

Literatur des Monats Juni 2016

Eine neue Studie deckt die Unzulänglichkeiten des PLCO-Trials auf

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Alexander Haese

Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial

(Auch berühmte Studien sind nicht fehlerfrei: Eine neue Studie deckt die Unzulänglichkeiten des PLCO-Trials auf)

Autoren: Jonathan Shoag, JE, Mittal S, and Hu, JC

[New England Journal of Medicine; 374:1795-1796 May 5, 2016](#)

Brief an den Herausgeber

Im März 2016 hat das Center for Medicare and Medicaid Services die Entwicklung eines Arbeitsprogramms mit dem Titel „Non-Recommended Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Screening“ vorübergehend unterbrochen, dessen Kernaussage das Ablehnen des PSA-basierten Screenings in allen Männern ist. Die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) aktualisiert gegenwärtig ihr Statement, das besagt, dass der PSA-Wert für das PSA-Screening nicht zu empfehlen ist. Die Entscheidung dieser beiden Organisationen bezüglich des PSA-Werts dürfte von entscheidender Bedeutung für das PSA-basierte Screening in den USA sein.

Ein wesentlicher Teil der Kontroverse um das PSA-basierte Screening entstammt dem „Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial“, der Männer einem Interventionsarm mit jährlichem PSA-Screening oder einem Kontrollarm (Regelversorgung) randomisiert zuordnete. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität (1). Die Hauptkritik an dieser 2009 im NEJM publizierten Studie ist der hohe Anteil an PSA-Messungen im Kontrollarm (= Kontamination). Weitere Analysen, einschließlich der Analyse, die 2012 zur USPSTF-Empfehlung („[...] PSA-Screening wird nicht empfohlen [...]“) führte, haben die Kontaminationsrate der 2009erPublikation bei etwa 50% geschätzt. Dies bedeutet, dass „etwa jeder zweite Mann des Kontrollarmes [...] während des Studienzeitraumes mindestens einen PSA-Test“ erhielt (2).

Wie sich nun zeigt, ist selbst diese Einschätzung einer sehr hohen Kontaminationsrate an PSA-Tests im Kontrollarm der PLCO-Studie nicht richtig. Die tatsächliche PSA-Test-Rate wurde während der Studie durch eine Anschlussumfrage mit dem Namen „Health Status Questionnaire“ (HSQ)

innerhalb einer Subgruppe der Teilnehmer des Kontrollarms erhoben (3). In der HSQ wurden die Männer des Kontrollarms gefragt, ob sie jemals einen PSA-Test hatten durchführen lassen und wenn ja, wann und aus welchem Anlass der Test durchgeführt wurde. Kategorische Antworten bezüglich des Zeitpunkts des letzten Tests waren „letztes Jahr“, „vor 1-2 Jahren“, „vor 2-3 Jahren“, „vor mehr als 3 Jahren“ und „unbekannt“. Antworten nach dem Anlass zur Durchführung des PSA-Tests waren „Aufgrund eines spezifischen Problems der Prostata“, „Nachkontrolle eines früheren Gesundheitsproblems“ und „Teil einer routinemäßigen körperlichen Untersuchung“.

In der 2009er Publikation wurde die Rate an PSA-Bestimmungen im Kontrollarm auf die Männer beschränkt, die antworteten, dass sie innerhalb des letzten Jahres aufgrund einer routinemäßigen körperlichen Untersuchung einen PSA-Test hatten durchführen lassen. Andere Antworten wurden als „nicht PSA-Wert getestet“ gewertet (3).

Wie in Abbildung 1 ersichtlich, gaben mehr als 80% aller Teilnehmer im Kontrollarm, die ohne Kontamination waren (definiert als ≥ 2 PSA-Tests innerhalb von 3 Jahren vor Studieneingang), an, mindestens einen PSA-Test während der Studie gemacht zu haben, wobei $>50\%$ im vergangenen und $>70\%$ in den vergangenen 2 Jahren PSA-getestet wurden. Insgesamt, und unter Berücksichtigung der 10% der Männer, die bereits vor Randomisierung PSA-getestet wurden, betrug der Anteil der Männer im Kontrollarm, die mindestens einen PSA-Test vor oder während der Studie hatten durchführen lassen, annähernd 90%.

