Krankenkassen) sind berechtigt, Anträge auf Aufnahme der Beratung zur Aufnahme neuer angefragter Leistungen in den EBM einzureichen. Das Verfahren dauert bis zu 24 Monate (vgl. Schaubild).

Der Weg der Innovationen in die Erstattung erfolgt über eine Anerkennung durch den G-BA. Neue Methoden bedürfen vor ihrer Aufnahme in den EBM gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zunächst einer Bewertung durch den G-BA. Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethode für Zwecke des § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V können nur Leistungen gelten, die nicht als abrechnungsfähige Leistungen im EBM enthalten sind oder zwar im EBM enthalten sind, aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren haben. Im Zweifel entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode vorliegt oder nicht.

¹ Natürlich ist ein Einsatz der Diagnostik auf Selbstzahlerbasis stets möglich. Die folgende Betrachtung bezieht sich aber auf die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung.



Ablauf des Verfahrens gemäß Verfahrensordnung des Bewertungsausschusses (BA)

Nach Antragstellung durch die Mitglieder der Selbstverwaltung² werden im G-BA neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für den ambulanten Sektor bewertet. Die Beschlussfassung über die Annahme eines Antrags nach Satz 1 muss spätestens drei Monate nach Antragsingang erfolgen, das sich anschließende Methodenbewertungsverfahren ist innerhalb von zwei Jahren abzuschließen (§ 135 Absatz 1 SGB V).

Im März 2016 wurde der EBM-Abschnitt zur Abrechnung humangenetischer Leistungen umfassend überarbeitet, um ihn an den Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen. In diesem Schritt wurde jedoch verpasst, die Abrechnung von Leistungen der Liquid Biopsy als neue Methode einzubeziehen. Mittlerweile ist beispielsweise aber unter 19460,19461 der Nachweis oder Ausschluss von allen bekannten EGFR-aktivierenden Mutationen in den Exonen 18 bis 21 mittels Flüssigbiopsie als *Companion Diagnostic* in den EBM aufgenommen worden.

Zudem hat eine ganze Reihe von Krankenkassen diese diagnostische Methode für die Indikation Lungen- und Kolorektalkarzinom evaluiert und in besonderen Versorgungsverträgen für ihre Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor seit einigen Jahren erstattbar gemacht.

Besonderheiten beim ambulanten und stationären Operieren

Der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) ist die amtliche Klassifikation zum Verschlüsseln von Operationen, Prozeduren und allgemein medizinischen Maßnahmen im

² Gesetzlich antragsberechtigt sind die jeweils zuständigen Spitzenverbände der Leistungserbringer (Kassenärztliche Bundesvereinigung, Kassenärztliche Vereinigungen, Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Kassenzahnärztliche Vereinigungen oder Deutsche Krankenhausgesellschaft und Bundesverbände der Krankenhausträger), der GKV-Spitzenverband, die nach der Patientenbeteiligungsverordnung anerkannten Organisationen und die unparteiischen Mitglieder des G-BA.

Krankenhaus. Die Codes dienen nur als Kostentrenner für das System, um dann in zwei bis drei Jahren die DRG anzupassen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gibt den OPS im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit heraus. Die Anwendung erfolgt im stationären Bereich gemäß § 301 SGB V, im Bereich des ambulanten Operierens gemäß § 295 SGB V.

Der OPS ist in verschiedenen Fassungen und Formaten erhältlich und wird zurzeit jährlich überarbeitet; die aktualisierte Version tritt zu Jahresbeginn in Kraft und ist bis Ende des Jahres gültig.

Im OPS-Code 2022 ist unter den Ziffern 1-996 und (für 2022 neu) unter 1-997 auch der Einsatz der Liquid Biopsy zur Analyse von Tumor- oder Zellmaterial aus Primärtumor und Metastasen oder Flüssigbiopsaten (zirkulierende freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Vesikeln) zur Therapieplanung und -steuerung bei einem soliden malignen Tumor erfasst. Bei konsequenter Abrechnung über diese neuen OPS-Codes werden die Leistungen der Liquid Biopsy in ca. zwei Jahren in die DRGs aufgenommen.

Chancen für die personalisierte Medizin

Molekulare Diagnostik als Begleitdiagnostik, sogenannte *Companion Diagnostic*, ist der entscheidende Treiber in der personalisierten Medizin. Erst sie ermöglicht das bessere Verständnis der individuellen physiologischen und pathologischen Zustände. Auch hier spielt die Liquid Biopsy eine immer wichtigere Rolle. In den Fachinformationen zu Iressa® (Gefitinib) und Tagrisso® (Osimertinib) findet sich beispielsweise die Notwendigkeit einer zwingenden vorherigen Testung, die auch mittels Liquid Biopsy erfolgen kann.

Mit dem Arzneimittelmarktstärkungsgesetz wurden 2016 Änderungen eingeführt, damit zeitgleich mit dem Beschluss des G-BA über die frühe Nutzenbewertung des Arzneimittels eine Anpassung des EBM erfolgt, sofern die Fachinformation des Arzneimittels eine zwingend erforderliche diagnostische Leistung vorsieht, die im EBM noch nicht abgebildet ist (§ 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V).

European Liquid Biopsy Society (ELBS)



Das ELBS-Netzwerk ist eine Partnerschaft von aktuell 69 Mitgliedern aus akademischer Wissenschaft und Industrie mit dem erklärten Ziel, die Flüssigbiopsie („Liquid Biopsy“) von einem dynamischen akademischen Feld in die klinische Routine zu begleiten. Unter dem Begriff Liquid Biopsy möchte das ELBS-Netzwerk folgende minimalinvasive Diagnostik einschließen: Untersuchungen an Blut, Knochenmark, Urin, Stuhl, Liquor, bronchoalveoläre Lavage, Pleuraflüssigkeit sowie an aus diesen Materialien isolierten Zellen und zellfreien Bestandteilen (z. B. Exosomen, zellfreie Nukleinsäuren, Thrombozyten). Die Anwendungsbereiche der Liquid Biopsy sind u. a. Krebsdiagnostik, Pränataldiagnostik, Transplantationsmedizin und Infektionsdiagnostik, wobei der aktuelle Hauptfokus des ELBS-Konsortiums im Bereich Onkologie anzusiedeln ist.

Das ELBS-Konsortium wurde aus dem EU-IMI-Projekt „CANCER-ID“ (2015–2019) fortentwickelt. Ziel dieses Projekts war die Etablierung von Standardprotokollen für die klinische Validierung von Liquid-Biopsy-Methoden, das sich in mehr als 50 gemeinsamen wissenschaftlichen Publikationen des Konsortiums in renommierten Fachzeitschriften manifestierte. Prof. Dr. med. Klaus Pantel, der wissenschaftliche Koordinator des CANCER-ID-Konsortiums, sah einen wichtigen Meilenstein des CANCER-ID-Projekts darin, das bestehende Netzwerk auch über das Projektende 2019 hinaus zu erhalten und weiter auszubauen. Dieses Ziel wurde mit der Gründung der ELBS erreicht und vonseiten der EU-IMI-Behörde sehr begrüßt. Letzteres wurde in einer kürzlich erschienenen Stellungnahme der Innovative Health Initiative (IHI) zu den Errungenschaften des CANCER-ID-Projekts zementiert, indem die ELBS als das Vermächtnis („legacy“) des Projekts betitelt wurde (<https://www.ih.europa.eu/projects-results/project-factsheets/cancer-id>).

Das ELBS-Netzwerk ist national und international ausgerichtet und fördert den Austausch zwischen akademischen, industriellen und klinischen Bereichen sowie dem Gesundheitssystem und regulatorischen Behörden. Hierzu werden Experten aus akademischer und klinischer Forschung, innovative kleine und mittlere Unternehmen (KMU), Diagnostikunternehmen und die pharmazeutische Industrie

zusammengeführt, was einen einzigartigen Rahmen für die Translation unterschiedlicher Anwendungen der Flüssigbiopsie in die Klinik bietet. Überdies fördert das Netzwerk die Entwicklung standardisierter Richtlinien sowie Schulungen im Bereich „Liquid Biopsy“ für Ärztinnen und Ärzte sowie Forschern und Forscherinnen aus naheliegenden Disziplinen. Darüber hinaus lanciert das Netzwerk auch unter Einbeziehung Dritter die Öffentlichkeitsarbeit für das Thema „Liquid Biopsy“ beispielsweise durch Initiierung von Symposien, Vorträgen sowie Pressearbeit. Die Vernetzung mit anderen Akteuren in diesem Feld, wie der International Liquid Biopsy Standardization Alliance (ILSA), koordiniert durch die US-amerikanische Foundation of the National Institute of Health (FNIH) sowie BIO Deutschland und andere, stellt eine wichtige Komponente auf dem gemeinsamen Weg zur klinischen Implementierung der „Liquid Biopsy“ dar.

Die unterschiedlichen Bereiche, in denen sich das ELBS-Konsortium bewegt, werden in vier Arbeitsgruppen (AG) gegliedert (Disseminations/Weiterbildungs AG, Klinische AG, Technologische AG, Regulatorische AG). Die Arbeitsgruppen sind für alle Mitglieder offen und ihre Aktivitäten werden von AG-Leitenden angetrieben und den Teilnehmern aktiv mitgestaltet. Regelmäßige Treffen der einzelnen Gruppen sowie eine jährliche Generalversammlung lassen das ELBS-Netzwerk dynamisch und interaktiv agieren.

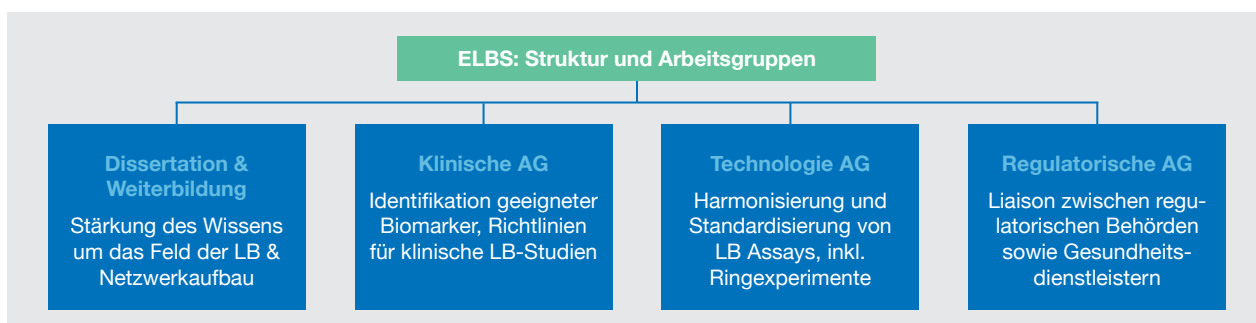
Weitere Informationen erhalten Sie auf der ELBS-Website (www.elbs.eu).

