

Onkologische Biomarker in der Hausarztpraxis – Worum geht es?

Oncology Biomarkers in Family Practice – What is at Issue?

Insa Koné¹, Jasper Plath^{1,2,3}, Anne Dahlhaus^{1,2,3}, Petra Schnell-Inderst⁴, Andrea Siebenhofer-Kroitzsch^{1,5}

Zusammenfassung: Dieser Artikel soll eine Übersicht zur Relevanz onkologischer Biomarker für die hausärztliche Tätigkeit geben. Die Informationen wurden durch eine selektive Literaturrecherche in MEDLINE und mittels einer Internetrecherche (Google-Suchmaschine) erhoben. Der Begriff Biomarker wird allgemein definiert und onkologische Biomarker werden anhand von Beispielen in der hausärztlichen Praxis dargestellt. Trotz einer Vielzahl wissenschaftlicher Publikationen zum Thema sind bislang nur wenige Biomarker klinisch implementiert. Dargestellt und diskutiert wird auch, wo sich Hausärzte und Patienten bezüglich des Nutzens und Schadens informieren können und wie neue Biomarker entwickelt werden. Außer im therapeutischen Bereich gibt es bislang keine onkologischen Biomarker, die alleine eine klinische Entscheidung ermöglichen.

Schlüsselwörter: Biomarker; Hausarzt; Onkologie

Abstract: This paper attempts to provide an overview of oncology biomarkers that are relevant to family practice. Information was gathered using a selective literature search on Medline and the internet (google search engine). The term biomarker is broadly defined and examples of oncology biomarkers employed in family practice are presented. Notwithstanding the huge number of scientific publications, only few oncology biomarkers have been implemented in clinical practice. Information will be presented on how family practitioners and patients can obtain further details on the benefits and harms of biomarkers, as well as how new biomarkers are developed. Apart from biomarkers used in therapeutic decision making, no biomarker can yet be used as the sole basis of clinical decision making.

Keywords: Biomarker; Family Practitioner; Oncology

Hintergrund

Die Thematik rund um Biomarker gewinnt zunehmend an Bedeutung und die Anzahl der Veröffentlichungen zu diesem Thema steigt beständig. Insbesondere onkologische Biomarker stehen dabei im Fokus. Im folgenden Artikel soll ein Überblick von der Definition bis zum Einsatz onkologischer Biomarker mit Relevanz für die hausärztliche Praxis gegeben werden. Wir verfolgen nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr soll eine Einführung dem Leser ermöglichen, sich von diesem Ausgangspunkt spezifisch zum für ihn relevanten Thema zu informieren.

Methode

Diese Übersicht soll das Thema hinsichtlich der Relevanz für die hausärztliche Versorgung beleuchten. Wir sind folgenden Fragen nachgegangen: Was sind Biomarker, welche finden im hausärztlichen Alltag mit welcher Relevanz Verwendung, welche Informationsmöglichkeiten gibt es für Hausärzte und Patienten und wie kann es sein, dass sie in solch großen Mengen entdeckt werden?

Zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen wurde in der zweiten Jahreshälfte 2014 regelmäßig nach relevanten Publikationen recherchiert. Neben Recherchen mit selektivem Charakter in der Datenbank MEDLINE mit Begriffen (und ggf.

MeSH terms) wie „Biological marker“, „Screening“, „Oncology“, „Primary health care“ und „General pract*“, erfolgte die Suche nach relevanten Quellen auch über die Google-Suchmaschine. Ausgewertet wurden insbesondere Übersichtsartikel. Diese Arbeit erhebt nicht den Anspruch einer systematischen Übersicht, vielmehr wurden Publikationen zusammengetragen, die eine Übersicht über das Thema mit der Einschätzung ihrer klinischen Relevanz ermöglichen.

Was sind Biomarker?

Biomarker sind nach der Definition des National Cancer Institute (USA): „A bio-

¹ Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt a.M.

² Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

³ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg

⁴ Institut für Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich

⁵ Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung, Medizinische Universität Graz, Österreich

Peer reviewed article eingereicht 30.04.2015, akzeptiert: 17.06.201

DOI 10.3238/zfa.2015.0321-0326

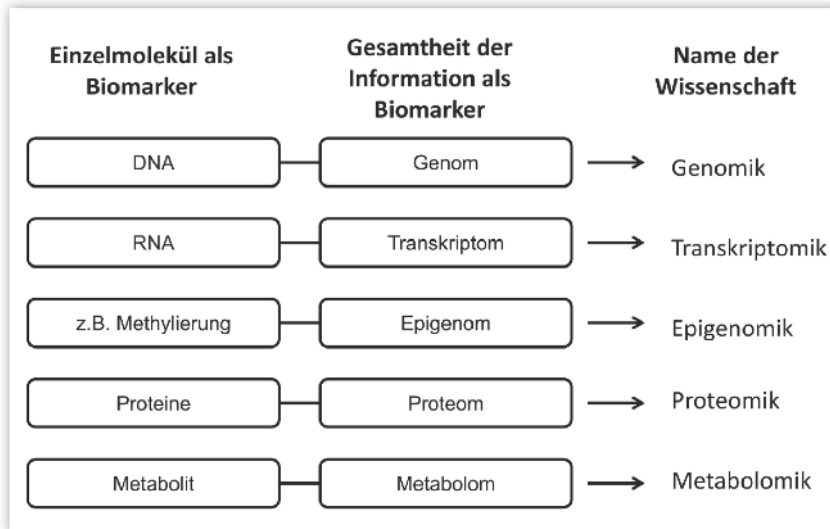


Abbildung 1 Stoffklassen von Biomarkern (in Anlehnung an [27])

logical molecule found in blood, other body fluids, or tissues that is a sign of a normal or abnormal process, or of a condition or disease. A biomarker may be used to see how well the body responds to a treatment for a disease or condition. [1]. Sinngemäß bedeutet dies, dass Biomarker Moleküle sind, die im Blut, in anderen Körperflüssigkeiten oder im Gewebe gefunden werden und Auskunft über die normalen und veränderten Prozesse bzw. den gegenwärtigen Zustand oder eine Krankheit geben. Sie können ebenfalls eingesetzt werden, um die Reaktion des Körpers auf eine Behandlung zu beurteilen.

Onkologische Biomarker können u.a. nach ihrer *Funktion* und ihrer *Stoffklasse* eingeteilt werden.

Nach der *Funktion* werden onkologische Biomarker prädiktiv, zum Screening, diagnostisch, prognostisch, zur Therapiewahl und zur Verlaufskontrolle genutzt [2]:

- **Prädiktive Gentests im menschlichen Genom** geben Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsausbruchs, z.B. BRCA1/2 bei familiärem Brustkrebs [3].
- **Biomarker zum Screening** werden bei Gesunden zur Feststellung einer etwaigen Erkrankung eingesetzt, ein aufgrund seiner Nutzen-Schaden-Relation umstrittenes Beispiel ist das Prostata-spezifische Antigen (PSA) zum Screening auf Prostatakarzinom [4].
- **Diagnostische Biomarker** können zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden, z.B. Ca-125 bei einem postmenopausalen Unterleibstumor oder α -Fetoprotein (AFP) bei

Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom [5].

- **Prognostische Biomarker** schätzen die Prognose eines Tumors unabhängig von der Therapie ab. Ein Beispiel sind Multigentests, die ausgehend von der Expression mehrerer Biomarker im Tumorgewebe die Prognose der Erkrankung evaluieren, z.B. OncotypeDX für Brustkrebs [6].
- Unter **prädiktiven Biomarkern** versteht man speziell in der Onkologie Biomarker, die den Therapieerfolg in bestimmten Subgruppen vorhersagen. Diese Tests werden in der Regel am Tumorgenom vorgenommen. Ein klinisch implementierter Biomarker zur *Therapiewahl* ist K-RAS beim kolorektalen Karzinom [7]. Bei einer Mutation in diesem Gen ist die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Therapie mit EGFR-Antagonisten (Epidermal Growth Factor Receptor) deutlich reduziert, sodass monoklonale Antikörper nicht zum therapeutischen Einsatz kommen.
- Biomarker können zur *Verlaufskontrolle* genutzt werden, z.B. das Karzinogene embryonale Antigen (CEA) als Hinweis auf ein Wiederauftreten des Tumors bei kurativ-operierten Patienten mit kolorektalem Karzinom [8].

