

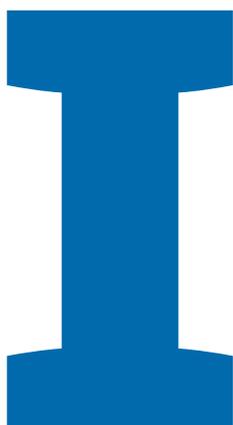


AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Prostatakrebs-Screening mittels PSA-Test

Das IQWiG hat auf Basis der Studienlage eine negative Nutzen-Schadens-Bilanz gezogen

VON UDO EHRMANN IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V.
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)



In Deutschland ist das Prostatakarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes nach Lungenkrebs. Die Anzahl der Diagnosen ist seit einigen Jahren relativ konstant, nachdem sie in den 1990er-Jahren im Zuge der Einführung des PSA-Tests noch stark angestiegen war. Das Prostatakarzinom ist ein teilweise sehr langsam wachsender Tumor und hat im Vergleich zu anderen Krebsarten eher ein günstiges Risikoprofil. Es sterben erheblich weniger Männer an Prostatakrebs als daran erkranken. Die meisten Erkrankten leben mit dem Tumor und sterben an einer anderen Todesursache. Als Hauptrisikofaktor für Prostatakrebs gilt das Alter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren und das mittlere Sterbealter entspricht etwa dem allgemeinen Sterbealter. Bei unter 50-jährigen Männern ist Prostatakrebs weniger häufig. Autopsie-Studien zeigen, dass der Anteil der Männer mit latenter Prostatakrebs mit dem Alter steigt. So tragen etwa

die Hälfte aller Männer im fortgeschrittenen Alter latente Prostatakrebstumoren [1].

EPIDEMIOLOGISCHE DATEN FÜR DEUTSCHLAND VON 2016, ICD-10 C61 (RKI) [2]

Inzidenz	
Neuerkrankungen	58.780 Männer
Mittleres Erkrankungsalter (median)	72 Jahre
Lebenszeit-Erkrankungsrisiko	10,9 %
10-Jahres-Erkrankungsrisiko im Alter von 65 Jahren	5,1 %
Mortalität	
Sterbefälle	14.417 Männer
Mittleres Sterbealter (median)	80 Jahre
Lebenszeit-Sterberisiko	3,3 %
Prävalenz (10 Jahre)	496.200 Männer
Relative Überlebensrate (10 Jahre)	88 %

PROSTATAKREBSFRÜHERKENNUNG

Ein Screening (Früherkennungsuntersuchung) hat das Ziel, Krebse mit hohem Progressionsrisiko in frühem Stadium zu entdecken und den Tumor zu heilen. Bisher werden zwei Screening-Tests eingesetzt: die digital-rektale Untersuchung (DRU) und der Bluttest auf das prostataspezifische Antigen (PSA). Die DRU ist Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung für Männer ab 45 Jahren, ihr Nutzen ist nach einer aktuellen Übersichtsstudie jedoch fraglich [3]. Der PSA-Test ist hingegen keine Kassenleistung. Viele Ärzte bieten ihn

als sog. „individuelle Gesundheitsleistung“ (IGeL) an, welche die Männer selbst zu zahlen haben, aber häufig keine Beratung entsprechend den Leitlinienempfehlungen erhalten [4,5]. Der PSA-Test stellt in der Früherkennung keinen Tumormarker dar, sondern ist hier ein sog. Organmarker. D.h. der PSA-Wert kann auch wegen gutartiger Ursachen wie Entzündungen, Harnverhalt oder mechanischen Beanspruchungen erhöht sein. Der PSA-Test hat zwar eine hohe Sensitivität, d.h. er ist bei Männern mit Prostatakrebs häufig richtig positiv bzw. seltener falsch-negativ. Aber er hat eine geringe Spezifität, d.h. er ist bei Männern ohne Prostatakrebs oft falsch-positiv bzw. seltener richtig-negativ. Sein positiver Vorhersagewert betrug in der ERSPC-Studie nur 24%. D.h. die Biopsien finden bei erhöhten PSA-Wert häufig keinen Krebs [6]. Außerdem entdeckt der PSA-Test häufig Tumoren von niedrigem Risiko, die keiner Behandlung bedürft hätten.

