

## Literatur des Monats Oktober 2009

### **Reduktion der prostatakarzinombedingten Mortalität durch PSA-basiertes Screening, adjustiert für Nichtteilnehmer, und Kontamination in der Europäischen randomisierten Studie zum Screening des Prostatakarzinoms (ERSPC)**

Roobol et al, Eur Urol ePub, Publikation Juli 2009

*Hintergrund:* PSA-basiertes Screening für das Prostatakarzinom hat eine Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 20% in einer Intention-to-screen-Analyse im Europäischen Prostata-Screening-Trial gezeigt. Dieser Effekt kann beeinträchtigt sein durch das Nichterscheinen von Männern, die in den Screening-Arm randomisiert waren und durch Kontamination (d.h. PSA-Messung) von Männern, die in den Kontrollarm randomisiert waren.

*Ziel:* Erfassung der Höhe der prostatakarzinomspezifischen Mortalitätsreduktion nach Kontrollieren für das Nichterscheinen bzw. für die Kontamination.

*Design, Setting und Teilnehmer:* Analysiert wurde das Auftreten von prostatakarzinombedingten Todesfällen während eines durchschnittlichen Nachsorgeintervalls von neun Jahren bei 162.243 Männern im Alter von 55 bis 69 Jahren, welche in einem der sieben beteiligten Zentren randomisiert worden waren. Die Zentren wurden ebenfalls gruppiert nach der Art der Randomisierung (ob vor oder nach Randomisierung das schriftliche Einverständnis genommen wurde).

*Intervention:* Nichterscheinen wurde definiert als ein Nichterscheinen bei der initialen Screening-Runde in der ERSPC-Studie. Die Einschätzung der Kontaminationsrate basierte auf der Erfassung von PSA-Werten von Patienten aus dem ERSPC-Arm von Rotterdam.

*Ergebnisse:* Das relative Risiko mit 95% Konfidenzintervall wurde verglichen zwischen der Intention-to-screen-Analyse und der Analyse, welche das Nichterscheinen bzw. die Kontamination mit berücksichtigt hat. In der Intention-to-screen-Analyse lag die Risikoreduktion für Männer, die in den Screening-Arm randomisiert worden, bei 0,8 (95%, CI 0,68 – 0,96). Eine Berücksichtigung des Nichterscheinens von Patienten resultiert in einer Risikoreduktion auf 0,73 (95% CI, 0,58 – 0,93) und eine weitere Berücksichtigung der Kontamination, bei der zwei verschiedene Analysen durchgeführt wurden, zeigte eine Risikoreduktion auf 0,69 (95% CI, 0,51 – 0,92) bis 0,71 (95% CI, 0,55 – 0,93). Die Kontaminationsdaten wurden durch Extrapolation der Kontaminationsdaten eines einzelnen Zentrums (Rotterdam) erhoben. Es fand sich keine Heterogenität diesbezüglich zwischen den einzelnen Zentren.

*Schlussfolgerung:* PSA-gestütztes Screening reduziert das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, bei gescreenten Männern um 31%. Dieser Vorteil sollte gegenüber einer screeningbedingten möglichen Überdiagnostik und Übertherapie abgewogen werden.

**Kommentar:** Wir haben für die aktuelle Literatur des Monats eine Subanalyse der ERSPC-Studie ausgewählt, welche bislang nur als ePub-Publikation erschienen ist, aber in den nächsten Tagen auch als Publikation in European Urology erscheinen wird. Wir hatten bereits im April 2009 in unserer Literatur des Monats über die Europäische Screening-Studie (ERSPC-Studie) berichtet. Wir werden in den nächsten Jahren immer wieder solche „Auskopplungen“ der Screening-Studien erleben und die Diskussion zum Screening, die ja auch vor wenigen Wochen auf dem DGU-Jahreskongress in Dresden sehr intensiv geführt wurde, wird weitergehen.