Nach *Stoffklassen* können onkologische Biomarker wie in Abbildung 1 dargestellt unterschieden werden. Es ist möglich, Einzelmoleküle als Biomarker zu verwenden, z.B. eine Punktmutation in der DNA. Ebenso wird daran geforscht, die Gesamtheit der Moleküle einer bestimmten Stoffklasse in einem definierten Raum, z.B. alle

Proteine in einem Zellkompartiment, als Biomarker zu verwenden.

Bei der Definition der Stoffklassen kommt es zu Überschneidungen, z.B. können Proteine gleichzeitig Metabolite sein.

Onkologische Biomarker in der Hausarztpraxis

Besonders relevant für Hausärzte sind onkologische Biomarker zur Unterstützung bei den Überlegungen zur Krankheitswahrscheinlichkeit, Biomarker zum Screening und zur Diagnose eines bösartigen Tumors sowie Tumormarker in der Nachsorge. Klinisch implementiert und häufig im Einsatz sind prognostische und prädiktive onkologische Biomarker zur Therapiewahl [9], wobei diese primär von betreuenden Onkologen eingesetzt werden. Diese Biomarker werden daher in diesem Artikel nicht weiter diskutiert.

Einige onkologische Biomarker sind unter dem Oberbegriff „Tumormarker“ schon seit mehreren Jahrzehnten im Einsatz. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl dieser Proteine, die für unterschiedliche Fragestellungen eingesetzt werden.

Ein Beispiel ist das lang bekannte CEA, ein Glykoprotein, das von ca. 90 % der kolorektalen Karzinome produziert wird. Das Protein scheint die Metastasierung in Lunge und Leber zu erleichtern und in seinem Vorkommen und seiner Konzentration abhängig vom Tumorstadium zu sein [8]. Bei CEA handelt es sich um ein normales Zellprodukt, das in kolorektalen Karzinomen überexprimiert wird und auch bei anderen Tumoren (z.B. Lunge, Brust) in seiner Konzentration erhöht sein kann. Insbesondere wenig differenzierte Tumoren produzieren wenig CEA, wodurch sich ein manchmal niedriger CEA-Spiegel trotz fortgeschrittener Erkrankung erklärt (eingeschränkte Sensitivität). Weiterhin kann der CEA-Spiegel z.B. durch Rauchen oder Entzündungen erhöht sein (eingeschränkte Spezifität).

Klinisch implementiert ist der Einsatz von CEA als Verlaufsparemeter in der Nachsorge von kurativ behandelten kolorektalen Karzinomen zusätzlich zu regelmäßigen CT-Kontrollen. Die Studienlage ist allerdings nicht eindeutig und randomisierte Studien, die einen Zusatznutzen von CEA in der Nachsorge belegen, liegen nicht vor [10]. Als Biomarker zur Vorhersage des Krankheitsausbruchs

ist CEA ungeeignet. Auch der Einsatz zum Screening ist nicht sinnvoll, da die Serumkonzentration bei Frühformen des kolorektalen Karzinoms meist unter dem Cut-off-Wert liegt. Zur sicheren Lokalisierung eines unklaren Primärtumors kann CEA ebenfalls nicht verwendet werden.

Allgemein lässt sich sagen, dass sich die bisher klinisch implementierten Tumormarker aufgrund ihrer geringen Sensitivität bei Frühstadien und der eingeschränkten Tumorspezifität nicht zum Screening eignen. Sie können Hinweise bei der Diagnosestellung geben, zur Therapieentscheidung beitragen und in der Nachsorge eingesetzt werden [5]. In der hausärztlichen Praxis sollten sie keine entscheidende Rolle spielen.

Onkologische Biomarker zum Screening

Eine gewisse Sonderstellung innerhalb der in Tabelle 1 aufgeführten Biomarker hat PSA. Es wird wohl am häufigsten als Biomarker zum Screening eingesetzt, obwohl das Nutzen-Schaden-Verhältnis höchst kontrovers diskutiert wird (vgl. Tab. 2). Eine Metaanalyse ergab, dass die Prostatakrebs-assoziierte Sterblichkeit in den eingeschlossenen Studien durch das PSA-Screening nicht signifikant gesenkt werden konnte, es aber zu Überdiagnose und nicht notwendigen Therapien mit entsprechenden Nebenwirkungen kommt [4].