Bei Fragen, Ideen zu Projekten und Vernetzungen oder Interesse an einer Mitgliedschaft wenden Sie sich gerne an die Projektmanagerin der ELBS, Claudia Koch (c.koch@uke.de).

Kontaktinformationen:


Vorsitzender der ELBS: Prof. Dr. med. Klaus Pantel (pantel@uke.de), Leiter des Instituts für Tumorbiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Projektmanagerin der ELBS: Claudia Koch (c.koch@uke.de), Tel.: +49 (0)15222830556, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Liquid Biopsy-Initiative in den USA (BLOODPAC)




 *The Blood Profiling Atlas in Cancer (BLOODPAC) Consortium was launched as a commitment to the White House Cancer Moonshot to accelerate the development, validation, and clinical use of liquid biopsy assays to better inform medical decisions and improve cancer patient care and outcomes. In February 2017, BLOODPAC became an independent non-profit consortium.*

With input from regulatory, industry, and academic institutions, the BLOODPAC Consortium established that many of the challenges in the broader field of liquid biopsy resulted from a lack of collaboration, not any limitations of technology platforms or stalled science. To address this challenge, BLOODPAC established a collaborative infrastructure to develop standards and best practices, organize and coordinate research studies through its members and operate a Data Commons which supports the exchange of raw and processed data generated by the liquid biopsy research community.

BLOODPAC is entirely collaborator funded and driven. Today, there are over 60 participating members working together above brand and across platforms in service of BLOODPAC's mission. Each of BLOODPAC's consortium members participates in working groups focused on aligning around frameworks for evidence generation to bring liquid biopsy into routine clinical practice, accelerate approval through stakeholder engagement and create a Data Commons to serve all stakeholders within the liquid biopsy community.

In addition, BLOODPAC works collaboratively with all stakeholders in the field to broaden awareness, implement suggested guidelines, and establish a wider chain of feedback and discussion in the community. BLOODPAC's unique approach to collaboration in the field has led to the organization's success and helps to guide our work into the future.

 Das Konsortium Blood Profiling Atlas in Cancer (BLOODPAC) wurde als Verpflichtung gegenüber dem Weißen Haus ins Leben gerufen, um Entwicklung, Validierung und klinische Anwendung von Liquid Biopsy-Tests zu beschleunigen, faktenbasierte Entscheidungen zu unterstützen und die Versorgung von Krebspatienten sowie therapeutische Ergebnisse zu verbessern. Im Februar 2017 wurde BLOODPAC zu einem unabhängigen gemeinnützigen Konsortium.

Anhand der Beiträge aus Behörden, Industrie und akademischen Einrichtungen konstatierte das BLOODPAC-Konsortium, dass viele der Herausforderungen auf dem Gebiet der Liquid Biopsy auf mangelnde Zusammenarbeit zurückgehen – und nicht etwa auf technologische Beschränkungen oder festgefahrene Wissenschaft. Um diese Herausforderung zu bewältigen, hat BLOODPAC eine gemeinsame Infrastruktur geschaffen: Dort werden Standards und bewährte Verfahren entwickelt, Forschungsstudien organisiert und koordiniert und Data Commons, d. h. der Austausch von Rohdaten sowie verarbeiteten Daten aus der Liquid Biopsy-Forschung, unterstützt.

BLOODPAC wird ausschließlich von seinen Mitgliedern finanziert und betrieben. Heute gibt es über 60 teilnehmende Mitglieder, die plattformübergreifend BLOODPACs Zielstellungen verfolgen. Jedes Mitglied des BLOODPAC-Konsortiums nimmt an Arbeitsgruppen teil, die sich um die Angleichung des Rahmenwerks für die Generierung von Evidenz bemühen, um das Verfahren der Liquid Biopsy in der klinischen Routine zu etablieren, dessen Zulassung durch Einbindung von Stakeholdern zu beschleunigen und Data Commons zu schaffen, die allen Interessengruppen der Liquid Biopsy-Gemeinschaft dienen.

Darüber hinaus arbeitet BLOODPAC mit allen Interessengruppen zusammen, um das Bewusstsein zu schärfen, vorgeschlagene Richtlinien zu implementieren und eine breitere Kette von Feedback und Diskussion in der Gemeinschaft einzurichten. Der einzigartige Ansatz von BLOODPAC in diesem Bereich hat den Erfolg der Organisation bewirkt und trägt dazu bei, unsere Arbeit in die Zukunft zu führen.



EVIDENCE GENERATION

Align around a framework for evidence generation to bring liquid biopsy into routine clinical practice.



BLOODPAC DATA COMMONS

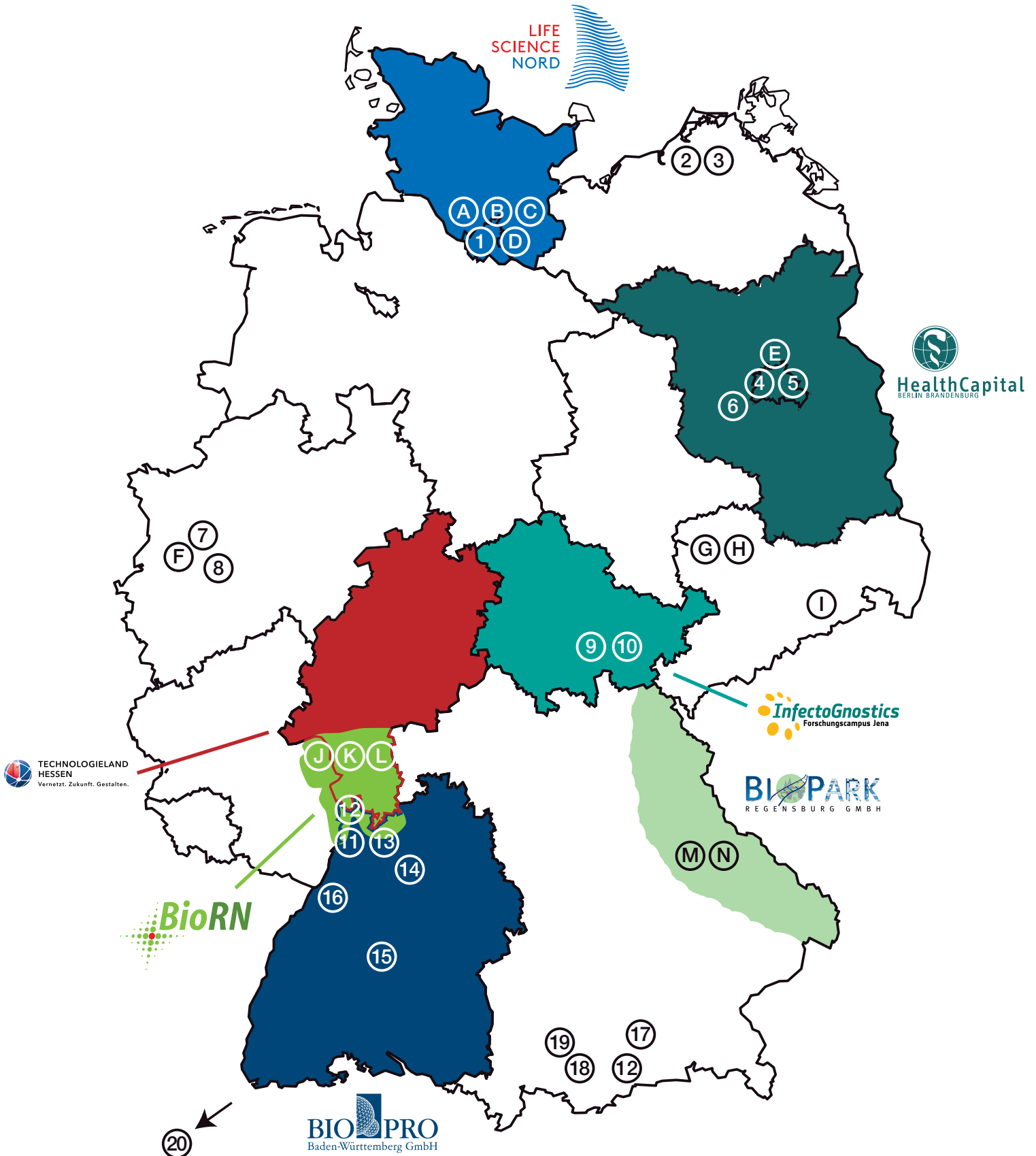
Create a BLOODPAC Data Commons to serve all stakeholders within the liquid biopsy community.



STAKEHOLDER ENGAGEMENT

Accelerate approval through stakeholder engagement.

