

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**PSA-Screening: Wie viel Nutzen bei
welchen Kosten?**

Randazzo M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2017; 24 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 7-9

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2017; 24 (1)

(Ausgabe für Österreich), 5-8

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



PSA-Screening: Wie viel Nutzen bei welchen Kosten?

M. Randazzo

■ Zusammenfassung

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Bluttest hat in den vergangenen Jahren einen schlechten Ruf bekommen. Aber warum? Etwa weil der PSA-Test *per se* ein schlechter Test ist? Hauptgrund war sicherlich seine breite und unkritische Anwendung seit Beginn der 1990er-Jahre. 3 Probleme sind dabei klinisch zu bedenken:

1. Die Prävalenz der Prostatakarzinome ist hoch bis sehr hoch: Je nach Alter (und Kollektiv) sind 5 von 10 Männern Karzinomträger!
2. „Das“ Prostatakarzinom als eine einzige Entität existiert nicht! Vielmehr ist diese Erkrankung eine „two-faced disease“, welche häufig einen indolenten Charakter hat, aber leider eben auch hoch aggressiv in Erscheinung treten kann.
3. Im Graubereich zwischen 3 und 10 ng/ml ist der PSA-Test nicht karzinomspezifisch, weswegen der PSA-Wert an das Drüsenvolumen gekoppelt werden muss, um aussagekräftig zu werden.

Nun zu der Antwort auf oben genannte Frage: Nein, der PSA-Test ist nicht *per se* schlecht, aber: Eine einfache Bestimmung im Blut ohne Prostatavolumen reicht oftmals nicht aus, zumindest nicht im Graubereich von 3–10 ng/ml. Denn eine große Prostata mit viel Adenomgewebe wird ganz naturgemäß entsprechend viel PSA exprimieren. Ist der Wert jedoch tief (das bedeutet < 1 ng/ml, was bei einem Großteil der Männer, nämlich 50 % ab dem 50. Lebensjahr, der Fall ist), kann mit sehr hoher Sicherheit Entwarnung gegeben werden (negativ prädiktiver Wert für klinisch relevante Karzinome > 99 %). Und falls er sehr hoch ist (z. B. 100 ng/ml), ist der prädiktive Wert des PSA praktisch 100 %. Eine ähnliche Vorhersage wird weder durch die Koloskopie noch mit dem Mammographie-Screening bei der Vorsorge von Kolon- bzw. Mammakarzinomen erreicht. Die größte PSA-Screeningstudie der Welt zeigt dementsprechend klar einen Vorteil mit 20 % reduzierter Mortalität, selbst wenn die Indikation

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung von Prostatakarzinomen (PCa) in der Autopsie bei Tod aus anderer Ursache. Nach Daten aus [1].

Dekade	40–49 PCa (%)	50–59 PCa (%)	60–69 PCa (%)	> 70 PCa (%)
Kaukasier	23,2	22,1	29,0	bis 47,4
Afro-Amerikaner	35,4	45,9	46,9	bis 50,5
Asiaten	2,8	7,9	14,5	bis 28,9

zur Biopsie anhand eines starren PSA-Schwellenwertes gestellt wird.

Ein PSA-Screening sollte aber „weise“ durchgeführt werden, um dem Marker PSA gerecht zu werden. Hierfür braucht es zwingend die enge Kooperation zwischen Hausarzt und Urologen.

■ Häufigkeit der Prostatakarzinome in der Bevölkerung

Analysiert man die Prostatastrüden von Männern in Autopsien, so ergibt sich ein erstaunliches Bild: Mikroskopisch können Karzinomzellen der Prostata in bis zu 50 % der Männer detektiert werden, je nachdem, welches Alter der Mann erreicht hat [1] bzw. welches Kollektiv analysiert wurde. Während bei Männern im Alter zwischen 40 und 49 Jahren die Prävalenz zwischen 2,8 % (Asiaten), 23,2 % (Kaukasier) und 35,4 % (Afro-Amerikaner) liegt, steigt diese bei Männern > 70 Jahre auf bis zu 29 % (Asiaten), 47 % (Kaukasier) und 50 % (Afro-Amerikaner) an (Tab. 1). Diese Zahlen unterschätzen die Prävalenz jedoch sehr wahrscheinlich, da klinische und PSA-detektierte Prostatakarzinome nicht mit inbegriffen sind.