ABSCHLUSSBERICHT DES IQWiG - „PROSTATAKREBSSCREENING MITTELS PSA-TEST“

Der Gemeinsame Bundesausschuss G-BA beauftragte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Ende 2018 damit, „die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zum Prostatakrebs-Screening mittels Bestimmung des PSA“ durchzuführen [7]. Der Beschluss zu diesem Projekt erfolgte auf Antrag der Patientenvertretung im G-BA.

Im Januar 2020 publizierte das IQWiG die vorläufigen Ergebnisse in seinem Vorbericht [8]. Nach dem Stellungnahmeverfahren wurde der Vorbericht überarbeitet. Im Mai 2020 veröffentlichte das IQWiG seinem Abschlussbericht [9]. Hierin bestätigt das IQWiG das Ergebnis des Vorberichts. Der Abschlussbericht enthält als Ergänzung u.a. den Abschnitt „Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden“, wo auf risikoadaptierte Screeningstrategien eingegangen wird.

Insgesamt konnten 11 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit weltweit über 400.000 Teilnehmern in die Bewertung eingeschlossen werden. Die multizentrische ERSPC-Studie erfasste insgesamt rund 266 000 Teilnehmern aus 8 europäischen Ländern und wurden aufgrund der unterschiedlichen Screeningstrategien als Einzelstudien betrachtet.

ERGEBNISSE DER PATIENTENRELEVANTEN ENDPUNKTE

Gesamtmortalität: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinom-Screenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem Screening, kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Prostatakarzinomspezifischen Mortalität: Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings mittels PSA-Test.

Diagnose von metastasierte Prostatakarzinomen: Hinweis auf einen Nutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Konsequenzen der falsch-negativen Screeningbefunde: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden wegen Fehlens jeglicher Daten.

Konsequenzen von Überdiagnosen und falsch-positiver Screeningbefunde: Beleg für einen Schaden.

NUTZEN-SCHADEN-ABWÄGUNG

Nutzen beim Endpunkt Prostatakarzinom-spezifische Mortalität

Das Screening verringert die Prostatakrebssterblichkeit von 9 auf 6 Männer von 1000 Männern. Damit würden etwa 3 von 1000 Männern innerhalb von etwa 16 Jahren vor dem Tod durch ein Prostatakarzinom bewahrt werden (0,3% absolute Risikoreduktion). Wegen der hohen Anzahl konkurrierender Todesursachen in der betroffenen Altersgruppe ist es jedoch fraglich, ob das PSA-Screening eine nennenswerte Lebensverlängerung bewirkt.

Nutzen beim Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome

Das Screening mittels PSA-Test verringert Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome von 9 auf 6 Männer von 1000 Männern. Damit würden etwa 3 von 1000 Männer innerhalb von etwa 12 Jahren vor dem Auftreten von Metastasen bewahrt (0,3% absolute Risikoreduktion).

Schaden beim Endpunkt Konsequenzen von Überdiagnosen

Wegen des Screenings mittels PSA-Test würden etwa 35 bis 60 Männer von 1000 Männern (3,5% - 6%) eine nicht erforderliche Prostatakarzinom-Diagnose erhalten, die zu schwerwiegenden und langanhaltenden Kompl-



kationen (z.B. Impotenz oder Inkontinenz) vor allem wegen der nicht erforderlichen Therapie oder wegen der Prostatabiopsie zur Folge haben kann.

Schaden beim Endpunkt Konsequenzen falsch-positiver Screeningbefunde

Wegen des Screenings mittels PSA-Test würden 223 bis 261 Männer von 1000 Männern (22% bis 26%) mindestens einmal durch einen Prostatakarzinomverdacht, der sich nicht bestätigt, verunsichert. Die Prostatabiopsie kann in seltenen Fällen zu schweren unerwünschten Ereignissen (z. B. Sepsis) führen. Etwa 5 bis 6 von 1000 Screeningteilnehmern waren von Komplikationen von Prostatabiopsien betroffen, die ohne es Screening nicht gegeben hätte.