Liquid Biopsy – Landschaft in Deutschland



Unternehmen






Kurzprofil

1	Indivumed GmbH	S. 40
2	SensID GmbH	S. 43
3	Limbus Medical Technologies GmbH	S. 41
4	INVICOL GmbH	S. 41
5	QuiP GmbH	S. 42
6	GILUPI GmbH	S. 39
7	QIAGEN	S. 42
8	Singleron Biotechnologies	S. 43
9	BLINK AG	S. 39
10	Nanozoo	S. 41
11	Hummingbird Diagnostics GmbH	S. 40
12	Roche	S. 42
13	BD	S. 39
14	Sciomics GmbH	S. 42
15	CeGaT GmbH	S. 39
16	HS Analysis GmbH	S. 40
17	MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum München	S. 41
18	Telexos GmbH	S. 43
19	TRIGA-S Scientific Solutions	S. 43
20	Guardant Health	S. 40

Wissenschaftseinrichtungen

A	Fraunhofer IAP/CAN	S. 45
B	Fraunhofer IAP/UKE	S. 45
C	Universitätsklinikum Eppendorf	S. 47
D	Asklepios Tumorzentrum Hamburg	S. 44
E	Charité – Universitätsmedizin Berlin	S. 44
F	Universitätsklinikum Düsseldorf/Life Science Center	S. 46
G	Fraunhofer IZI	S. 46
H	Universitäres Krebszentrum Leipzig	S. 47
I	IFW Dresden	S. 46
J	Universität Heidelberg	S. 47
K	DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum	S. 44
L	EMBL	S. 45
M	Universität Regensburg	S. 47
N	Fraunhofer ITEM	S. 45

BioRegion/Cluster

	Life Science Nord (Hamburg und Schleswig-Holstein)	S. 37
	Cluster Gesundheitswirtschaft Berlin-Brandenburg	S. 37
	Technologieland Hessen	S. 37
	Region Thüringen (InfectoGnostics Forschungscampus)	S. 37
	BioRN	S. 36
	Cluster BioRegio Regensburg	S. 36
	BIOPRO Baden-Württemberg	S. 36

Profile der deutschen Cluster

Cluster BioRegio Regensburg



Die BioPark Regensburg GmbH ist die Managementeinheit des Clusters BioRegio Regensburg in Ostbayern. Derzeit sind 63 Firmen im Bereich Life Sciences mit 4504 Mitarbeitern hier tätig. Schwerpunkte sind Biotechnologie, Pharma, Medizintechnik, Diagnostik/Analytik und mit dem Projekt Healthcare Regensburg die Gesundheitswirtschaft. Im Raum Regensburg sind aktuell fünf Kliniken und 831

Betriebe in der Gesundheitsbranche ansässig, die zuletzt einen Jahresumsatz von 2,7 Mrd. € erwirtschafteten mit einer jährlichen Wachstumsrate von 7,6%. Die Zahl der Beschäftigten stieg in den letzten zehn Jahren um 34%, allein in den fünf Kliniken sind 11 715 Personen tätig. Forschungsschwerpunkt am Universitäts-Campus mit 33 000 Studenten sind Immunologie, Onkologie und Zelltherapie.

www.biopark-regensburg.de, Kontakt: info@biopark-regensburg.de

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH



Die Landesgesellschaft BIOPRO Baden-Württemberg unterstützt die Gesundheitsindustrie – Medizintechnik, Biotechnologie, Pharmazeutische Industrie – und den Aufbau einer Bioökonomie in Baden-Württemberg. Baden-Württemberg ist Gesundheitsindustrie-Standort Nr. 1 in Deutschland. Mit 1094 Unternehmen, die hier forschen, entwickeln und/oder produzieren, und rund 100 000 Mitarbeitenden ist sie hier stark vertreten. 188 Unternehmen davon sind der medizinischen Biotechnologie zuzurechnen. Die innovationsstarke Gesundheitsindustrie wird durch eine vielfältige und leistungsstarke akademische Forschungs-

landschaft bereichert; an fünf Universitätsklinik und 44 Forschungseinrichtungen und Hochschulen wird Gesundheitsforschung betrieben. Unternehmen, Start-ups, Forschungseinrichtungen, Kliniken sowie Cluster und Netzwerke bilden ein dynamisches Innovationsökosystem. Die Brücke zwischen Wissenschaft, Wirtschaft und Versorgung schlägt das von der Landesregierung unterstützte Forum Gesundheitsstandort Baden-Württemberg mit seinen über 500 Akteuren und Akteurinnen und der Vision, die Gesundheitsversorgung von morgen zu gestalten.

www.bio-pro.de, Kontakt: info@bio-pro.de

BioRN



BioRN ist der Wissenschafts- und Wirtschaftscluster der Region Rhein-Main-Neckar um Heidelberg, eines der stärksten Biotech- und Life Science-Hubs Deutschlands. Als gemeinnütziges Netzwerk vereint BioRN in einem einzigartigen Ökosystem mehr als 130 Mitglieder, darunter Spitzenuniversitäten, Forschungseinrichtungen und Technologieparks. Zehn globale Pharmaunternehmen haben F&E-Standorte oder sind im BioRN-Netzwerk aktiv. Eine Vielzahl kleiner und mittlerer Unternehmen sowie lokale Regierungsorganisationen und Interessenvertretungen

verstärken die Exzellenz des Clusters. Mit der Vision „making life science matter ... and innovation happen!“ hat BioRN eine klare Strategie entwickelt, um das führende europäische Life-Science-Cluster zu werden und globale Investitionen und Talente anzuziehen. BioRN ist auch Gründungspartner von Biolabs Heidelberg, einem führenden gemeinsamen Laborraum für Biowissenschafts- und Biotech-Startups, der Teil des globalen BioLabs-Netzwerks ist. Folgen Sie BioRN auf Twitter (@BioRNCluster) und LinkedIn.

www.biorn.org



HealthCapital
BERLIN BRANDENBURG

Cluster Gesundheitswirtschaft Berlin-Brandenburg

Die Gesundheitsbranche und Gesundheitswirtschaft prägt mit ihren über 21 000 Unternehmen und deren rund 380 000 Beschäftigten die Hauptstadtregion in einem besonderen Maße. In den Bereichen Biotechnologie, Pharma und Medizintechnik zeugen Wachstumsraten von drei bis fünf Prozent pro Jahr und einer Vielzahl von Gründungen von einer

dynamischen Innovationskraft. Mehr als 80 % der rund 250 Biotech-Unternehmen sind in der Biomedizin tätig. Rund 40 wissenschaftliche Einrichtungen mit Life-Science-Bezug sind in der Region vertreten, darunter auch die Charité – Universitätsmedizin Berlin, die zu den größten Universitätskliniken in Europa zählt.

www.healthcapital.de, Kontakt: info@healthcapital.de

BioRegion Thüringen (InfectoGnostics Forschungscampus Jena)



In Thüringen gibt es rund 120 Biotech- und Medizintechnikunternehmen (Produzenten und Dienstleister), deren Aktivitäten in den Anwendungsbereichen Medizin, Pharmazie und Life Science liegen. Hinzu kommen 280 Zulieferer mit Bezug zu Optik, Feinmechanik sowie Mess-, Steuerungs- und Regelungstechnik. Die interdisziplinäre Forschungslandschaft in Thüringen bietet gute Voraussetzungen für Entwicklungen: Hochschulen, Forschungseinrichtungen und Kliniken stehen den Unternehmen als Kooperations-

partner zur Verfügung. Der InfectoGnostics Forschungscampus Jena beschreitet als öffentlich-private Partnerschaft neue Wege in der Diagnostik. Mehr als 30 Partner aus Wissenschaft, Medizin und Wirtschaft entwickeln im Dreiklang von Technologie, Anwendung und Herstellung marktreife Lösungen für die schnelle und kostengünstige Vor-Ort-Analyse von Infektionen in der Humanmedizin, den Erregernachweis in Lebensmitteln und weitere diagnostische Anwendungen bei Mensch, Tier und Umwelt.

<https://www.cluster-thueringen.de/innovationsfelder/gesund-leben-und-gesundheitswirtschaft/profil/> und www.infectognostics.de

Life Science Nord



Life Science Nord (LSN) ist das länderübergreifende Cluster für die industrielle Gesundheitswirtschaft (Biotech, Pharma und Medizintechnik) in Schleswig-Holstein und Hamburg. LSN initiiert strategische Projekte und unterstützt die Förderung der über 500 Unternehmen und Institutionen – über 270 davon sind Mitglieder im Life Science Nord e. V. –, um die Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit der Region

zu stärken. Mit 52 800 Beschäftigten, einer Bruttowertschöpfung von 5,0 Mrd. € und einem Exportvolumen von 6,6 Mrd. € ist die Life-Science-Branche ein bedeutender Wirtschaftsfaktor im Norden. 2021 wurde LSN zum dritten Mal in Folge mit dem Gold-Label der European-Clusters-Excellence-Initiative ausgezeichnet.

www.lifesciencenord.de, Kontakt: info@lifesciencenord.de

Technologieland Hessen: Partner der Gesundheitsindustrie



TECHNOLOGIELAND
HESSEN
Vernetzt. Zukunft. Gestalten.

Das Technologieland Hessen informiert, berät und vernetzt hessische Unternehmen, die zukunftsweisende Innovationen entwickeln. Umgesetzt wird das Technologieland Hessen von der Hessen Trade & Invest GmbH im Auftrag des Hessischen Wirtschaftsministeriums. Im Innovationsfeld Life Sciences & Bioökonomie unterstützen wir Unternehmen aus den Bereichen Biotechnologie, Medizintechnik und pharmazeutische Industrie und bieten Ihnen Informa-

tionen zu den aktuellen Themen der Gesundheitsindustrie an. Ob biotechnologische Verfahren in der Medikamentenentwicklung, digitale Anwendungen in der Medizintechnik oder künstliche Intelligenz für die Wirkstoffforschung – das alles sind wichtige Wettbewerbsfaktoren und es gilt, das bestehende Innovationspotenzial in Hessen auszuschöpfen. In dem äußerst dynamischen Umfeld der Gesundheitsindustrie bieten wir Orientierung.

www.technologieland-hessen.de, Kontakt: info@technologieland-hessen.de

Mit Präzisionsmedizin dem Krebs auf der Spur: Thinktank in Heidelberg mit weltweitem Ruf



Dr. Friedemann Loos
BioRN Life Science Cluster
Rhine-Neckar
Innovation Manager

© BioRN

Heidelberg, eines der europaweit führenden Cluster der Krebsbehandlung und -forschung, hat früh das Potenzial der Präzisionsmedizin für die Onkologie erkannt und war 2008 unter dem Motto „personalisierte Medizin“ einer der Gewinner des bundesweiten Spitzenclusterwettbewerbs. In den folgenden Jahren flossen rund 80 Mio. Euro, mit deren Hilfe die herausragende Position der Region in diesem Forschungsfeld weiter ausgebaut werden konnte. Da die klinische Anwendung individueller Therapieansätze auf der schnellen Generierung und Auswertung großer Mengen Patientendaten beruht, die idealerweise minimalinvasiv erhoben werden, ist die Liquid Biopsy ein Grundpfeiler der Präzisionsmedizin. Für Tumorerkrankungen ist insbesondere die Isolierung und Charakterisierung zirkulierender Tumorzellen und Nukleinsäuren aus Blut und anderen Körperflüssigkeiten wichtig. So können molekulare Patientenprofile für die personalisierte Behandlung oder die Stratifizierung in klinischen Studien erstellt werden.

Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) und der Universitätsklinik Heidelberg wurden Strukturen und Kapazitäten aufgebaut: Spezielle Workflows und unterstützende, koordinierende Programme wie das Molecular Precision Oncology Program stellen sicher, dass an allen Stationen der klinischen Praxis klare Standards präzisionsmedizinische Ansätze ermöglichen. Das Heidelberger Zentrum für personalisierte Onkologie DKFZ-HIPO am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) verfolgt einen ähnlichen Ansatz – auch intensiv im Bereich Liquid Biopsy – um schnellstmöglich die ideale Behandlung für patientenspezifische Tumore zu finden. Dies beinhaltet, das Ansprechen auf die Therapie zu verfolgen und auch Rezidive im Frühstadium zu entdecken.

Der größte Schatz der Region sind jedoch die Forschenden mit internationalem Renommee, die angezogen von der hohen Dichte an Gleichgesinnten und hervorragenden Rahmenbedingungen an den Herausforderungen von Liquid Biopsy und Präzisionsmedizin arbeiten. So wurden in den letzten fünf Jahren gut 300 wissenschaftliche Publikationen allein zu diesen beiden Themen in Heidelberg veröffentlicht. Ein großes Feld ist die Identifizierung diagnostischer oder prognostischer Biomarker im Blut, die teilweise auch zur Früherkennung von Krebs und Patienten-Stratifizierung herangezogen werden können. Die Erforschung von Therapieeffekten, zum Beispiel der Einfluss auf das Immun-



© BioRN

system oder Mechanismen der Resistenzentwicklung, ist ein weiterer Schwerpunkt. Ein spezielleres Thema, Krebsstammzellen und deren Rolle bei der Metastasierung, wird am HI-STEM erforscht.

Darüber hinaus gibt es exzellente Technologieplattformen wie das Molekularpathologische Zentrum an der Universitätsklinik, das Forschung und Kliniken bei der Diagnostik und Begleitforschung mit viel Expertise und Highend-Geräten unterstützt, sowie bundesweit führende Biobanken. Als weiterer Grundpfeiler der Technologieentwicklung setzt das namhafte European Molecular Biology Laboratory (EMBL) besonders im Bereich neuer Sequenzierungsmethoden Maßstäbe.


Gemäß seiner Mission, hoch qualifiziertes Training für internationale Nachwuchswissenschaftler anzubieten, hat das EMBL auch hier eine Vorreiterrolle. Regelmäßig organisierte Kurse zum Thema Liquid Biopsy vermitteln Wissen, das dann die Grundlage für eine neue Generation an Innovationen bietet und gleichzeitig den Ruf von Heidelberg als Exzellenzstandort in die Welt trägt.

KONTAKT

BioRN Cluster Management GmbH
Im Neuenheimer Feld 582
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 4305-112
E-Mail: fl@biorn.org
www.biorn.org




Kurzprofile von Unternehmen



BD
Tullastr. 8–12
69126 Heidelberg

BD ist ein internationales Medizintechnologie-Unternehmen, das sich den Fortschritt für die Welt der Gesundheit durch Verbesserungen in den Bereichen der medizinischen Forschung, der Diagnostik sowie bei der Behandlung und Pflege von Patienten zum Ziel gesetzt hat. PreAnalytiX, ein Joint Venture zwischen BD und QIAGEN, entwickelt, produziert und verkauft integrierte Systeme für die Probennahme, Stabilisierung und Aufreinigung hochwertiger RNA, miRNA und DNA aus humanen Proben, z. B. PAXgene® Blood ccfDNA Röhren für Liquid Biopsy (www.preanalytix.com).


www.bd.com



BLINK AG
Brüsseler Str. 20
07747 Jena
E-Mail: info@blink-dx.com

Die BLINK AG ist ein medizinisch diagnostisches Technologieunternehmen, das mit dem BLINK-X-System eine digitale PCR-Multiplex-Plattform zum parallelen quantitativen Nachweis von Nukleinsäuren entwickelt hat. Die der Plattform zugrunde liegenden Nanoreaktorbeads sind farbcodiert und können individuell mit Primern und Sonden bzw. Nachweisreagenzien beladen werden. Gleichzeitig verfügen die Nanoreaktorbeads über eine Matrix zum Anreichern der Analyten aus der Probe, womit beispielsweise zellfreie zirkulierende DNA aus Blutplasma in weniger als 30 Minuten quantifiziert werden kann.

www.blink-dx.com



CeGaT GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 23
72076 Tübingen
Tel.: 07071 5654455
E-Mail: info@cegat.de

CeGaT ist ein weltweiter Anbieter genetischer Analysen für die medizinische Praxis und Forschung. Zu dem breiten Portfolio des Tübinger Unternehmens gehören auch Liquid-Biopsy-Analysen für die genetische Tumordiagnostik und translationale Onkologie. Das Angebot reicht von der Analyse einzelner Varianten bis zu explorativen Ansätzen und umfasst auch die hochsensitive Überwachung und Nachsorge von Krebserkrankungen. CeGaTs Labor ist nach CAP/CLIA, DIN EN ISO 15189 und DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiert.

www.cegat.de



GILUPI GmbH
Am Mühlenberg 10
14476 Potsdam
Dr. Christian Jurinke
Tel.: 0331 58184781
E-Mail: christian.jurinke@gilupi.com

Die 2006 gegründete GILUPI GmbH fokussiert sich auf Entwicklung und Produktion innovativer Produkte zur *in-vivo*-Isolierung seltener Zellen (z. B. zirkulierende Tumorzellen, CTCs) direkt aus dem Blutkreislauf. Der Schwerpunkt liegt auf der Onkologie und dem Bereich der personalisierten Medizin. Isolierte Zellen werden mit Immunfärbung, DNA- oder RNA-basierten Methoden auf molekularer Ebene charakterisiert und analysiert um z. B. den Verlauf der Therapie zu verfolgen. Der GILUPI CellCollector® ist weltweit das erste *in-vivo*-CTC-Isolationsprodukt mit CE-Zulassung.

www.gilupi.com



Guardant Health, Inc.
 3100 Hanover Street
 Palo Alto, CA 94304
 Kontaktperson Deutschland/EU
 Benjamin Gannon
 E-Mail: bgannon@guardanthealth.com

Guardant Health ist ein führendes Unternehmen im Bereich der Präzisionsonkologie, das Patienten in allen Krebsstadien ermöglichen möchte, ein längeres und gesünderes Leben zu führen. Durch die Nutzung der Liquid Biopsy inkl. der dadurch erhältlichen Daten möchten wir die Sicht auf Tumorerkrankungen verändern. Durch unsere Analysen sollen Ärzte von der Auswahl geeigneter Behandlungsoptionen im fortgeschrittenen Tumorstadium, über die Überwachung der verbleibenden Erkrankungen und frühzeitigen Entdeckung eines Rezidivs bis zum Screening nach ersten Anzeichen von Krebs unterstützt werden. Für solide Tumoren haben wir einen blutbasierten Test entwickelt (Guardant360[®] CDx), der ein vollständiges Genomprofiling im fortgeschrittenen Tumorstadium ermöglicht.

<https://guardanthealth.com>, <https://guardanthealth.eu>



HS Analysis GmbH
 Haid-und-Neu-Straße 7
 76131 Karlsruhe
 Tel.: 0721 986153560
 E-Mail: info@hs-analysis.com

Für die prä- und klinische Forschung sowie Diagnostik ist es wichtig, dass medizinische Bilder nicht nur Bilder, Diagnostikberichte nicht nur unstrukturierte Informationen sind, dass die molekularen Daten automatisch durch KI ausgewertet werden und nicht von den Ergebnissen der KI-basierten Bild- und Textanalyse getrennt sind. Genau das ist die Expertise der BIN Holding GmbH und deren Tochter HS Analysis GmbH seit 2015. Die AI-Systeme unterstützen Forscher und Ärzte bei der Therapieentscheidung sowie der automatisierten Quantifizierung und Prädiktion der medizinischen Daten. Wenn es um automatisierte Bildanalyse, Wissen aus Publikationen und Berichten sowie um die Analyse und Prädiktion aus molekularen Daten geht, ist die Integration der entsprechenden AI in die Hardware und die Infrastruktur eine der Hauptkompetenzen der HS Analysis GmbH.

www.hs-analysis.com



Hummingbird Diagnostics GmbH
 Im Neuenheimer Feld 583
 69120 Heidelberg
 Tel.: 06221 9143310
 E-Mail: info@hb-dx.com

Hummingbird nutzt die Analyse von microRNAs im Blut, um Erkenntnisse über Erkrankungen und deren Therapie zu gewinnen. Die im peripheren Blut leicht zugänglichen und sehr stabilen microRNAs spielen als Masterregulatoren der Genexpression eine wesentliche Rolle bei veränderten Gesundheitszuständen. Hummingbirds Plattform bietet Potenziale für Früherkennung, erkrankungsspezifische Prognosen, Prädiktion des Therapieansprechens sowie die Entwicklung patientenzentrierter Behandlungsoptionen.

www.hummingbird-diagnostics.com



Indivumed GmbH
 Falkenried 88, Gebäude D
 20251 Hamburg
 E-Mail: press@indivumed.com

Indivumed ist ein globales Onkologie-Unternehmen mit der Mission, die Komplexität von Krebs für die Entwicklung personalisierter Therapien zu entschlüsseln und therapeutisch nutzbar zu machen. Um diese Mission zu erfüllen, unterhalten wir ein globales klinisches Netzwerk, mittels dessen wir Bioproben und klinische Informationen von beispielloser Tiefe und Qualität sammeln. Das ist die Grundlage unserer Produkte, Dienstleistungen und Partnerschaften in den drei Geschäftsbereichen Indivuserv, Indivutest und Indivutype.

