

## Literatur des Monats August 2013

PSA-basiertes Prostatakrebs-Screening: Reduktion der Prostatakarzinom-Mortalität nach Korrektur für Nichtteilnahme und Kontamination in der Rotterdam-Sektion der Europäischen Randomisierten Studie zum Screening des Prostatakarzinoms

Autor: L. Bokhorst et al., European Urology August 2013, in press

**Hintergrund:** Große randomisierte Screening-Studien erlauben eine Einschätzung des Effekts des Screening auf der populationsbasierten Ebene. Der Effekt des Screenings für das Individuum ist jedoch durch Nichtteilnahme und Kontamination in den Studienarmen verwässert.

**Ziel:** Die Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität des Screenings nach Kontrolle der Nichtteilnahme und Kontamination zu ermitteln.

**Design, Setting und Teilnehmer:** Insgesamt wurden 34.833 Männer in dem Kernalter von 55 bis 69 Jahren in der Rotterdam Sektion der Europäischen Randomisierten Studie zum Prostatakarzinom (ERSPC) in einen Screening- und Kontrollarm randomisiert. Der PSA-Test wurde allen Männern im Screening-Arm in Vierjahresintervallen angeboten. Eine Prostatabiopsie wurde allen Männern mit einem erhöhten PSA-Wert angeboten. Der primäre Endpunkt war die prostatakarzinomspezifische Mortalität.

**Ergebnisse:** Als Nichtteilnahme wurde definiert, wenn Patienten im Screening-Arm nicht den PSA-Messungen nachgekommen sind. Als Kontamination in der Kontrollgruppe wurde definiert, wenn bei asymptomatischen Männern ein PSA-Test durchgeführt wurde oder eine Prostatabiopsie ohne Symptome erfolgt war. Das relative Risiko (RR) wurde in einer „Intent-to-Screen“-Analyse (ITS) und nach Korrektur für Nichtteilnahme und Kontamination mit einer statistischen Methode, die die Vorteile der Randomisierung beibehält, ermittelt.

**Resultate und Limitationen:** Die Intent-to-Screen-Analyse resultierte in einer Risikoreduktion von 0,68 (95 % CI, 0,53 - 0,89) zum Vorteil des Screening nach einem medianen Follow-up von 13 Jahren. Die Korrektur für sowohl Nichtteilnahme als auch Kontamination resultierte in einer Risikoreduktion von 0,49 (95 % CI, 0,27 - 0,87) zugunsten des Screenings.

**Schlussfolgerung:** PSA-Screening, wie es in der Rotterdam Sektion der ERSPC-Studie durchgeführt wurde, kann das Risiko an einem Prostatakarzinom zu versterben um 51 Prozent für einen individuellen Mann reduzieren, wenn er sich entschließt, regelhaft wiederholt gescreent zu werden – im Vergleich zu einem Mann, der sich nicht screenen lässt. Dieser Vorteil

des Screenings sollte in Zusammenschau mit den Risiken der Überdiagnostik und der daraus resultierenden Übertherapie interpretiert werden.

**Kommentar:** Die in diesem Monat ausgewählte Publikation des Monats stellt eine weitere Folgepublikation der großen ERSPC-Studie dar. Die Besonderheit dieser Publikation liegt zum einen in ihrem langen Nachsorgeintervall zum anderen in der Berücksichtigung der sogenannten Kontamination und Nichtteilnahme von Patienten.

Wir haben diese Publikation ausgewählt, weil sie gerade dem Arzt, der täglich mit Männern über das Für und Wider des Einsatzes des PSA-Werts mit dem Patienten diskutiert, klare Zahlen zur Hand gibt: In dieser holländischen Studie wurde gezeigt, dass sich das Risiko für ein Individuum, an einem Prostatakarzinom zu versterben, halbiert, wenn über einen Zeitraum von 13 Jahren gelegentlich PSA gemessen wird, im Vergleich zu Männern, die einen solchen PSA-Test nicht gemacht haben. Diese Zahlen sind fast identisch zu der von Hugosson et al. publizierten Auskopplung des Göteborger Arms der ERSCPC-Studie, wo ebenfalls das Risiko an einem Prostatakarzinom zu versterben, im Screening-Arm nach 14 Jahren, mehr als halbiert wurde.

Der Aufwand, der hinter dieser Arbeit steckt, ist enorm: Die Arbeitsgruppe um Bokhorst et al. hat sich genau angeschaut, welche Patienten der Aufforderung zum PSA-Test nicht nachgekommen sind, und diese Patienten als Nichtteilnehmer identifiziert. Der Effekt nach Kontrolle für die „Non-Attender“ war nicht sonderlich groß, da 95 Prozent der Männer, denen das PSA-Screening nahegelegt wurde, dieses auch (zu mindestens einmal) gemacht haben.