An onkologischen Biomarkern zum Screening wird allerdings intensiv geforscht. Einige wenige sind bereits auf dem Markt verfügbar. Ihr Nutzen bzw. ihr Vorteil gegenüber etablierten Tests ist jedoch nicht erwiesen, sie wurden daher bislang nicht vom Gemeinsamen Bundesausschuss in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen [11]. Sie können von Hausärzten nur als individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) angeboten werden.

Die Präsenz „IGeL-Monitor“ des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. analysiert wissenschaftliche Quellen zu einer Auswahl von IGeL-Angeboten nach einem standardisierten Prinzip auf Nutzen und Schaden. Die Bewertung erfolgt in fünf Abstufungen: Positiv, tendenziell positiv, unklar, tendenziell negativ und negativ [12]. Tabelle 2 zeigt die evaluierten Biomarker zum Screening.

| Biomarker | Tumor |
|---|---|
| AFP (α -Fetoprotein) | Hepatozelluläres Karzinom, Keimzelltumoren, Hepatoblastom |
| CEA (Karzinogenes embryonales Antigen) | Kolorektales Karzinom |
| CA 125 (Krebsantigen 125) | Ovarialkarzinom |
| CA 15-3 (Krebsantigen 15-3) | Brustkrebs |
| CA 19-9 (Krebsantigen 19-9) | Pankreas, Leber, Gallenwege, Magen, Kolon und Rektum |
| CA 72-4 (Krebsantigen 72-4) | Magenkarzinom, muzinöses Ovarialkarzinom |
| hCG (Choriongonadotropin) | Keimzelltumor, Hepatoblastom |
| Hormonrezeptoren (z.B. Östrogen-Rezeptor) | Brustkrebs |
| PSA (Prostata-spezifisches Antigen) | Prostatakarzinom |

Tabelle 1 Auswahl von onkologischen Biomarkern im regelmäßigen klinischen Einsatz, die alle zur Stoffklasse der Proteine gehören [28].

Weitere Tests, die als IGeL angeboten werden, sind der Septin-9-Test auf Darmkrebs und der PCA3-Test auf Prostatakrebs. Die Analyse von methyliertem Septin-9 im Blut ist bislang nicht ausreichend sensitiv, um zum Screening eingesetzt zu werden [13]. Bei PCA3 handelt es sich um im Urin nachweisbare miRNA (microRNA), die bei Männern mit erhöhtem PSA-Wert die Entscheidung für oder gegen eine Prostatabiopsie unterstützen soll [14].

Ein Beispiel für die Anwendung mehrerer Biomarker in einem Test zur gleichen Fragestellung (Biomarker Panel), ist ein DNA-Stuhltest zum Screening auf kolorektale Karzinome. Bislang ist er nur in den USA verfügbar. Der Test umfasst Mutationen, Methylierungen und einen fäkalen immunologischen Test (FIT). Im Vergleich zum alleinigen FIT ist die Sensitivität deutlich höher. Gleichzeitig ist die Spezifität jedoch geringer als bei einem alleinigen FIT [15]. Beim Einsatz im Screening würden dann mehr gesunde Personen ein falsch-positives Testergebnis erhalten, das in weitere eventuell unnötige potenziell gefährliche Maßnahmen mündet („falscher Alarm“). Grundsätzlich besteht die Gefahr, dass bei der Anwendung von Biomarker-Panels die Sensitivität des Ergebnisses steigt, aber gleichzeitig die Spezifität sinkt.

Geforscht wird insbesondere an in Körperflüssigkeiten nachweisbarer DNA und RNA. Würde man hier krankheitsrelevante Marker finden, wäre der Vorteil eine höhere Sensitivität, da DNA und RNA im Gegensatz zu Proteinen amplifizierbar

sind. Gleichzeitig erhofft man sich eine höhere Spezifität, da DNA und RNA tumorspezifisch und somit nicht durch z.B. Entzündungen auslösbar sind [16].

Grundsätzlich muss beim Einsatz von (neuen) Screeningmethoden in der Hausarztpraxis die Prävalenz der Erkrankung im Patientenkollektiv berücksichtigt werden. Diese ist für Tumorerkrankungen in der Hausarztpraxis gering. Somit ergibt sich ein verhältnismäßiger positiver bzw. negativer prädiktiver Wert nur, wenn die verwendete Testmethode über eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität verfügt [17]. Andernfalls werden gesunde Patienten fälschlicherweise behandelt und erkrankte Patienten fälschlicherweise für gesund erklärt.