www.indivumed.com



INVICOL GmbH
 Gabi Wendt
 Tel.: 030 46062600
 E-Mail: g.wendt@invicol.com

INVICOL ist ein in Berlin ansässiges MedTech-Unternehmen. Wir verstehen uns als Akteure im Bereich der Anreicherung seltener Zellen aus dem peripheren Blut und anderen Körperflüssigkeiten. Die hierfür entwickelte BMProbe™ identifiziert therapie-relevante Biomarker, wie z. B. zirkulierende Tumorzellen und zirkulierende Endothelzellen, die auf molekularer Ebene analysiert werden können. Die gewonnenen Daten werden in der personalisierten Medizin von hohem Nutzen sein.

www.invicol.com



Limbus Medical Technologies GmbH
 Schillerplatz 1
 18055 Rostock
 E-Mail: info@limbus-medtec.com

Limbus Medical Technologies ist ein Medizinproduktehersteller und wurde 2015 in Rostock gegründet. Unsere Genomik-Plattform varvis® ist eine validierte Komplettlösung für alle klinischen NGS-Anwendungen, wie Genom-/Exom-Sequenzierungen und Krebsdiagnostik wie Liquid Biopsy. Sie unterstützt den gesamten NGS-Workflow, von der bioinformatischen Datenverarbeitung über das Datenmanagement, bis zur Interpretation genetischer Varianten. varvis® ist ein registriertes CE-IVD-Medizinprodukt und daher geeignet für die klinischen Routinediagnostik.

www.limbus-medtec.com



MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum München
 Bayerstraße 3–5
 80335 München
 verena.steinke-lange@mgz-muenchen.de
 julia.romic-pickl@mgz-muenchen.de
 ariane.hallermayr@mgz-muenchen.de
 thomas.kessler@mgz-muenchen.de

Das Medizinisch Genetische Zentrum (MGZ) bietet den sensitiven und spezifischen Nachweis therapie-relevanter somatischer Varianten in Liquid Biopsy an. Mit den eindeutigen Grenzwerten für den Nachweis und die Quantifizierung von ctDNA können wir minimale Resterkrankung nach einer OP bzw. das Ansprechen oder die Resistenz auf eine Chemotherapie sowohl mittels der zielgerichteten Analyse von Hotspotvarianten als auch mit einer whole-genome-sequencing-basierten nicht zielgerichteten Analyse erkennen.

<https://www.mgz-muenchen.de/diagnostik/liquid-biopsy.html>



Nanozoo
 InfectoGnostics
 Forschungscampus Jena e. V.
 Zentrum für Angewandte Forschung
 Philosophenweg 7
 07743 Jena
 E-Mail: contact@nanozoo.com

Nanozoo bietet Dienstleistungen für sequenzbasierte Fragestellungen an. Dafür stellt das Team End-to-End-Analysen bereit, um die datenintensive Biologie von der Probe bis zum Bericht für den Kunden zu automatisieren. Statt auf Kulturen und Mikroskope setzt das Start-up-Unternehmen auf Daten und Code, um einen besseren Einblick in die mikrobielle Welt zu liefern. Dazu werden etablierte Algorithmen genutzt, aber auch eigene Methoden zur bioinformatischen Analyse auf Basis künstlicher Intelligenz entwickelt.

www.nanozoo.com



QIAGEN
 QIAGEN Straße 1
 40724 Hilden
 E-Mail: constanze.kindler@qiagen.com

QIAGEN ist ein weltweit führender Anbieter molekularbiologischer Lösungen, wobei Flüssigbiopsien besondere Aufmerksamkeit zukommt. Unsere Lösungen – von der Probenentnahme bis zur Dateninterpretation – ermöglichen es, technologieübergreifend von qPCR über dPCR bis NGS sensitiv, spezifisch und schnell zirkulierende freie Nukleinsäuren, Exosomen und zirkulierende Tumorzellen zu analysieren. Dies beinhaltet neben FDA-zugelassenen Diagnostika auch umfassende Lösungen für die Grundlagenforschung.

www.qiagen.com/liquidbiopsy



**Qualitätssicherungs-Initiative
 Pathologie
 QuIP GmbH**
 Reinhardtstraße 1
 10117 Berlin
 E-Mail: office@quip.eu

Die QuIP GmbH ist der deutsche Dienstleister für Qualitätssicherung in der Pathologie. Sie ist eine gemeinsame Unternehmung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) und des Bundesverbands Deutscher Pathologen e.V. (BDP). Pathologen können in diesem Rahmen durch Ringversuche ihre Untersuchungsmethoden prüfen und optimieren. Mit Pharmaunternehmen und IVD-Herstellern bestehen Kooperationen zur Entwicklung neuer Ringversuche. Die Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17043 wird im Jahr 2022 erfolgen.

www.quip.eu/de_DE



Roche
 Dr. Claudia Ivascu
 Personalized Healthcare Lead
 Health System & Governmental Affairs
 E-Mail: claudia.ivascu@roche.com

Roche beschäftigt in Deutschland rund 17 500 Mitarbeiter:innen in den Bereichen Pharma und Diagnostik. Das Unternehmen ist an den drei großen Standorten in Grenzach-Wyhlen (Roche Pharma AG), Mannheim (Roche Diagnostics GmbH, Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Roche Diabetes Care GmbH sowie Roche Diabetes Care Deutschland GmbH) und Penzberg (Biotechnologie-Kompetenzzentrum, Roche Diagnostics GmbH) vertreten. Die Schwerpunkte erstrecken sich über die gesamte Wertschöpfungskette der beiden Geschäftsbereiche Pharma und Diagnostics: Von Forschung und Entwicklung über Produktion, Logistik bis hin zu Marketing und Vertrieb, wobei jeder Standort neben dem Deutschland-Geschäft auch globale Aufgaben wahrnimmt. Roche bekennt sich klar zu den deutschen Standorten und hat in den letzten fünf Jahren in diese rund 2,5 Milliarden Euro investiert.

www.roche.de



Sciomics GmbH
 Karl-Landsteiner Str. 6
 69151 Neckargemünd
 Dr. Christoph Schröder
 Tel.: 06221 42948-30
 E-Mail: info@sciomics.de

Sciomics – Enabling precision medicine

Proteinprofile im Blut geben Auskunft über das Vorliegen bestimmter Erkrankungen, deren Ausprägung und die Reaktion des Immunsystems. Mittels der immunbasierten Plattform-Technologie scioDiscover untersucht Sciomics Proteinprofile in Blutproben, in CSF, in Gewebeproben, aber auch in Zellkultur-, Organoid- und Tiermodellen. Mit Hilfe von Machine-Learning-Verfahren werden hieraus spezifische und sensitive Proteinbiomarker-Signaturen für eine Anwendung in der Precision Medicine ausgewählt.

www.sciomics.de



SensID GmbH
 Schillingallee 68
 18057 Rostock
 Dr. Jens Beator
 Tel.: 0381 37718201
 E-Mail: info@sens-id.com

Die SensID GmbH entwickelt und produziert Kontrollmaterial für die molekulare Diagnostik gemäß regulatorischen Vorgaben (DIN EN ISO 13485, IVDR, FDA) und dem Stand der Wissenschaft z. B. für Liquid Biopsy/Profiling. Die Kontrollen dienen Laboren, bei Ringversuchen und Geschäftspartnern in der Diagnostik zur Validierung und Verifizierung der eingesetzten Testsysteme. Im Interesse der Patientensicherheit werden verantwortungsbewusste Labore damit in der Qualitätssicherung der therapiebegleitenden Diagnostik unterstützt.

www.sens-id.com



Singleron Biotechnologies
 Gottfried-Hagen-Straße 24
 51105 Köln
 Dr. Andreas Schmidt
 Senior Vice President,
 Global Business Development
 E-Mail: Andreas.Schmidt@Singleron.bio

From single cell multi-omics to precision medicine

Singleron Biotechnologies ist ein international expandierendes Unternehmen, welches das gesamte Spektrum der Single-Cell-Analyse innovativer Produkte und Geräte für die Forschung bis hin zu umfassenden Lösungen für bioinformatische Auswertung, klinische Forschung und Diagnostik anbietet. Liquid Biopsies stellen einen essenziellen Baustein für die Präzisionsmedizin der Zukunft dar, den Singleron in Partnerschaft mit zahlreichen weltweit führenden Kliniken, Biotech- und Pharmaunternehmen in neue Lösungen für Therapie und Diagnostik umsetzt.

<https://singleron.bio>



Telexos GmbH
 Weidenstr. 27
 82362 Weilheim
 Tel.: 0176 78996877
 E-Mail: info@telexos.de

Telexos ist ein deutsches Start-up-Unternehmen und hat eine neue Technologie zur quantitativen Erkennung, Isolierung und Charakterisierung seltener Zellen (insbesondere zirkulierende Tumorzellen, aber auch z. B. T-Zellen) aus einer Blutprobe (Liquid Biopsy) entwickelt. Die Sensitivität beträgt 1 Zelle in 40 Mrd. Zellen. Darüber hinaus werden alle erkannten Zellen als Einzelzellen isoliert und schließlich anhand von Protein- und genomischen Markern umfangreich charakterisiert, sodass u. a. Drug-Targets und Resistenzen ermittelt werden können. Auch Einzelzell-Sequenzierungen sind möglich. Die Technologie kann in der Tumordiagnostik für i) die Frühdiagnose von Krebs, ii) die genaue Charakterisierung des Tumors und damit für die Festlegung der Therapie (Stratifizierung), iii) die Therapie-Verfolgung (Monitoring) und für iv) Validierung neuer Krebs-Medikamente/-Therapien verwendet werden. Telexos wird im nächsten Schritt erste Produkte auf den Markt bringen sowie einen Service anbieten.

www.telexos.de



TRIGA-S Scientific Solutions
 Mühlital 5
 82392 Habach
 Dr. Andreas Franke
 Chief Operating Officer
 E-Mail: info@triga-s.de

TRIGA-S ist ein Auftragsforschungsinstitut und steht seit über 20 Jahren für Qualität und Zuverlässigkeit in klinischen und analytischen Studien von *in-vitro*-Diagnostika. Wir bieten Herstellern von Liquid-Biopsy-Methoden maßgeschneiderte Leistungsstudien nach EU-IVDR. Darüber hinaus führen wir exploratorische Biomarker-Studien und Auftragsmessungen in unserem hauseigenen Vertragslabor durch. Wir sind ISO-13485-zertifiziert und arbeiten nach den Anforderungen der GCP/GCLP, GDP und GLP.