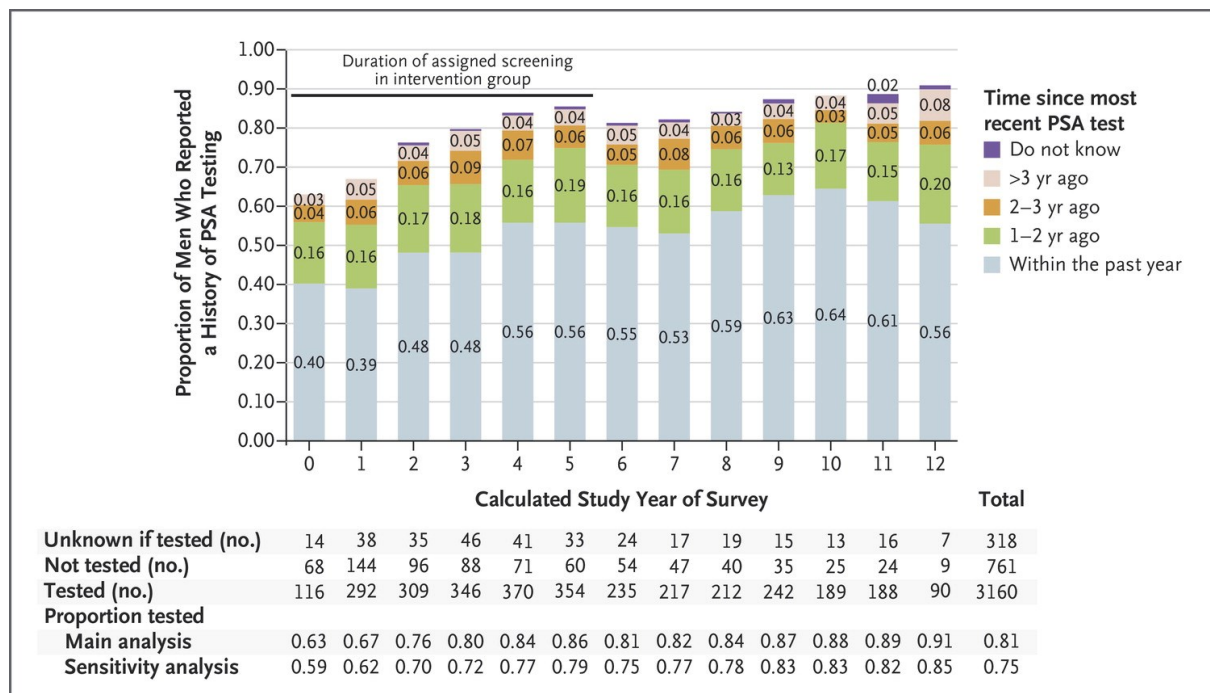


Abbildung 1: Prostate-Specific Antigen (PSA) Testing in Participants without Baseline Screening Contamination in the Control Group of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (4)

Darüber hinaus war der PSA-Test so allgegenwärtig, dass die Nachkontrolle des Kontrollarms sowie auch des Interventionsarms mit dem HSQ folgendes ergab: Die Männer im Kontrollarm hatten kumulativ sogar mehr PSA-Tests durchführen lassen als die im Interventionsarm (Abbildung 2).

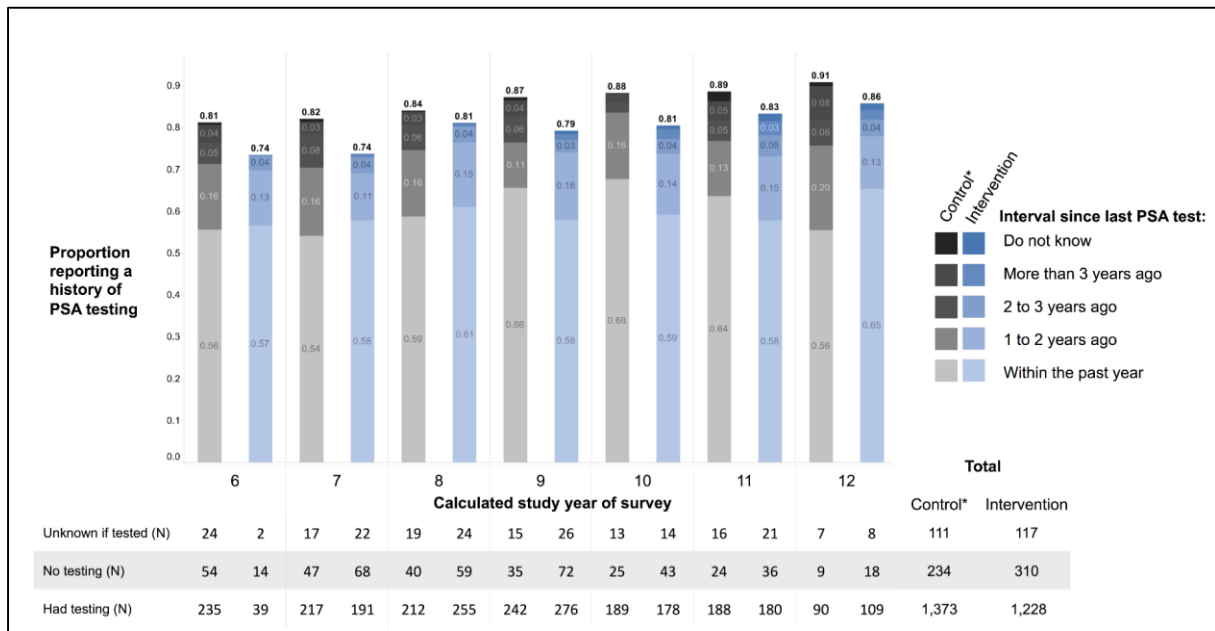


Abbildung 2: Anteil der Teilnehmer, die im HSQ angaben, PSA-getestet worden zu sein (unter Berücksichtigung beider Studienarme)(4)