Prädiktive Gentests in der Onkologie

Eine prädiktive Testung bei Patienten mit familiärer Krebsbelastung kann in Deutschland nicht direkt durch den Hausarzt veranlasst werden [18]. Durch seine gute Kenntnis des Patienten und häufig der Angehörigen ist der Hausarzt allerdings prädestiniert eine familiäre Risikokonstellation zu erkennen. Er kann Patienten dann eine genetische Beratung durch einen Humangenetiker oder einen Arzt mit humangenetischer Zusatzausbildung anbieten. Nach dieser Beratung kann der Patient sich für oder gegen eine prädiktive Testung entscheiden. Die bislang bekannten hereditären Tumorerkrankungen haben eine sehr niedrige Prävalenz. Die Häufigsten sind

| Test | Ergebnis | Kosten (inkl. Beratung) | letzte Aktualisierung |
|--|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| M2-PK-Stuhltest zur Darmkrebsfrüherkennung | unklar | 31 bis 41 Euro | 22.02.2012 |
| NMP22-Test zur Früherkennung von Harnblasenkrebs | tendenziell negativ | 31 bis 41 Euro | 25.02.2014 |
| PSA-Test zur Früherkennung von Prostatakrebs | tendenziell negativ | 25 bis 35 Euro | 30.07.2013 |

Tabelle 2 Biomarker als IGeL-Leistungen [12]

das hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) mit einer Häufigkeit von 1:500 sowie der Familiäre Brust- und Eierstockkrebs mit einer Häufigkeit von 1:500 bis 1:1000 Anlageträgern in der Allgemeinbevölkerung [19].

Wo können sich Hausärzte und Patienten informieren?

Nur wenige onkologische Biomarker sind bereits in der hausärztlichen Praxis einsetzbar. Eine gute Informationsbasis stellen die Veröffentlichungen des IGeL-Monitors dar. In diesen wird ein Überblick über die Studienlage zu einzelnen Biomarkern (vgl. Tab. 2) gegeben. Ebenso sind umfangreiche Berichte und Schlüssel-

publikationen verfügbar. Bewertet werden Leistungen, die in „nennenswertem Umfang“ in der ambulanten Versorgung angeboten werden oder von Nutzern des Internetportals nachgefragt werden [12].

Patienteninformationen zu Biomarkern, die als IGeL angeboten werden, reichen häufig nicht für eine informierte Entscheidung des Patienten. Eine Evaluation ergab, dass in den meisten Fällen der Autor nicht aus der Information hervorgeht, sondern lediglich der Hersteller genannt wird. Eine Einschätzung der Unabhängigkeit und Vertrauenswürdigkeit dieser Informationen war daher nicht möglich [20]. Vor diesem Hintergrund sollten Ärzte ihre IGeL-Angebote auf Basis der verfügbaren Studien kritisch hinterfragen und Patienten auf Informationsangebote

wie den IGeL-Monitor hinweisen. Insbesondere sollten mögliche negative Konsequenzen durch falsch-positive Testergebnisse benannt werden [21].

Wie werden neue Biomarker entwickelt?

Um die Jahrtausendwende waren molekulargenetische Biomarker eine große Hoffnung und der technische Fortschritt in der Molekularbiologie war seitdem schneller als erwartet [22]. Es stellt sich daher die Frage, warum nur wenige neue Biomarker klinisch implementiert wurden.

Grundsätzlich gibt es zwei Methoden zur Entwicklung neuer Biomarker. Beim klassischen Vorgehen wird Tumorgewebe und die direkte Umgebung mit dem Ziel untersucht, pathologische Signalwege zu erkennen und durch Biomarker nachzuweisen. Beim „*discovery approach*“ werden durch High-throughput-Verfahren Unterschiede zwischen Erkrankten und einer Vergleichsgruppe festgestellt [2]. Das letztgenannte Vorgehen erlaubt die Weiterentwicklung von Biomarkern für den klinischen Einsatz, ohne dass genaue Kenntnisse über den zugrunde liegenden Signalweg vorliegen. Die Unmenge der so generierten potenziellen Biomarker erschwert allerdings die Auswahl tatsächlich klinisch relevanter Biomarker [23]. Ein sorgfältiges Studiendesign ist notwendig, um Artefakte oder sonstige andersbedingte Unterschiede nicht als Biomarker fehl zu deuten.