www.triga-s.de

Kurzprofile von Wissenschaftseinrichtungen



Asklepios Tumorzentrum Hamburg

Asklepios Klinik Altona
Abteilung Onkologie, Hämatologie,
Palliativmedizin und Rheumatologie
Paul-Ehrlich-Straße 1
22763 Hamburg

Die Abteilung Onkologie mit Sektion Hämatologie an der AK Altona ist Teil des standortübergreifenden Asklepios Tumorzentrums Hamburg. Dieses Netzwerk-Tumorzentrum, bestehend aus sieben Kliniken und sechs ambulanten Versorgungseinrichtungen in der Metropolregion Hamburg, deckt das gesamte Behandlungsspektrum für sämtliche onkologischen und hämatologischen Erkrankungen ab – von hochmodernen, molekular stratifizierten zielgerichteten Therapien und Immuntherapien bis hin zur Knochenmarktransplantation und CAR-T-Zell-Therapie. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist in 14 „Disease Programmes“ organisiert, mit 27 wöchentlichen Tumorkonferenzen und haus- und einrichtungsübergreifenden Studien. Die molekularpathologisch definierte Behandlung, über die molekularen Tumorkonferenzen, stellt einen Versorgungs- und Forschungsschwerpunkt dar, einschließlich eines sich über das gesamte Zentrum erstreckenden ctDNA-Programmes.

<https://www.asklepios.com/hamburg/altona/experten/onkologie/>



Charité – Universitätsmedizin Berlin

Institut für Biochemie/Charité
Comprehensive Cancer Center
Charitéplatz 1
10117 Berlin
E-Mail: markus.raiser@charite.de

Wir erforschen Stoffwechsel, Signalmechanismen und Systembiologie, um komplexe und dynamische Zusammenhänge im Kontext von z.B. Tumorbiologie, Infektionskrankheiten (v. a. Pilzinfektionen) und Immunologie zu verstehen und für die Entwicklung gezielter Therapien heranzuziehen. Bei der Aufklärung pathologischer Prozesse entwickeln und nutzen wir dabei vor allem massenspektrometrische Hochdurchsatz-Methoden und Auswertungs-Tools mit Fokus sowohl auf Grundlagenforschung sowie Anwendbarkeit für die klinische Routinediagnostik. In enger Zusammenarbeit mit dem Charité Comprehensive Cancer Center konnten, u. a. im MSTARs-Projekt, bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt werden.

<https://biochemie.charite.de>
<https://cccc.charite.de>
<https://mstars.mscoresys.de>



Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs. Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KITZ.

Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 % vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 % vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

<https://www.dkfz.de/de/index.html>



EMBL
Meyerhofstraße 1
69117 Heidelberg

Das EMBL ist Europas Vorzeigelabor für Biowissenschaften. Es wurde 1974 als zwischenstaatliche Organisation gegründet und wird von 27 Mitgliedsstaaten, zwei angehenden Mitgliedsstaaten und einem assoziierten Mitgliedsstaat unterstützt. Das EMBL betreibt Grundlagenforschung in der Molekularbiologie und erforscht die Geschichte des Lebens. Das Institut bietet Dienstleistungen für die wissenschaftliche Gemeinschaft an, bildet zukünftige Generationen von Wissenschaftlern aus und bemüht sich um die Integration der Biowissenschaften in ganz Europa. Das EMBL ist international, innovativ und interdisziplinär. Seine mehr als 1800 MitarbeiterInnen aus über 80 Ländern arbeiten an sechs Standorten in Barcelona (Spanien), Grenoble (Frankreich), Hamburg (Deutschland), Heidelberg (Deutschland), Hinxton (Vereinigtes Königreich) und Rom (Italien). EMBL-WissenschaftlerInnen arbeiten in unabhängigen Gruppen, betreiben Forschung und bieten Dienstleistungen in allen Bereichen der Molekularbiologie an. Die Forschung am EMBL treibt die Entwicklung neuer Technologien und Methoden in den Lebenswissenschaften voran. Das Institut arbeitet daran, dieses Wissen zum Nutzen der Gesellschaft zu transferieren.

www.embl.org



**Fraunhofer IAP –
Forschungsbereich CAN**
Dr. Neus Feliu Torres
Gruppenleiter des Teams Nanocellular
Interactions am Fraunhofer-Center für
Angewandte Nanotechnologie IAP-CAN
E-Mail: neus.feliu.torres@iap.fraunhofer.de

Das Team von Dr. Neus Feliu am Forschungsbereich CAN des Fraunhofer IAP entwickelt mithilfe der Nanotechnologie neuartige Flüssigbiopsie-Methoden, um ein empfindliches und spezifisches Diagnosesystem zur Krebserkennung zu etablieren. Innovative Nanopartikel machen es möglich, Proteine, Nukleinsäuren und insbesondere Krebszellen abzufangen, anzureichern und multiplex nachzuweisen. Personalisierte Medizin soll so noch effektiver werden.

www.iap.fraunhofer.de/de/Forschungsbereiche/CAN.html



**Fraunhofer IAP/
Universitätsklinikum Eppendorf**
Dr. Marina Mutas
Kooperationsprojekt innerhalb des Mildred-
Scheel-Nachwuchszentrums
E-Mail: m.mutas@uke.de,
Institut für Tumorbiologie, Universitäts-
klinikum Eppendorf, Hamburg
E-Mail: marina.mutas@iap.fraunhofer.de,
Fraunhofer IAP-CAN, Hamburg

Dr. Marina Mutas entwickelt einen auf Nanopartikeln (NP) basierenden Flüssigbiopsie-Test, bei dem Tumorzellen (CTC) mit magnetischen NPs anreichert und anschließend mit fluoreszierenden NP (fNP) charakterisiert werden. Jede Art von fNP ist mit spezifischen Biomarkern funktionalisiert, was die Phänotypisierung anhand der unterschiedlichen Fluoreszenzsignale im Multiplexmodus ermöglicht. Anreicherung und Charakterisierung erfolgen in einem Schritt, was zu einem kostengünstigen, effizienten Assay führt.

www.iap.fraunhofer.de/de/Forschungsbereiche/CAN.html
<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/institut-f%C3%BCr-tumorbiologie/index.html>
<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/institut-f%C3%BCr-tumorbiologie/index.html>



**Fraunhofer-Institut für Toxikologie und
Experimentelle Medizin ITEM**
Am Biopark 9
93053 Regensburg
Dr. Christopher Jakobs
BD Manager
Tel.: 0152 28220636
christopher.jakobs@item.fraunhofer.de

Der Bereich „Personalisierte Tumorthherapie“ des Fraunhofer ITEM ist spezialisiert auf die umfassende Nutzung von Flüssigbiopsien zur Entwicklung diagnostischer Tests für die Früherkennung und Therapiesteuerung der systemischen Krebserkrankung. Basierend auf einem direkten Zugang zu Patientenmaterial werden individuelle Lösungen für Industrie und akademische Partner entwickelt, z. B. Isolation seltener Zellpopulationen, Multi-Omics-Einzelzellanalysen und innovative präklinische Modelle.

www.item.fraunhofer.de/de/angebot/tumorthherapie.html



**Fraunhofer-Institut für Zelltherapie
und Immunologie IZI**

Perlickstraße 1
04103 Leipzig
Dr. Susann Allelein
E-Mail: susann.allelein@izi.fraunhofer.de

Unser Fokus liegt auf extrazellulären Vesikeln (EVs) und deren Fähigkeit, diagnostisch relevante Information für die frühzeitige Krebs-Diagnose zu liefern. Wir haben eine breite Expertise an EV-Isolations- und -Charakterisierungsmethoden und unser Augenmerk liegt auf der Isolation von krankheits- bzw. gewebespezifischen EVs aus komplexen Körperflüssigkeiten mit anschließender Cargoanalyse. Auch Erfahrungen im Transfer von Assays auf mikrofluidische Chips bestehen.

www.izi.fraunhofer.de/en/departments/leipzig-location/diagnostics/microdiagnostics.html



**Leibniz-Institut für Festkörper- und
Werkstoffforschung Dresden
(IFW Dresden)**

Helmholtzstr. 20
01069 Dresden
Dr.-Ing. Andreas Winkler
Gruppenleiter Akustische Mikrosysteme
SAWLab Saxony
Tel.: 0351 5659575
E-Mail: a.winkler@ifw-dresden.de

Am IFW Dresden werden mikrofluidische Systeme realisiert und getestet, die mit Hochfrequenz-Ultraschallwellen Liquid-Biopsy-Proben für diagnostische Anwendungen aufbereiten können. Die neue Technologie kann für die Auftrennung von Zellen, Zellbestandteilen, Partikeln und Flüssigkeiten sowie für sehr kompakte Aerosolgeneratoren, z. B. für Massenspektrometrie und strukturierten Materialauftrag, eingesetzt werden. Die kosteneffizienten Systeme können reproduzierbar mittels Massenproduktion hergestellt werden und ermöglichen ein automatisiertes Probenhandling.

<https://www.ifw-dresden.de/de/ifw-institute/ikm/acoustic-microsystems>



**Universitätsklinikum Düsseldorf/
Life Science Center**

Merowingerplatz 1A
40225 Düsseldorf

Ansprechpartner CHA:

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolas Stoecklein
Tel.: +49 2118104109
Nikolas.Stoecklein@med.uni-duesseldorf.de

Ansprechpartner GYN:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Hans Neubauer
Tel.: +49 211 8106026
Hans.Neubauer@med.uni-duesseldorf.de

Das Liquid Biopsy Center Düsseldorf (LBCD) wird aus Forschungsgruppen der Frauenklinik und der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie (CHA) des Universitätsklinikums Düsseldorf gebildet. Das LBCD ist eine Plattform, mit der grundlagenwissenschaftliche und translational orientierte Forschungsarbeiten im Bereich der Liquid Biopsy (LB) und im Rare-Cell-Bereich konzipiert, durchgeführt und unterstützt werden. Das LBCD fungiert dabei als Kooperationseinheit. Das primäre Ziel des LBCD ist es, Expertisen zu Analysemethoden für zirkulierende Biomarker im Blut, mit einem besonderen Schwerpunkt auf zirkulierenden Tumorzellen (circulating tumor cells, CTCs), am Standort zu bündeln und Forschungsprojekte sowie klinische Studien unter Anwendung von LB-Methoden durchzuführen und zu unterstützen.