Gesamtabwägung

Nach sorgfältiger Abwägung auf Basis der Studienlage kommt das IQWiG zu einer negativen Nutzen-Schadens-Bilanz (siehe Faktenbox rechts). Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet erheblich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern durch eine frühere Diagnose des Krebses nutzt. Zum Beispiel kommen auf 3 Männer mit vermiedenen Diagnosen von metastasiertem Prostatakrebs 35-60 Männer mit unnötigen Diagnosen und Behandlungen (Überdiagnosen und Übertherapien). Daraus ergibt sich die zusammenfassende Bewertung: der Nutzen des PSA-Screenings wiegt den Schaden nicht auf. Mit dieser Beurteilung steht das IQWiG weltweit nicht allein. Fast alle nationalen Gesundheitsbehörden und Fachgesellschaften sind gegen ein allgemeines PSA-Screening.

INFORMIERTE ENTSCHEIDUNGSFINDUNG

Es gibt einen Beratungsbedarf für das PSA-gestützte Screening. Die Beratung sollte ergebnisoffen in gemeinsamer Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) stattfinden und mit Patienteninformatoren, in denen die Vor- und Nachteile des Prostatakarzinomscreenings ergebnisoffen beschrieben sind. Allerdings zeigt eine aktuelle Untersuchung, dass in der Hälfte der untersuchten deutschen Gesundheitsinformationen die Vor- und Nachteile des Prostatakarzinom-Screenings mittels PSA-Test nicht ausreichend neutral dargestellt werden [11]. Auch die Empfehlung zum Prostatakarzinom-Screening in der S3-Leitlinie verwendet den Begriff „ergebnisoffene“ Beratung nicht, während das DEGAM-Sondervotum diese Formulierung enthält. Darüber hinaus kommt es häufig zum opportunistischen Screening von Männern,

FAKTENBOX: PROSTATAKREBS-FRÜHERKENNUNG MIT PSA-TEST [10]

Pro 1000 Männer von 55 bis 69 Jahren, die 16 Jahre lang an Früherkennung teilnehmen

haben unauffällige Werte	620
erhalten erhöhte PSA-Werte	380
findet sich in den Gewebeproben trotz erhöhtem PSA-Wert kein Prostatakrebs (sog. Fehlalarme)	250
wird Prostatakrebs gefunden, teils mit nicht behandlungsbedürftigem niedrigem Risiko, teils mit höherem Risiko	130
wird Krebs gefunden, der aber zu Lebzeiten - insbesondere bei höherem Alter - nie aufgefallen wäre (Überdiagnose)	bis zu 60
erhalten die Diagnose metastasierter Prostatakrebs oder sterben daran	6
werden durch den PSA-Test vor Metastasen oder Tod wegen Prostatakrebs bewahrt	3

für die keine Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien besteht, zum Beispiel in einem Alter über 75 Jahren. Es ist fraglich, ob hier ein organisiertes Screeningprogramm Abhilfe schaffen könnte. Ohnehin sind die eingeschlossenen Screeningstudien zu heterogen, um Hinweise für eine genaue Ausgestaltung zu geben. Ob der risikobasierte Screening-Ansatz der PROBACE-Studie die Bewertung ändern kann, bleibt abzuwarten [12].

RISIKOADAPTIERTE SCREENINGSTRATEGIEN

Im Stellungnahmeverfahren nach dem Vorbericht wurden viele risikoadaptierte Screeningstrategien vorgetragen, die den hohen Anteil falsch-positiver PSA-Tests sowie von Überdiagnosen und Komplikationen wegen unnötigen Biopsien oder unnötigen Therapien verringern sollen. Das IQWiG hält diese Ansätze zwar für plausibel aber noch nicht belegt. Die Vielzahl der vorgeschlagenen Maßnahmen weisen darauf hin, dass es noch keine allgemein akzeptierte risikoadaptierte Screeningstrategie gibt.

Um die Frage zu beantworten, ob sich mit multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) bzw. mit mpMRT-gestützter Biopsie die Überdiagnosen ohne eine Verschlechterung der Sterblichkeit reduzieren lassen, wurden zwei neue Screening-RCTs gestartet, deren Ergebnisse jedoch frühestens 2028 vorliegen [13,14]. Außerdem ist zu beachten, dass die mpMRT ein teures und aufwendiges Bildgebungsverfahren ist, welches noch nicht flächendeckend verfügbar ist.