Bei der Suche nach Markern zum Screening wird häufig kritisiert, dass Proben von Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadien mit Proben von Gesunden verglichen werden [22]. Tatsächlich sollen beim Screening aber Frühformen erkannt werden. In diesem Sinne fanden retrospektive Fall-Kontroll-Studien zu methyliertem Septin-9 eine deutlich höhere Sensitivität als eine prospektive Studie mit asymptomatischen Patienten [13]. Die Spezifität von Markern

| | |
|---|---|
| Cut-off-Wert | Testtrennwert, der als Grenze zwischen positiven und negativen Ergebnissen festgelegt wurde |
| Effektivität | Zielerreichungsgrad, Wirkung oder Nutzen einer Maßnahme oder eines Verfahrens |
| Falsch positiv/ falsch negativ | Gesunde Personen werden fälschlicherweise durch einen Test als krank eingeordnet bzw. kranke Personen als gesund. Falsch positiv = nicht krank, aber positives Testergebnis Falsch negativ = krank, aber negatives Testergebnis |
| Negativer prädiktiver Wert | Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit tatsächlich nicht vorliegt. Dieser Wert hängt von der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Gruppe ab. |
| Positiver prädiktiver Wert | Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit auch tatsächlich vorliegt. Dieser Wert hängt von der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Gruppe ab. |
| Prävalenz | Die Prävalenz beschreibt den Anteil Erkrankter an der Gesamtzahl einer definierten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt. |
| Robustheit (eines medizinischen Tests) | Maß für das Liefern reproduzierbarer Ergebnisse unter variablen Bedingungen (Umgebungsfaktoren, Proben u.a.) |
| Sensitivität | Der Wert gibt an, wie geeignet ein medizinischer Test ist, Erkrankte zu erkennen. |
| Spezifität | Der Wert gibt an, wie geeignet ein medizinischer Test ist, Nichterkrankte zu erkennen. |
| Translationale Forschung | Überführung von Grundlagenforschung in die klinische Anwendung |

Tabelle 3 Glossar [29]

Dr. med. Insa Koné ...



... ist Ärztin in der Weiterbildung zur Allgemeinmedizinerin und seit Mai 2014 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Allgemeinmedizin in Frankfurt. Ihre aktuellen Arbeitsschwerpunkte sind Projekte der onkologischen Versorgungsforschung und die Ausbildung von Studierenden.

kann bei einer Kontrollgruppe (z.B. andere Krankenhauspatienten), die ebenfalls am betreffenden Organ erkrankt sind, überschätzt werden [24]. Ebenso muss berücksichtigt werden, dass die Proben zu einem vergleichbaren Zeitpunkt entnommen werden (im Tagesverlauf aber auch im Verhältnis z.B. zu Operationen), keine Nahrungskarenz voraus ging (bzw. die Kontrollgruppe entsprechend gewählt wurde) und etwaige Medikamenteneinnahmen beachtet wurden [25].

Die Stabilität von Biomarkern ist sehr unterschiedlich und um die Messung von Artefakten zu vermeiden, sollten die Abläufe insbesondere bei allen eingeschlossenen Personen vergleichbar sein. Beachtet werden müssen unter anderem die Auswahl der Grundsubstanz (z.B. Plasma oder Serum), die Stabilität bei unterschiedlichen Formen der Konservierung und in Abhängigkeit zur Dauer der Lagerung, der Einfluss der verwendeten Gefäße [25]. Nicht zuletzt muss der eingesetzte Test ausreichend sensitiv, spezifisch und robust sein, um den Biomarker nachzuweisen.

Könnte durch prospektive Studien die Sensitivität und Spezifität eines Biomarkers nachgewiesen werden, muss die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen („effectiveness“) und das Nutzen-Risiko-Profil durch translationale Studien mit einem populationsbezogenen Outcome evaluiert werden. Diese sind langwierig, meist schlechter finanziert als Grundlagenforschung, sie generieren weniger Publikationen und die Zeitschriften, in denen die Ergebnisse erscheinen, haben schlechtere Impactfaktoren [26]. Obwohl dringend notwendig haben diese Studien also nur eine geringe Attraktivität.