Neben der Detektion von CTCs liegt die Kernkompetenz des LBCD bei deren Isolation und weiteren molekularen Analyse auf Einzelzellebene. Hierfür verfügt das LBCD über etablierte hoch spezialisierte Workflows und umfassendes technisches Equipment, wie z. B. über zwei CellSearch-Systeme, ein Parsortix-, ein Isoflux- und ein ClearCell-Fx-System. Für die gezielte Einzelzell-Isolation von CTCs stehen ein DEPArray-System, ein ALS CellCelector sowie die FACS-basierte Isolation zur Verfügung. Weitere Beispiele für zirkulierende Biomarker, für die das LBCD Expertise aufweist, sind tumor assoziierte extrazelluläre Vesikel (tumor-derived extracellular vesicles, tdEVs) und zellfreie Tumor-DNA (ctDNA). Die Forschungsgruppen des LBCD sind in bestehende nationale und internationale Netzwerke, wie z. B. die European Liquid Biopsy Society (ELBS), eingebunden.



Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
 Institut für Tumorbioogie
 Martinistr. 52
 20246 Hamburg
 E-Mail: info-tumorbioogie@uke.de,
 pantel@uke.de

Das Institut für Tumorbioogie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) wurde 2002 gegründet (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Pantel) um die Krebsforschung im Grundlagenbereich besser mit den Bedürfnissen der Patienten in den UKE-Kliniken zu verzahnen. Diese translationale Forschung ist darauf ausgerichtet, Krebs früher zu erkennen, das individuelle Risiko von Krebspatientinnen und Krebspatienten für einen Rückfall besser abzuschätzen, neue Wege in der Krebstherapie zu finden und Krebstherapien gezielt einzusetzen, um den größtmöglichen Effekt zu erzielen und unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Forschungsarbeiten haben bereits maßgeblich zur Entwicklung eines neuen Ansatzes in der Blutdiagnostik („Flüssigbiopsie“/“Liquid Biopsy“) beigetragen.

<https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/institut-f%C3%BCr-tumorbioogie/index.html>



**UNIVERSITÄT
 HEIDELBERG**
 ZUKUNFT
 SEIT 1386

Universität Heidelberg
 Grabengasse 1
 69115 Heidelberg

Die 1386 gegründete Ruperto Carola ist die älteste Universität im heutigen Deutschland und eine der forschungstärksten in Europa. Sie ist eine international ausgerichtete Forschungsuniversität, deren Fächerspektrum die Geistes-, Sozial- und Rechtswissenschaften sowie die Natur-, Ingenieur- und Lebenswissenschaften einschließlich der Medizin umfasst. Ihre Erfolge in allen Förderrunden des Exzellenzwettbewerbs sowie in international anerkannten Rankings belegen die führende Rolle der Universität Heidelberg in der Wissenschaftslandschaft. Eine besondere Stärke der Ruperto Carola ist ihre enge Zusammenarbeit mit zahlreichen außeruniversitären Forschungseinrichtungen und Industriepartnern vor Ort. In der Rhein-Neckar-Region bildet die Universität Heidelberg mit zwei Universitätskliniken sowie ihren beiden Medizinischen Fakultäten in Heidelberg und Mannheim den Mittelpunkt eines international führenden Forschungs- und Entwicklungsnetzwerkes in den Lebenswissenschaften, in der Gesundheitswirtschaft, in der Medizintechnik sowie in der Medizin.

www.uni-heidelberg.de



Universitäres Krebszentrum Leipzig
 Liebigstraße 22, Haus 7
 04103 Leipzig
 Direktion.UCCL@medizin.uni-leipzig.de

Das Universitäre Krebszentrum Leipzig (UCCL) und die Organzentren des Universitätsklinikums Leipzig haben ein Einzugsgebiet von ca. 5,1 Millionen Einwohnern. Darüber hinaus ist das UCCL eine zentrale Schnittstelle zwischen Forschung und Klinik. Um Ausbreitung und Aggressivität von Tumoren zu erfassen, werden modernste Diagnosemethoden benötigt. Perspektivisch werden hierbei Liquid Biopsies und die damit verbundenen Möglichkeiten der molekularen Tumorcharakterisierung aus Blut und anderen Körperflüssigkeiten zunehmende Bedeutung erlangen und so ein fortlaufendes Monitoring der Krankheitsverläufe und des Therapieansprechens ermöglichen.

www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/uccl



Universität Regensburg
 Lehrstuhl für Experimentelle Medizin
 und Therapieverfahren
 Franz-Josef-Strauss Allee 11
 93053 Regensburg
 Univ.-Prof. Dr. Christoph Klein
 Tel.: 0941 9446720
 E-Mail: christoph.klein@ukr.de

Wir erforschen die Evolution der systemischen Krebserkrankung, um stadiengerechte Diagnostik- und Therapieverfahren zu entwickeln. Hierzu entwickeln wir gezielt Einzelzelltechnologien, identifizieren metastatische Gründerzellen, charakterisieren und modellieren ihre molekularen Eigenschaften. Um unsere Erkenntnisse in IVDR-konforme diagnostische Anwendungen umzusetzen, streben wir für 2022 eine DAkkS-Akkreditierung nach ISO 17020/15189 unseres Systemic Cancer Progression Laboratory (SCPL) an, das auf den Nachweis systemisch gestreuter und zirkulierender Tumorzellen spezialisiert ist.

www.experimentelle-medizin.de

Glossar

- Acetylierung** Veränderung der Struktur eines Moleküls oder Proteins, geht oft mit einer veränderten Funktion einher (Anfügen einer Acetylgruppe -CO-CH₃).
- Adjuvante Behandlung** Ergänzende oder unterstützende Behandlungsmaßnahme in der Krebstherapie, die das Rückfallrisiko senken soll.
- ALK-Fusion** Ein Protein (Rezeptor-Tyrosinkinase) in der Zellmembran, welche bei verschiedenen Krebserkrankungen mutiert vorliegt. Oft entsteht durch eine Fusion (Verbindung) verschiedener Gene eine ständig aktive Version (ALK = **anaplastic Lymphoma kinase**).
- Alteration** Veränderung
- Annotation** Anmerkung
- Antigen** Eine Struktur, die durch Antikörper erkannt und gebunden werden kann.
- Antikörper** Werden im Körper zur Bekämpfung von Krankheitserregern produziert. Da sie die Zielstrukturen gezielt binden, werden Antikörper auch als Fänger- bzw. Nachweismoleküle in der Bioanalytik eingesetzt.
- Apoptose** Kontrollierter Zelltod
- Assay** Eine Methode, oft molekularbiologisch, um bestimmte Substanzen nachzuweisen.
- Auszites** Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum
- Biomarker** Moleküle (Proteine, Hormone usw.) und Zellen, deren Anwesenheit oder abnormale Konzentration im Blut, Urin, Speichel oder in einer anderen Körperflüssigkeit auf eine Krankheit hinweisen.
- BRCA-Analytik** Analyse des BRCA-Gens („**BR**east **CA**ncer“) welches z. B. in Brustkrebs in mutierter Form vorliegen kann.
- Cerebrospinalflüssigkeit** Auch Liquor oder Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit genannt; Flüssigkeit, die in den Liquor-Räumen des Gehirns und des Wirbelkanals zirkuliert.
- Companion Diagnostic** Diagnostischer Test, der als Begleittest zu einem therapeutischen Medikament verwendet wird, um dessen Anwendbarkeit bei einer bestimmten Person zu bestimmen.
- CSF** Abkürzung für Cerebrospinalflüssigkeit, auch Liquor oder Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit genannt; Flüssigkeit, die in den Liquor-Räumen des Gehirns und des Wirbelkanals zirkuliert.
- CTC** Zellen, die sich vom Originaltumor lösen und durch den Körper zirkulieren (CTC = **C**irculating **T**umor **C**ell).
- ctDNA** DNA-Bruchstücke von Tumoren, die im Blut zirkulieren (ctDNA = **c**irculating **t**umor **D**NA).
- DNA** Desoxyribonukleinsäure; Erbinformation
- Endoskopie** Untersuchung von Hohlräumen mittels eines speziellen Geräts (Endoskop), in der Medizin als endoskopische Untersuchung oft verbunden mit minimal-invasiven Eingriffen.
- Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)** Vergütungssystem für die Versorgung in Deutschland, darüber werden Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet.
- EGFR-Mutationen** Ein Protein (Rezeptor-Tyrosinkinase) in der Zellmembran, welche bei verschiedenen Krebserkrankungen mutiert vorliegt und dadurch ständig aktiv ist. Die Art der Mutation kann Einfluss auf die Behandlungsmöglichkeiten nehmen. (EGFR = **E**pidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor)
- ESMO-Leitlinien** Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie zur Behandlung von Patienten. (ESMO = **E**uropean **S**ociety for **M**edical **O**ncology)
- Exosom** Extrazelluläre Vesikel, welche von Zellen an die Umgebung abgegeben werden. In der Regel wird ein Teil der Zellmembran abgeschnürt und bildet eine Kugel, die getrennt von der Zelle zirkuliert.
- Extrazellulär** Außerhalb der Zelle
- FDA** Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA = **F**ood and **D**rug **A**dministration)
- Genom** Gesamtheit des Erbguts (in der Regel DNA) einer Zelle oder eines Organismus
- Glykolysierung** Veränderung der Struktur eines Moleküls oder Proteins, geht oft mit einer veränderten Funktion einher; hier: Anbindung eines Zuckers (Kohlenhydrats).
- hämatologisch** Das Blut betreffend
- Heterogenität** Unterschiedlichkeit
- in vivo** Im lebenden Organismus
- IVDR** EU-Verordnung für die Zulassung von *in vitro*-Diagnostika (EU IVDR = The **E**uropean **U**nion **I**n **V**itro **D**iagnostics **R**egulation)
- Karzinom** Bösartige Gewebeveränderung; sie entsteht in Organen, meist in Drüsengewebe.
- Kohortenstudie** Studie mit dem Ziel, den Zusammenhang zwischen Ereignissen und dem Auftreten einer Krankheit herauszufinden. Dabei werden die Teilnehmer in Gruppen (Kohorten) eingeteilt, die einen ähnlichen „Ereignisverlauf“ haben.
- Kurative Behandlung** Auf Heilung ausgerichtet. Gegenteil von „palliativer“ Behandlung.
- Lipiddoppelmembran** Umhüllung von Zellen, Zellmembran
- Liquid Biopsy** Flüssigbiopsie; Probeentnahme und Analyse von nicht festem, biologischem Gewebe, hauptsächlich Blut
- Liquoranalytik** Analyse der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit
- Longitudinale Verwendung** Zeitlich fortlaufende Anwendung
- Lumbalpunktion** Punktion im Bereich der Lendenwirbel, um Cerebrospinalflüssigkeit zu entnehmen.
- malign** bösartig
- Magnetbeads** Kleine magnetische Kügelchen, Anwendung in der Analytik
- (Tumor-)Marker** Bestimmte Biomoleküle, die typisch für einen Tumor sind.
- Massenspektrometrie** Analytische Methode, bei der die Moleküle anhand ihrer Masse aufgetrennt und nachgewiesen werden.
- Melanom** Schwarzer Hautkrebs, bösartiger Tumor der Pigmentzellen der Haut
- Metastase, Metastasierung** „Abwanderung“ von Tumorzellen in andere Körperbereiche