Als weitere risikoreduzierende Maßnahme werden beobachtende Strategien angesehen wie aktive Überwachung bei Niedrig-Risiko-Tumoren bzw. Watchful Waiting bei einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren. Sie sind jedoch betreuungs- und beratungsintensiv und waren bisher schon schwer umzusetzen. So wechselt etwa die Hälfte der überwachten Männer innerhalb von 10 Jahren z.T. ohne klinischen Grund zur radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie [15]. Ohnehin liegt Deutschland bei aktiver Überwachung noch zurück [16].

BERATUNG DURCH DEN G-BA

Der G-BA wird den sehr differenzierten Abschlussbericht des IQWiG seinen Beratungen zugrunde legen, ist aber nicht daran gebunden. Es ist möglich, dass die bisherige gesetzliche Früherkennungsmaßnahme der digital-rektalen Untersuchung mangels Evidenz zurückgezogen wird. Andererseits wünschen sich die Patientenvertreter im G-BA, dass insbesondere den Männern mit hohem Prostatakrebsrisiko wie bei erblichem oder familiären

Prostatakrebs eine gesetzliche Früherkennung mittels PSA-Test angeboten wird. Dies sollte mit einer verbindlichen ergebnisoffenen Beratung durch die Ärzte auf Grundlage einer evidenzbasierten Gesundheitsinformation verknüpft werden, um das Recht der Patienten auf informierte Entscheidung zu gewährleisten. Überhaupt ist es ein Anliegen von Patienten und Patientenvertretern, dass mehr Ärzte die Empfehlungen der Leitlinien umsetzen und auf eine der verfügbaren evidenzbasierten Gesundheitsinformationen hinweisen, welche die ärztliche Beratung unterstützen. ■

Udo Ehrmann

Patientenvertreter/Beisitzer im Vorstand des Netzwerks evidenzbasierte Medizin, Vorstandsmitglied des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. Bonn, themenbezogener Patientenvertreter im Gemeinsamen Bundesausschuss, ehemaliger wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universität Bremen

- (1) Bell K et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int. J. Cancer*: 137, 1749–1757 (2015). DOI: 10.1002/ijc.29538
- (2) Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
- (3) Naji L et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2018; 16(2): 149-154. <https://doi.org/10.1370/afm.2205>
- (4) Stiftung Warentest, Früherkennung von Prostatakrebs, Heft 4/2015, https://download.test.de/filestore/4832106_t201504088.pdf?path=/protected/88/36/34acc70f-472d-44d5-a84e-27126f1f7df8-protectedfile.pdf&key=3497A759F25CE06D125C832861770775CDBB4A26
- (5) Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, Mai 2019, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
- (6) Hugosson J et al. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 76(1): 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2019.02.009>
- (7) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA Vom 18. April 2019. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels PSA-Test. <https://www.g-ba.de/beschluesse/3797/>
- (8) IQWiG, Prostatakrebscreening mittels PSA-Test. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung), Auftrag S19-01, Version 1.0, Stand 20.12.2019 https://www.iqwig.de/download/S19-01_PSA-Screening_Vorbericht_V1-0.pdf
- (9) IQWiG-Berichte – Nr. 905, Prostatakrebscreening mittels PSA-Test, Abschlussbericht, Auftrag S19-01, Version 1.0, Stand 24.04.2020, https://www.iqwig.de/download/S19-01_PSA-Screening_Abschlussbericht_V1-0.pdf
- (10) In Anlehnung an IQWiG Gesundheitsinformation.de, <https://www.gesundheitsinformation.de/der-psa-test-zur-frueherkennung-von-prostatakrebs.2066.de.html?part=frueherkennung-sy>
- (11) Beck S, Borutta B, Walter U, Dreier M. Systematic evaluation of written health information on PSA based screening in Germany. *PLoS One* 2019; 14(8): e0220745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220745>
- (12) Arsov C et al., Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. *Eur Urol* 2013; 64(6): 873-875. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2013.05.022>
- (13) Tampere University. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen) (ProScreen): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.05.2018 <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423303>.
- (14) University of Gothenburg. The GÖTEBORG prostate cancer screening 2 trial [online]. In: *ISRCTN Registry*. 10.07.2017. <http://www.isrctn.com/ISRCTN94604465>.
- (15) Hamdy FC et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1415-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
- (16) Deutsche Krebsgesellschaft (Ed). Kennzahlenauswertung 2019: Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. Berlin: DKG; 2019. https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/pz_jahresbericht-2019-A1_190620.pdf&cid=76459.