Die hohe Prävalenz von Prostatakarzinomen ist bereits lange bekannt. Erste Autopsieberichte wurden schon ab 1935 von Moore und 1954 von Franks publiziert [2], mittlerweile existieren rund 20 derartige Publikationen [1]. Und obwohl diese Prävalenz lange bekannt gewesen war, trat ein etwas verwunderliches Erstaunen in der Wissenschaftswelt ein, als 2004 diese Prävalenz für Männer mit PSA < 4 ng/ml im *New England Journal of Medicine* erneut publiziert wurde [3]. Fortan wurde der PSA-Marker ultra-kri-

tisch hinterfragt und gelegentlich gar als nutzlos abgetan [4].

■ Die PSA-basierte Früherkennung

Bis in die späten 1980er-Jahre bestand die Früherkennung von Prostatakarzinomen aus der digital-rektalen Untersuchung (mit oder ohne transrektalen Ultraschall) und der anschließenden transrektalen ultraschallgesteuerten Prostatabiopsie. Die aus epidemiologischer Sicht entscheidende Wende kam dann aber 1987 [5]: Mit der Erstpublikation des PSA-Tests als Früherkennungsmarker für das Prostatakarzinom in einem hochrangigen Journal veränderte sich das Screeningverhalten und damit auch die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den USA schlagartig: Die Rate neu diagnostizierter Prostatakarzinome explodierte förmlich [6], was mit der Diagnose der „schlafenden“ Prostatakarzinome zu erklären ist (Abb. 1). Ein Großteil dieser Prostatakarzinome kann beobachtet werden und wird in der Mehrzahl nicht klinisch relevant für den Patienten [7]. Das ist auch der Grund, warum gut differenzierte Prostatakarzinome nicht unbedingt in Studien zur Klärung des krankheitsspezifischen Überlebens mit/ohne Therapie eingeschlossen werden sollten. Dies wurde leider auch im *New England Journal of Medicine* nicht kritisch genug hinterfragt (vgl. PIVOT-Studie [8]). Die Spreu muss insbesondere bei Prostatakarzinomen zwingend vom Weizen getrennt werden.

Viele US-amerikanische Männer ließen sich – erfasst von der PSA-Welle – ebenfalls testen und es war in den USA damit *en vogue*, seinen PSA-Wert zu kennen. Im Jahre 2005 hatten 26 % der Män-