- Microarray** Eine analytische Methode zum gleichzeitigen Nachweis verschiedener Biomoleküle. Fängermoleküle (meist Antikörper) werden auf eine Oberfläche aufgebracht, der Analyt bindet und wird anschließend, meist durch markierte Antikörper, nachgewiesen.
- microRNA** Kurze Ribonukleinsäuren, spielen eine wichtige Rolle bei der Genregulation und werden zunehmend für die Relevanz bei der Liquid Biopsy untersucht.
- Molekularpathologie** Untersuchung von Veränderungen auf DNA- oder RNA-Ebene
- Nekrose** Unkontrollierter Zelltod
- NGS; Next-Generation-Sequencing** Fortgeschrittene Methode, um die Abfolge der einzelnen Bausteine (Nukleotide) in der DNA zu bestimmen.
- palliativ** Lindernde Behandlung, wenn eine Heilung nicht möglich ist.
- PCR** Methode zur Vervielfältigung von Gensequenzen/Erbsubstanz (PCR = **P**olymerase **C**hain **R**eaction)
- Peptide** Kurze Eiweiße, kleine Proteine
- Phosphorylierung** Veränderung der Struktur eines Moleküls oder Proteins, geht oft mit einer veränderten Funktion einher (hier: Anfügen einer Phosphorylgruppe -PO₃)
- PIK3CA-Alterationen** Ein Protein (Enzym), welches bei verschiedenen Krebserkrankungen mutiert vorliegt (PIK3CA = **P**hosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-**K**inase **C**atalytic **S**ubunit **A**lpha)
- Plasmamembran** Umhüllung von Zellen, Zellmembran
- prognostisch** In die Zukunft weisend
- Proteinsignatur** Vorhandensein definierter Eiweiße (Proteine), die z. B. auf eine Erkrankung hinweisen.
- Proteom** Gesamtheit der Eiweiße (Proteine) einer Zelle oder eines Organismus
- Punktion** Entnahme von Körperflüssigkeit mittels einer Nadel
- RAS-Detektion** Nachweis eines bestimmten Proteins, welches bei verschiedenen Tumoren verändert vorkommt (RAS = **r**at **s**arcoma).
- Replik** Kopie
- Resistenz** Widerstandsfähigkeit, z. B. eines Tumors gegenüber einer Therapie
- Rezidiv** Wiederauftreten eines Tumors
- ROS1-Fusion** Ein Protein (Rezeptor-Tyrosinkinase) in der Zellmembran, welche bei verschiedenen Krebserkrankungen mutiert vorliegt.
- RNA** Ribonukleinsäure, welche für die Regulation (Steuerung) der Genexpression verantwortlich ist. Es gibt verschiedene Formen; in einigen niederen Organismen ohne DNA fungiert sie auch als Erbsubstanz.
- Sequenzierung** Methode, um die Abfolge der einzelnen Bausteine (Nukleotide) in der DNA zu bestimmen.
- Systemische Behandlung** Den gesamten Organismus betreffende Behandlung
- Stratifizierung** Statistischer Prozess, der in der Medizin eingesetzt wird, um Bedingungen aufzuspüren, die eine Erkrankung negativ beeinflussen. Sind diese Bedingungen bekannt, können sie systematisch in „Schichten“ geordnet und Strategien entwickelt werden, um ihre Auswirkungen zu verringern. Einteilung von z. B. Patienten in Gruppen mit definierten Ähnlichkeiten. Beim Vergleich der unterschiedlichen Gruppen können Aussagen zur Wirksamkeit von Behandlungen oder Medikamenten getroffen werden.
- Transkriptom** Gesamtheit der zu einem bestimmten Zeitpunkt transkribierten – von DNA in RNA umgeschriebenen – Gene.
- Tumor** Benigne (gutartige) oder maligne (bösartige) Neubildung von Körpergewebe, die durch eine Fehlregulation des Zellwachstums entsteht.
- Ubiquitylierung** Veränderung der Struktur eines Proteins durch Anfügen des kleinen Proteins Ubiquitin.
- Ultrazentrifugation** Zentrifugation (gleichförmige Kreisbewegung) bei hohen Geschwindigkeiten; Anwendung in der Stofftrennung
- Vesikel** Kleine Bläschen, meist in einer Zelle gelegen und von einer Membran umgeben. Befinden sie sich außerhalb der Zelle, werden sie als extrazelluläre Vesikel bezeichnet.
- Ziel-Analyt** Substanz oder Stoff, der nachgewiesen werden soll.

Danksagung

Ganz herzlich danken wir den folgenden Personen, die die Texte gestalteten oder uns mit Rat und Tat zur Seite standen:*

Redaktionsteam

Christine Mißler, Berlin Partner für Wirtschaft und Technologie GmbH
Claudia Ivascu, Roche Pharma AG
Michael Kahnert und Matthias Bach, BIO Deutschland e. V.

Diagnostik der Tumorerkrankungen in der Klinik – Welches Potenzial bietet die Liquid Biopsy?

Dirk Arnold, Asklepios Klinik Altona
Saskia Biskup, CeGaT GmbH

Zirkulierende DNA als Biomarker in der Liquid Biopsy

David Liesenfeld, Roche

Zirkulierende Tumorzellen für ein tieferes Verständnis in der Onkologie

Erhard Fernholz, Telexos GmbH
Christian Jurinke, GILUPI GmbH

Liquid Biopsy kann mehr sein als die Analyse von ctDNA und CTC

Susann Allelein, Fraunhofer IZI
Gina Dörpholz, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Christopher Jakobs, Fraunhofer ITEM
Markus Ralser, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Stefan Rödiger, BTU Cottbus-Senftenberg
Christoph Schröder, Sciomics GmbH
Katrin Waurich, Hummingbird Diagnostics GmbH

Potenzial bioinformatischer Methoden

Sergey Biniaminov, HS Analysis GmbH
Lena Hausdorf, Limbus Medical Technologies GmbH
Christopher Jakobs, Fraunhofer ITEM
Yvonne Kasmann, Limbus Medical Technologies GmbH
Christoph Schröder, Sciomics GmbH

Qualitätssicherung von Untersuchungen mittels Liquid Profiling im Bereich der Onkologie

Jens Beator, SensID GmbH
Lora Dimitrova, QuiP GmbH
Maja Grassow-Narlik, QuiP GmbH
Arndt Hartmann, Universitätsklinikum Erlangen
Thomas Pilz, QuiP GmbH
Ulrich Sack, Universitätsklinikum Leipzig

Zulassung unter IVDR

Andreas Franke, Triga-S GmbH

Wege in die Erstattung in Deutschland

Michael Kahnert, BIO Deutschland

Die European Liquid Biopsy Society (ELBS)

Claudia Koch, ELBS
Klaus Pantel, ELBS

Liquid Biopsy-Initiative in den USA (BLOODPAC)

Lauren Leyman, Bloodpac

Die Kurzprofile (Regionen/Wissenschaft/Wirtschaft) wurden uns von den jeweiligen AnsprechpartnerInnen in den Institutionen zugesendet. Auch hier vielen Dank!

Für die themenübergreifende Beratung danken wir der Task Force Liquid Biopsy, die sich aus dem AG Diagnostik der BIO Deutschland e. V. gebildet hat.

*Auf die Nennung der Titel wird verzichtet.

Impressum

Herausgeber:

BIO Deutschland e. V.
Schützenstraße 6a
10117 Berlin
Tel.: +49 30 2332164-30
Fax: +49 30 2332164-38
info@biodeutschland.org
www.biodeutschland.org

V. i. S. d. P.: Dr. Claudia Englbrecht
Layout: Nicole Rabe | GRAFIKRABE
Lektorat: Wissenschaftslektorat Zimmermann
Druckproduktion: PIEREG Druckcenter Berlin GmbH
Fotonachweise: Wenn nichts anderes angegeben:
BIO Deutschland e. V.

© 2022 BIO Deutschland e. V., Berlin



The place to be for life sciences and healthcare

Die deutsche Hauptstadtregion ist mit ihren herausragenden Forschungseinrichtungen und ihrer hohen Dichte an Biotech-, Pharma-, Medtech-, Digital Health und IT-Unternehmen ein Hotspot der europäischen Gesundheitswirtschaft.

Wir unterstützen Sie bei Ihren Innovations-, Expansions- und Ansiedlungsvorhaben.

Sprechen Sie uns gerne an!
www.healthcapital.de



Kontakt

BIO Deutschland e. V.

Schützenstraße 6a

10117 Berlin

Tel.: +49 30 2332164-30

Fax: +49 30 2332164-38

E-Mail: info@biodeutschland.org

Web: www.biodeutschland.org

Twitter: <https://twitter.com/BIODDeutschland>