Bei der oben genannten Studie wurde – anders als in der Erstpublikation vom März 2009 – nicht nur die sogenannte Intention-to-Screen-Analyse durchgeführt, sondern es wurde ermit-

telt, welchen Einfluss sogenannte Nonattenders bzw. die sogenannte Kontamination auf die Studienergebnisse hat. Eine solche Analyse ist naheliegend, da man natürlich im Screening-Arm die Männer analysieren möchte, die tatsächlich gescreent wurden (und nicht alle die Männer, denen ein Screening empfohlen wurde, unabhängig davon, ob dies dann auch durchgeführt wurde) und möchte dies vergleichen mit den Männern, die nicht gescreent wurden (und nicht mit einer Gruppe von Männern, die eigentlich keine PSA Messung machen sollten, es aber dann doch getan haben).

Als Nonattender werden jene Männer in der Screening-Studie bezeichnet, denen ein Screening empfohlen wurde, die aber gar nicht zur Untersuchung erschienen sind. Weiterhin wurde die sogenannte Kontamination berücksichtigt; hiermit sind die Männer gemeint, die eigentlich durch die Randomisierung in den Kontroll-Arm stratifiziert wurden, die aber trotzdem den PSA-Wert haben messen lassen und auch eine Diagnostik bekamen, wenn hier ein auffälliger Wert gemessen wurde.

Diese beiden Störfaktoren – „Nonattending“ und „Kontamination“ verwässern natürlich den Einfluss eines PSA-Screenings auf die Sterblichkeit am Prostatakarzinom.

In der Analyse zeigt sich dann auch, dass bereits nach einem mittleren Follow-Up von 8,8 Jahren eine Reduktion der Sterblichkeit um 30% (somit um 10% mehr als in der initialen „verwässerten“ Analyse) gesehen wurde. Unserer Ansicht nach zeigt sich hier, dass ein PSA-Screening sinnvoll erscheint, da der Überlebensvorteil noch einmal deutlicher herauskommt. Natürlich ist auch durch eine Zunahme der Effektivität des PSA-Screenings das Problem der Überdiagnostik nicht gelöst, sie hat aber etwas geringeren Stellenwert als in der Erst-Analyse.

Zu bemerken ist hierbei, dass Nonattending und Kontamination für die Männer aus dem Roterdamer Arm berücksichtigt wurden und dass hier eine sehr sorgfältige Analyse der PSA-Werte erfolgte. Wurde ein PSA-Wert verbunden mit Symptomen (z.B. Miktionsbeschwerden) gemessen, wurde dies nicht als „kontaminierender“ Wert angesehen und nur PSA-Werte, die bei beschwerdefreien Männern im Kontrollarm gemessen wurden, wurden hier als Kontamination gewertet.

Noch drei kurze Bemerkungen zu den Ergebnissen und der Interpretation der europäischen Screeningstudie: Es gibt bereits erste, noch unpublizierte Berechnungen zu der Mortalitätsreduktion bei längerem Follow-Up und es ist eindeutig, dass der Überlebensvorteil zugunsten der gescreenten Patienten in den kommenden Analysen weiter ansteigen wird.

Weiterhin wird häufig als Ergebnis der Screening-Studie zitiert, dass 48 Männer behandelt werden müssen, um einem den Prostatakrebstod zu ersparen. Diese unglückliche Interpretation ergibt sich aus dem Englischen, da hier von einer Intention-to-treat-Analyse gesprochen wird. „To treat“ wird dann leider oft fälschlich mit „behandelt“ gleichgesetzt, bedeutet hier aber, dass 48 Tumoren diagnostiziert werden mussten, um einen Tod zu verhindern. Es wurden aber nicht alle Männer aktiv behandelt: So liegt im Screening-Arm der Anteil der Männer mit nachgewiesenem Prostatakarzinom und aktiver Überwachung bei 20%, im Kontrollarm hingegen bei nur 10%.

Zuletzt ist noch zu bemerken, dass eine alleinige Fokussierung auf die Mortalität des Prostatakarzinoms die Problematik nicht komplett erfasst. Ein aktiv behandelter Patient hat sicherlich eine höhere Lebensqualität als z.B. ein Patient mit einem metastasierten Karzinom, der langfristig hormontherapiert werden muss etc. Die Mortalitätsrate allein ist der wichtigste, aber nicht der alleinige Parameter, an dem sich ein Screening messen lassen muss; Diskussionsstoff für die nächsten Jahre bezüglich der Wertigkeit des Screenings wird es somit weiterhin geben.