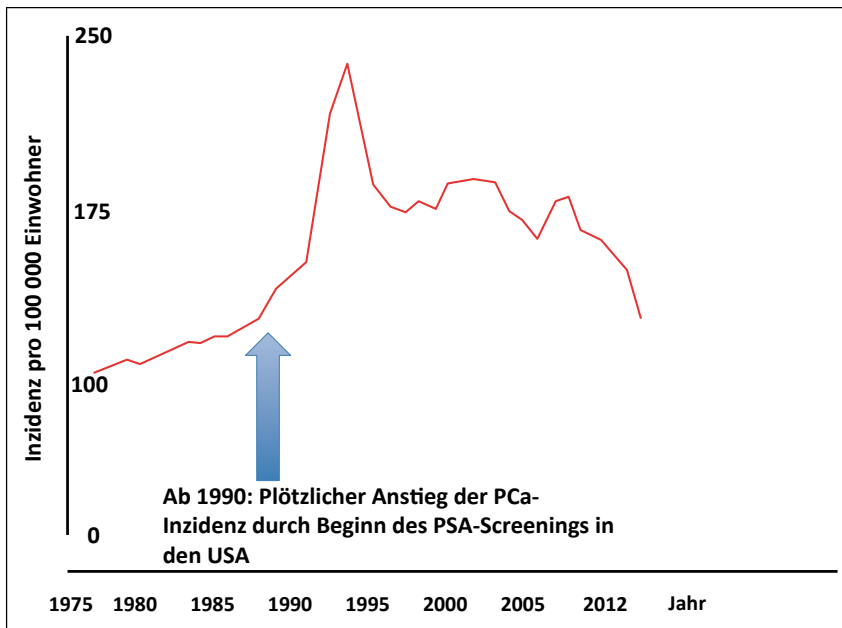


Abbildung 1: Inzidenz der Prostatakarzinome in den USA. Der plötzliche Anstieg der Inzidenz sollte ein klares Zeichen sein und einem bewusst machen, dass lange nicht jedes Prostatakarzinom biologisch relevant ist. Dies fordert einen verantwortungsbewussten Umgang mit dem PSA, d. h. Adaptation der Kontrollintervalle an den Vorwert, Berechnung des Prostatavolumens zur Korrelation des PSA-Wertes, Biopsie nur nach Prüfung der Indikation sowie expektatives Vorgehen (Active Surveillance) im Falle sehr gut differenzierter Prostatakarzinome. Adaptiert aus [6].

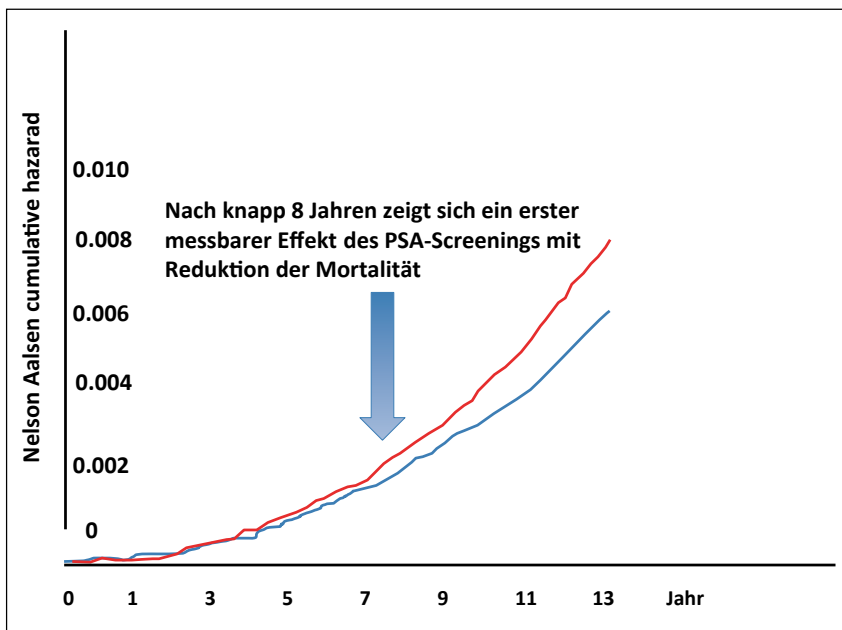


Abbildung 2: Effekt eines kontrollierten PSA-Screenings. Hält man die Kontrollgruppe „sauber“ von PSA-Tests und unterzieht die Testgruppe einem regelmäßigen, also organisierten PSA-Screening, zeigt sich trotz der überwiegenden Detektion von gut differenzierten Prostatakarzinomen ein messbarer Effekt der Mortalität. Aus diesem Grund tritt dieser Effekt erst relativ spät ein. Der Unterschied wäre vermutlich deutlich größer, wenn die PSA-Kontrollintervalle an den Vorwert angepasst werden würden. Adaptiert aus [14].