Viel höher war der Effekt der sogenannten Kontamination. Als Kontamination wurde gewertet, wenn Männer in der Kontrollgruppe einen PSA-Test haben machen lassen, obwohl keinerlei Symptome beschrieben wurden. In einer enorm aufwendigen Analyse wurde in einem zentralen Register ein großer Teil der PSA-Werte erfasst (78 % aller PSA-Werte werden in einem zentralen Register in Holland eingetragen) und es wurde nachgesehen, ob Symptome vorlagen oder nicht. Weiterhin erwähnenswert ist, dass praktisch alle Biopsien (98 Prozent), welche in Holland durchgeführt werden, ebenfalls in einem zentralen Register erfasst werden. Bei Männern, die im Kontrollarm waren und doch biopsiert wurden, wurde dann in einer individuellen Analyse nach der Ursache der Biopsie gefahndet. Gab es keinerlei Symptomatik, wurde dieses als Kontamination gewertet, da offensichtlich PSA-Erhöhungen die Ursache für eine Biopsie waren. Der Effekt der Berechnung der Kontamination war insbesondere auch aufgrund der Tatsache, dass 20 Prozent der Männer in der Kontrollgruppe zwischendurch PSA-Kontrollen bzw. Biopsien haben durchführen lassen, entsprechend hoch.

In Subanalysen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die karzinomspezifische Mortalität bei den Teilnehmern der Screening-Gruppe am geringsten war. Bei Männern, die im Kontrollarm „kontaminiert“ waren (also zwischendurch doch den PSA-Wert gemessen haben), zeigte sich, dass die karzinomspezifische Mortalität ebenfalls geringer war als bei den Männern der Kontrollgruppe, die kein PSA haben messen lassen. Somit zeigte sich, dass gelegentliches

PSA-Messen außerhalb eines strukturierten Screening-Programms, ein sogenanntes opportunistisches Screening, offensichtlich zu einer Reduktion im Vergleich zu gar keiner Messung des PSA-Werts führt. Ebenfalls interessant ist zu sehen, dass allerdings das strukturierte Screening-Programm eine noch stärkere Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität zeigte, als das der Männer, die gelegentlich das PSA im Kontrollarm haben messen lassen. Diese Daten sind insofern spannend, weil der PLCO-Trial, die große amerikanische Screening-Studie, in ihrer letzten Publikation im letzten Jahr keinen Unterschied im opportunistischen versus strukturierten Screening gesehen hat.

Selbstverständlich wird in der Arbeit auch wieder darauf hingewiesen, dass zwar eindeutig die Mortalität insbesondere für das Individuum reduziert werden kann, der Patient jedoch über die potentiellen Risiken des PSA-Tests mit der Überdiagnostik früher Tumoren und folglich Übertherapie informiert werden muss.

Die klaren Zahlen in dieser Publikation des Monats werden die Diskussion um den Nutzen des PSA-Screenings nicht beenden. Was in dieser Arbeit allerdings sehr schön gegenübergestellt wird, sind die beiden Sichtweisen, wie die Wertigkeit des PSA-Screenings beurteilt werden kann: Aus populationsbasierter Sichtweise kann man sagen, dass das PSA-Screening einen zu vernachlässigen Nutzen für die Gesamtpopulation mit sich bringt. Tatsächlich konnte die Wahrscheinlichkeit bei den 34.000 Männern, an einem Prostatakarzinom zu versterben, innerhalb von 13 Jahren von 0,81 auf 0,43 Prozent gesenkt werden; Oder anders formuliert: In dem Screening Arm von Rotterdam waren es nach 13 Jahren 44 Prostatakrebs-Tote weniger, wenn gescreent wurde – aus populationsbasierter Sicht somit insgesamt ein geringer Nutzen. Es muss natürlich auch betont werden, dass 90% der Männer im ERSPC-Trial auch kein Prostatakrebs haben und somit natürlich nicht daran versterben können, sehr wohl aber in der statistischen Analyse verbleiben.

Hingegen sind aus Patientensichtweise diese Zahlen ganz anders. Wenn ein Mann in Ihre Praxis kommt und fragt, ob durch den PSA-Test die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakrebs zu versterben, innerhalb der nächsten 13 Jahre gesenkt werden kann, kann ihm klar gesagt werden, dass er durch diese Maßnahme das Risiko halbieren kann. Die Zahlen sind sicherlich solide, weil sowohl in der Rotterdam- als auch in der Göteborg-Studie diese Zahlen unabhängig voneinander erhoben wurden. Es sollte zudem auch klar gestellt werden, dass in der Studie lediglich alle vier Jahre ein PSA-Test empfohlen wurde (das auch nicht alle Patienten gemacht haben). Mit diesem, unserer Ansicht nach relativ geringem, Aufwand konnte für den Betroffenen das Risiko des prostatakrebspezifischen Todes klar gesenkt werden. Sicherlich auch zu betonen bleibt, dass nicht alle Patienten gleich operiert oder bestrahlt wurden, sondern ein großer Anteil der Patienten aktiv überwacht wurde.

Auch der Vergleich zu anderen – in der Öffentlichkeit deutlich weniger diskutierten – Screening-Tests ist nochmal interessant: mit der relativen Risikoreduktion von 51 Prozent nach 13 Jahren ist das PSA-Screening deutlich effektiver als das Mammakarzinom-Screening (22 Pro-

zent relative Risiko-Reduktion nach 14 Jahren) oder das Colon-Karzinom-Screening (15 -21 Prozent relative Risiko-Reduktion nach 8-13 Jahren).

Nach Aufklärung über die potentielle Übertherapie und Überdiagnostik liegt es dann mit am Patienten zu entscheiden, ob er einen solchen Test durchführen lassen möchte oder nicht. Für unsere tägliche Praxis ist diese Sichtweise natürlich die relevantere, da ein Mann nicht mit der Frage nach dem grundsätzlichen Senken der Mortalität in der Population zu uns kommt, sondern mit der konkreten Frage nach seinem persönlichen Risiko an einem potentiellen Prostatakarzinom zu versterben.