Diese Klarstellung sollte von Entscheidungs- und Kostenträgern, die über die Erstattung und die sinnvolle Nutzung des PSA-Tests diskutieren, berücksichtigt werden – insbesondere aufgrund der zunehmenden Evidenz, dass die intermittierende PSA-Bestimmung die Kosten und Nachteile reduziert und gleichzeitig die Vorteile des PSA-basierten Screenings beibehält (4).

Literaturangaben:

- (1) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al., Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial, N Engl J Med 2009;360:1310-1319
- (2) Moyer VA., Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, Ann Intern Med 2012;157:120-134
- (3) Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C., Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial., Clin Trials 2010;7:303-311
- (4) [New England Journal of Medicine; 374:1795-1796 May 5, 2016](#)
- (5) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al., Early detection of prostate cancer: AUA guideline, J Urol 2013;190:419-426

Kommentar

Wenige Publikationen auf dem Gebiet des Prostatakarzinoms haben in Fach- und Laienpresse ein so weitreichendes Echo erfahren, wie die PLCO- und die ERSPC-Studie zum PSA-basierten Screening. Insbesondere aufgrund der kontroversen Ergebnisse beider Studien, in denen die ERSPC bereits in der ersten Publikation 2009 (in der gleichen Ausgabe des NEJM) eine Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität durch PSA-basiertes Screening zeigte, und damit dem PLCO-Trial konträre Ergebnisse lieferte, war die Unsicherheit bezüglich der Wertigkeit des PSA-basierten Screenings erheblich.

Wenngleich sich in Folgepublikationen der ERSPC-Studie und in Auskopplungen eine immer deutlichere Reduktion der Mortalität des PCa zeigte, so war dennoch im US-Amerikanischen Raum die Diskrepanz der 2009er Studien Anlass, dass die USPSTF sich gegen das PSA-basierte Screening aussprach.

Die Empfehlung der USTPF wurde zwar von urologischen Fachverbänden kritisiert, allerdings hatte sie offensichtlich weitreichenderen Einfluss auf dem Gebiet der primären und hausärztlichen Versorgung. Dies führt zu einer deutlichen Abnahme an PSA-Tests zur Früherkennung, und es wird befürchtet, dass es mit einem entsprechenden Zeitversatz zu einem Wiederanstieg an lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten PCa kommen wird.

Berücksichtigt man nun, dass im US-Amerikanischen Raum die Entscheidungsgrundlage auf einer PSA-Screening Studie beruht in deren beiden Armen der PSA-Test vergleichbar häufig angewendet wurde, so ist vollkommen klar, dass die Studie keinen Unterschied in der PCa-spezifischen Mortalität finden konnte und somit bedeutungslos ist. Sicher ist, dass die Studie – aufgrund des zum Studienstart bereits weiter verbreiteten PSA-Testwesens in den USA – vor der schwierigen Situation stand, dass der Kontrollarm frei von Kontamination gehalten werden musste. Diese kritische Ausgangslage kann den Verantwortlichen des PLCO-Trials nicht vorgeworfen werden. Zu kritisieren ist allerdings die Tatsache, dass die Verantwortlichen die extrem hohe Kontamination nicht zum Anlass genommen haben, die eigenen Studienergebnisse in diesem Kontext neu zu bewerten. Ebenso muss sich die USTPF den Vorwurf gefallen lassen, die ERSPC-Ergebnisse nicht mit der gleichen Ernsthaftigkeit auf deren Validität zu prüfen und den Überlebensvorteil durch PSA-Screening anzuerkennen, wie man den „Nicht-Vorteil“ des PLCO-Trials anerkannt und zur Entscheidungsgrundlage genommen hat.

Was bleibt? Bis auf Weiteres ist die ERSPC die wichtigste Studie die das PSA-basierte Screening untersucht und einen Überlebensvorteil für das Screening nachgewiesen hat. Die PLCO-Studie hat diesbezüglich keine Existenzberechtigung mehr. Es bleibt abzuwarten und zu hoffen, das relevante Organisationen, wie die USPSTF, deren Empfehlung über den US-Amerikanischen Raum gehört werden, Ihre Empfehlungen überdenken und anpassen. Bis dahin muss die Urologie als Fachgesellschaft die Aufgabe übernehmen, die Männer über die gesicherten Vor- und Nachteile des PSA-basierten Screenings zu informieren.