ner über 40 Jahre ihren PSA-Wert testen lassen, bei Männern zwischen 65 und 79 Jahren waren es bereits 45 % [9]. Bedauerlich dabei ist, dass die PSA-Wiederholungen vielerorts unabhängig vom Vorwert durchgeführt wurden [10]. Es galt im Verlauf das Dogma, dass erst bei > 4 ng/ml eine Abklärung indiziert sei. Dabei ist der Absolutwert des PSA ins-

besondere in tieferen Bereichen besonders entscheidend: Hier kann der PSA-Wert problemlos zur Risikostratifizierung für die Bildung relevanter Prostatakarzinome benutzt werden, ohne ein zu hohes Risiko einzugehen, ein aggressives Karzinom zu verpassen [11]. Insbesondere bei einem PSA-Wert < 1 ng/ml im Alter von 55–70 Jahren kann das Ri-

siko für ein aggressives Prostatakarzinom auf den Promillebereich beziffert werden [12]. Damit sind jährliche PSA-Bestimmungen überflüssig; bemerkenswert ist, dass erhebliche 50 % der Männer zwischen 55 und 70 Jahren einen Wert < 1 ng/ml aufweisen. Einige Autoren diskutieren sogar, bei Männern mit PSA-Wert < 1 ng/ml mit 60 Jahren oder höher generell weitere PSA-Tests zu unterlassen [13], da das Risiko, an Metastasen zu erkranken oder zu sterben, vernachlässigbar zu sein scheint. Bei einem sehr hohen Wert, ab 100 ng/ml, liegt der positiv prädiktive Wert dagegen bei praktisch 100 % [14]!

Im Bereich zwischen 3 und 10 ng/ml liegt dagegen eine Art Dilution vor: In diesem Bereich ist es schwierig, ein konkretes Krebsrisiko zu postulieren, da die PSA-Erhöhung sowohl durch einen relevanten Krebs als auch durch benigne Prostatahyperplasie oder Entzündung herrühren kann. In diesem Graubereich empfiehlt sich nach Neubestimmung dann die Anwendung von Online-Risikokalkulatoren. Ist die Drüse gemessen an dem Prostatawert zu klein, sollte eine Abklärung erfolgen. Andernfalls kann eine Neubestimmung in 6 Monaten erfolgen. Glücklicherweise haben die meisten Männer im Vorsorgealter einen Wert < 3 ng/ml [11]. Der PSA-Wert erlaubt damit eine Risikostratifizierung, wie sie z. B. die Mammographie nicht zulässt.

■ **Der PSA-Test: Reduktion der Mortalität zu welchen Kosten?**

Grundsätzliche Frage: Bringt der regelmäßige PSA-Test tatsächlich einen Benefit zur Reduktion der Mortalität am Prostatakarzinom? Die Antwort lautet: Ja [14, 15]. Bringt der PSA-Test dies bei jedem Mann und jedem Prostatakarzinom? Hier lautet die Antwort: Nein. Eine Reduktion der Mortalität wurde in der weltgrößten PSA-Screeningstudie ab dem 8. Jahr gesehen (Abb. 2). Damit ist eine mindestens ebenso lange Lebenserwartung Voraussetzung. Die nächste klare Aussage muss zum Kollateraleffekt eines jeden Screenings gemacht werden: Sind tatsächlich alle Karzinome, die durch das PSA-Screening diagnostiziert werden, relevant? Klare Antwort: Nein [16]. Wenn man ein jährliches Screening bei Männern zwischen

dem 55. und 67. Lebensjahr veranlasst, wird rund die Hälfte aller Prostatakarzinome überdiagnostiziert. Diesem Wert kann nur entgegen getreten werden, indem:

1. das Kontrollintervall sich bei Werten bis 3 ng/ml am Vorwert orientiert [11, 12],
2. eine Biopsie nur dann durchgeführt wird, wenn sie nach Prüfung indiziert ist (ein alleiniger Schwellenwert von 3 oder 4 ng/ml reicht hier nicht aus!) [17],
3. wirklich nur die Prostatakarzinome therapiert werden, die auch therapiewürdig sind (ansonsten wird man zwangsläufig die Nullhypothese annehmen und einen Fehler 2. Art machen, so wie in der PIVOT-Studie [8]),
4. man jene Männer einem Screening unterzieht, die von ihrer Komorbidität sowie auch ihrer Lebenserwartung mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren, und
5. die gut differenzierten Prostatakarzinome klinisch überwacht werden [7].