Schlussfolgerung

Beim klinischen Einsatz von onkologischen Biomarkern besteht Unsicherheit über die Wirksamkeit und die Überführung der Grundlagenforschung zu Biomarkern in die klinische Praxis ist ein langwieriger Prozess. Daher haben onkologische Biomarker in der hausärztlichen Praxis bislang nur eine geringe

Bedeutung. Ihr Nutzen ist nicht eindeutig belegt, und sie werden daher vorwiegend als IGeL angeboten.

Als Quintessenz gilt, dass wir keine neuen onkologischen Biomarker identifizieren konnten, die in der hausärztlichen Praxis zum Einsatz kommen sollten. Biomarker, die als IGeL angeboten werden, müssen genau geprüft werden. Bei der Aufklärung der Patienten sollte auf die mangelnde Studienlage und den fraglichen Nutzen hingewiesen werden. Es besteht beim Einsatz von Biomarkern insbesondere bei Gesunden eine erhebliche Gefahr den Getesteten durch falsch-positive Befunde zu schaden.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Danksagung: Wir danken den Hausärzten Dr. Hans-Michael Schäfer und Dr. Armin Wunder für die wertvollen Anmerkungen und Hinweise im Rahmen der Erarbeitung unseres Artikels.

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. med.
Andrea Siebenhofer-Kroitzsch
Institut für Allgemeinmedizin und
evidenzbasierte Versorgungsforschung
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 2/9
8036 Graz
Österreich
Tel: +43 316 385-73558
andrea.siebenhofer@medunigraz.at

Literatur

1. Nationale Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. <http://www.cancer.gov/dictionary?expand=B> (letzter Zugriff am 08.01.2015)
2. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol* 2012; 6: 140–146
3. Ormiston W. Hereditary breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1996; 5: 13–20
4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004720
5. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract* 2013; 22: 4–11
6. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multi-gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–2826
7. Lièvre A, Bachet J, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992–3995
8. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47: 624–630
9. Smith AD, Roda D, Yap TA. Strategies for modern biomarker and drug development in oncology. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 70
10. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe AWMF. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf (letzter Zugriff am 17.06.2015)
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). <https://www.g-ba.de/institution/aufgabe/aufgabe/> (letzter Zugriff am 08.06.2015)
12. Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS). IGeL-Monitor. <http://www.igel-monitor.de> (letzter Zugriff am: 08.01.2015)
13. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014; 63: 317–325
14. Xue W, Ying X, Jiang J, Xu Y. Prostate cancer antigen 3 as a biomarker in the urine for prostate cancer diagnosis: A meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics* 2014; 10 Suppl: C218–21
15. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screen-

- ing. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287–1297
16. Wang X, Kuang Y, Hu X. Advances in epigenetic biomarker research in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4276–4287
 17. Bautsch W. Requirements and assessment of laboratory tests: Part 5 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 403–406
 18. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), das durch Artikel 2 Absatz 31 u. Artikel 4 Absatz 18 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist. <http://www.gesetze-im-internet.de/genDG/BJNR252900009.html> (letzter Zugriff am 18.06.2015)
 19. Rahner N, Steinke V. Hereditary cancer syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 706–714
 20. Bühn S, Schnell-Inderst P, Luzak A, Mayer-Zitarosa A, Siebert U. Qualitätskriterien von Patienteninformationen, Entwicklung und Anwendung eines Bewertungsinstrumentes auf Informationsmaterialien zu Biomarkertests zur Krebsfrüherkennung Ein systematischer Meta-Review. *Gesundheitswesen* 2013; 75: A18
 21. Luzak A, Schnell-Inderst P, Bühn S, Mayer-Zitarosa A, Siebert U. Klinische Effektivität von Biomarkern zur Krebsfrüherkennung im Rahmen von Selbstzahlerleistungen in Deutschland und Österreich – Ein systematischer Review. *Gesundheitswesen* 2013; 75 – A17
 22. Brooks JD. Translational genomics: the challenge of developing cancer biomarkers. *Genome Res* 2012; 22: 183–187
 23. Summers T, Langan RC, Nissan A, et al. Serum-Based DNA Methylation Biomarkers in Colorectal Cancer: Potential for Screening and Early Detection. *J Cancer* 2013; 4: 210–216
 24. Pesch B, Brüning T, Johnen G, et al. Biomarker research with prospective study designs for the early detection of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – proteins and proteomics* 2014; 1844: 874–883
 25. Fung KYC. Colorectal cancer biomarkers: to be or not to be? Cautionary tales from a road well travelled. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 888
 26. Wagner PD, Srivastava S. New paradigms in translational science research in cancer biomarkers. *Transl Res* 2012; 159: 343–353
 27. Hoffmann A, Schuler M. Biomarker in der Onkologie. *Best Practice Oncol* 2008; 3: 48–58
 28. DKFZ Krebsinformationsdienst. <http://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/tumormarker-hintergrund.php> (letzter Zugriff am 08.01.2015)
 29. GLOSSAR EBM. Glossar zur Evidenzbasierten Medizin. <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf> (letzter Zugriff am 29.01.2015)