■ Kritik am PSA-Wert – berechtigt?

Leider gibt es auch beim PSA-Screening schwarze Schafe. Wie oben erwähnt, ist eine PSA-Screeningstudie in den USA praktisch unmöglich, da ein durchschnittlicher Amerikaner bis dato einen klaren Wunsch nach einem PSA-Wert hat, ganz gleich ob er in der Kontrollgruppe ist oder nicht. Dies hat leider dazu geführt, dass insbesondere eine Studie im *New England Journal of Medicine* für bare Münze genommen wurde mit dem fragwürdigen Ergebnis, ein PSA-Test sei ohne Wirkung auf die Krebsmortalität (die so genannte PLCO-Studie [18]). Die Verwirrung war groß und es benötigte 7 Jahre und eine erneute Studie im *New England of Medicine*, um zu beweisen, dass die

Teilnehmer der Kontrollgruppe zu 90 % ebenfalls regelmäßige PSA-Tests hatten (selbstredend mit anschließender Prostatabiopsie) [19]. Stellen Sie sich vor, 2 Gruppen einer Studie bekommen das gleiche Medikament, doch es zeigt sich kein Unterschied in der Hauptwirkung zwischen den beiden Gruppen, sodass geschlussfolgert wird, das Medikament sei vollkommen wirkungslos! Der genannte PLCO-Trial verglich damit Äpfel mit Äpfeln.

Ein berechtigter Kritikpunkt am PSA-Test sind sicherlich die mit einem Screening assoziierten Überdiagnosen, sofern starb an einem Algorithmus festgehalten wird (starrer Schwellenwert, starres Nachkontrollintervall, starres Therapieschema). Wenn der PSA-Test aber überlegt eingesetzt wird, hilft er, Leben zu retten. Hierfür ist eine enge Kooperation zwischen Hausarzt und Urologen notwendig. Leider passiert in Amerika gerade das Gegenteil: Die Rate an metastasierten Prostatakarzinomen, welche seit Einführung des PSA-Tests zu dem Preis der Überdiagnose stetig gesunken waren, steigen nun wieder an [20, 21].

The pendulum swings back [22]!

Literatur:

1. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2015; 137: 2795–802.
2. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954; 68: 603–16.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PF, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–46.
4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD004720.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–16.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–30.
7. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 272–7.

8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–13.

9. Drazer MW, Huo D, Schonberg MA, et al. Population-based patterns and predictors of prostate-specific antigen screening among older men in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1736–43.

10. Nordström T, Aly M, Clements MS, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003–2011. *Eur Urol* 2013; 63: 419–25.

11. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA pyramid” for men with initial prostate-specific antigen ≤ 3 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. *Eur Urol* 2015; 68: 591–7.

12. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. Is further screening of men with baseline PSA < 1 ng ml⁻¹ worthwhile? The discussion continues – Results of the Swiss ERSPEC (Aarau). *Int J Cancer* 2015; 137: 553–9.

13. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014; 348: g2296.

14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPEC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPEC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027–35.

15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPEC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981–90.

16. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868–78.

17. Roobol MJ, van Vugt HA, Loeb S, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPEC risk calculators. *Eur Urol* 2012; 61: 577–83.

18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310–9.

19. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016; 374: 1795–6.

20. Hu JC, Nanus DM, Sedrakyan A. Increase in prostate cancer metastases at radical prostatectomy in the United States. *Eur Urol* 2017; 71: 147–9.

21. Hu JC, Nguyen P, Mao J, et al. Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA Oncol* 2016 [Epub ahead of print].

22. Penson DF. The pendulum of prostate cancer screening. *JAMA* 2015; 314: 2031–3.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Marco Randazzo
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: marco.randazzo@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)