Einladung zum DEGAM-Kongress vom 17.–19. 9. 2015 in Bozen

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

das malerische Bozen erwartet uns zum DEGAM-Kongress 2015 mit dem Thema „Bedeutung der Allgemeinmedizin: für Patient, Familie und Gesellschaft“. Wir sind glücklich, dass es uns – nach Salzburg 2011 und München 2013 – erneut gelungen ist, dieses Ereignis als „Drei-Länder-Kongress“ zusammen mit den allgemeinmedizinischen Fachgesellschaften in Südtirol (SÜGAM) und Österreich (ÖGAM) zu gestalten.

In den letzten Jahren wurden viele Ziele für die Allgemeinmedizin in Deutschland erreicht: Zahlreiche Lehrstühle wurden geschaffen, viele große Forschungsprojekte wurden erfolgreich abgeschlossen und die universitäre Lehre erheblich ausgebaut. Wir finden außerdem Gehör in der Gesundheitspolitik – hierfür ist es auch höchste Zeit, wenn der Bedarf an qualifizierten jungen Hausärztinnen und Hausärzten adäquat gedeckt werden soll. Diesbezüglich werden für die Zukunft sicherlich noch weitere praktikable Ideen und Konzepte von der universitären Allgemeinmedizin erwartet. Damit entstehen gleichzeitig aber auch folgende Fragen: Warum ist die hausärztliche Versorgung so wichtig? Wo liegt die Bedeutung unserer Paradigmen, wie z.B. „erlebte Anamnese“, „ganzheitliche Versorgung“ und „niedrigschwelliger Zugang“? Wie können wir belegen, dass unsere fachspezifischen Leistungen hilfreich sind für den Patienten, die Familien, die wir betreuen, und damit letztlich auch für die Gesellschaft? Dies wollen wir mit Ihnen gemeinsam diskutieren. Besonders freuen wir uns, dass wir gemeinsam diskutieren und voneinander lernen können. Die länderübergreifenden Freundschaften, die schöne Stadt und die herrliche Landschaft werden uns zusätzlich bereichern, damit wir mit wertvollen neuen Gedanken das Fach Allgemeinmedizin weiter voranbringen. Hochkarätige Gastredner werden uns zum Thema inspirieren, namentlich Prof. Richard Roberts, WONCA Past President, University Wisconsin, USA, Prof. Walter Lorenz, Professor für angewandte Sozialwissenschaften und Rektor der Freien Universität Bozen sowie Prof. Stefan Wilm, Institut für Allgemeinmedizin, Universität Düsseldorf.

Neben den bereits bekannten Formaten für die Abstracteinreichung, namentlich Vorträge, Workshops und Poster, möchten wir aufgrund zahlreicher Anregungen ein neues Format ausprobieren, um noch mehr Praxisnähe herzustellen: den sogenannten Praktiker-Workshop. Hier sollen vom Praktiker für Praktiker Workshops angeboten werden, in denen in Kleingruppenarbeit evidenzbasierte, hausärztliche und patientenorientierte Seminare interaktiv durchgeführt werden. Nun sind wir gespannt auf Ihre wertvollen Beiträge aus den Medizinischen Fakultäten, Akademien und Lehrbereichen in Südtirol, Österreich und Deutschland. Die Website ist ab dem 15.1.2015 für die Einreichung geöffnet.

Wir freuen uns sehr, Sie auf unserem Kongress begrüßen zu können.

Die Kongresspräsidenten



Prof. Dr. med. Antonius Schneider
Direktor des Instituts
für Allgemeinmedizin
der Technischen Universität
München



Dr. med. Adolf Engl
Präsident der Südtiroler
Akademie für
Allgemeinmedizin