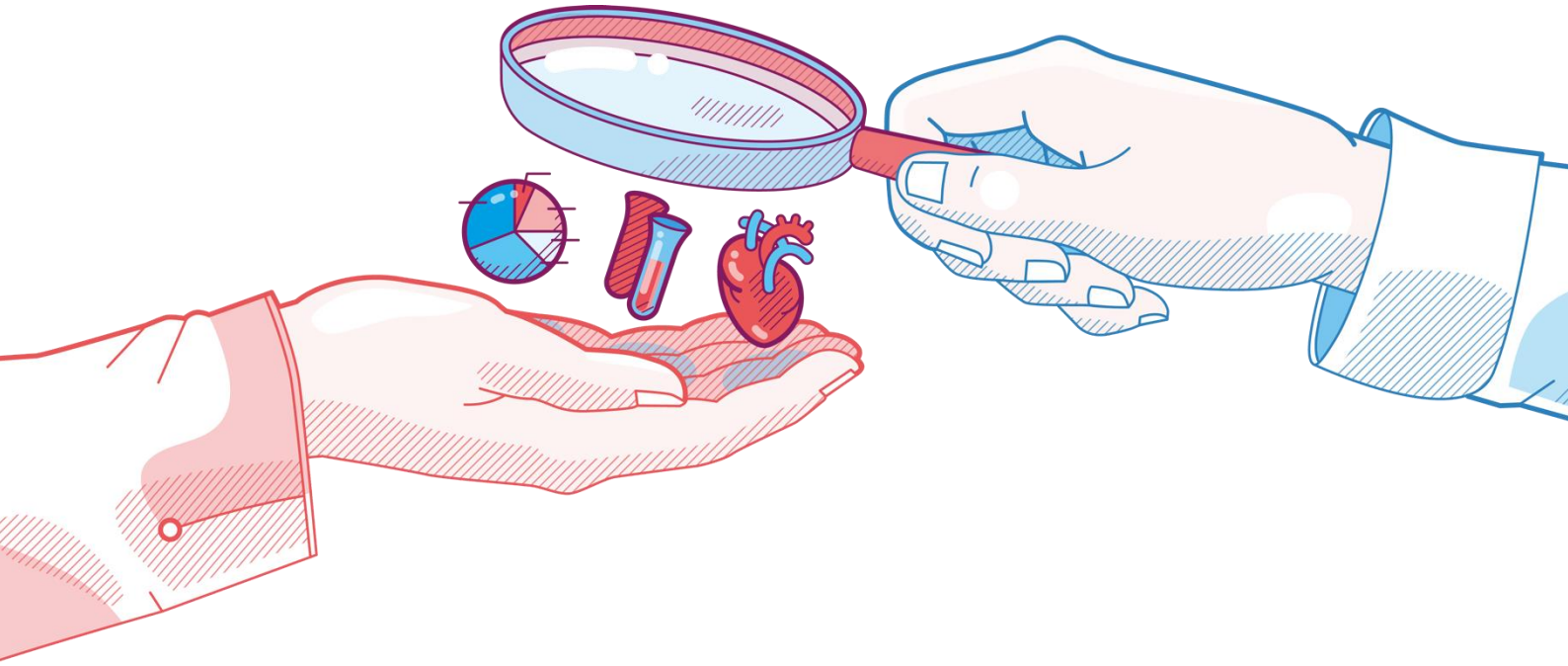
IGeLMonitor

Individuelle Gesundheitsleistungen auf dem Prüfstand

EVIDENZ AUSFÜHRLICH

PSA-Test zur Früherkennung von Prostata-Krebs



Stand: 04.04.2017

Autoren

Dr. Silke Thomas, MPH

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Review

Dr. med. Michaela Eikermann

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

Herausgeber

MDS MEDIZINISCHER DIENST DES SPITZENVERBANDES BUND DER KRANKENKASSEN

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: http://www.mds-ev.de

Gliederung

Abbildungsverzeichnis **5**

Tabellenverzeichnis **5**

Abkürzungsverzeichnis **6**

1 Problemstellung **7**

1.1 Epidemiologie 7

1.2 Rationale für die IGeL 7

1.3 Kosten 8

1.4 Projekthistorie 8

2 Fragestellung **9**

3 Recherche **10**

3.1 Datum der Recherchen 10

3.2 Recherchestrategie 10

3.3 Ergebnisse der Recherchen 10

4 Datenbasis der IGeL-Bewertung **15**

4.1 Relevante Evidenzsynthesen 15

4.1 Relevante Einzelstudien 24

4.2 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung 29

5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden **30**

5.1 Prostataspezifische Mortalität 32

5.2 Gesamtmortalität 32

5.3 Inzidenz 33

5.4 Unerwünschte Ereignisse 33

6 Diskussion **34**

7 Zusammenfassung **36**

7.1 Evidenz zum Nutzen 36

7.2 Evidenz zum Schaden 37

8 Empfehlungen aktueller Leitlinien **38**

9 Fazit **42**

10 Literaturverzeichnis **44**

Anhang 1: Recherchestrategie PSA-Test im Vergleich zur DRU: PubMed 48

Anhang 2: Recherchestrategie PSA-Test im Vergleich zur DRU: EMBASE 49

Anhang 3: Ergebnis der Erstrecherche und des Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA 50

Anhang 4: Ergebnis der Erstrecherche und des Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien 51

Anhang 5: Ergebnis des ersten Aktualisierungs-Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA 52

Anhang 6: Ergebnis des ersten Aktualisierungs-Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien.....53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA (2017) 12

Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien (2017) . 13

Abbildung 3: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses PSA-Test gegen DRU: Primärstudien (2017) 14

Abbildung 4: Ergebnis der Erstrecherche und des Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA (2011) 50

Abbildung 5: Ergebnis der Erstrecherche und des Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien (2011) 51

Abbildung 6: Ergebnis des Aktualisierungs-Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA (2013) 52

Abbildung 7: Ergebnis des Aktualisierungs-Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien (2013) 53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Recherchestrategie 10

Tabelle 2: Ausschlusskriterien für den Selektionsprozess 11

Tabelle 3: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen 16

Tabelle 4: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen 22

Tabelle 5: Charakteristika der relevanten Einzelstudie 25

Tabelle 6: Bewertung der Einzelstudien mittels Cochrane Risk of Bias tool (RoB) 28

Tabelle 7: Ergebnisübersicht der Primärstudien 30

Tabelle 8: Aktuelle Leitlinienempfehlungen 38

Tabelle 9: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL 43

Abkürzungsverzeichnis

DRU	Digital-rektale Untersuchung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IG	Interventionsgruppe
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IRR	Incidence Rate Ratio
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
NND	Number needed to diagnose
NNI	Number needed to invite
NRCT	Nicht randomisierte kontrollierte Studie
n. s.	Statistisch nicht signifikant
PJ	Personenjahre
PK	Prostatakarzinom
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
SD	Standardabweichung
SR	Systematisches Review
TRUS	transrektaler Ultraschall

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „PSA-Test zur Früherkennung von Prostata-Krebs“.

1.1 Epidemiologie

Beim Prostatakrebs handelt es sich um einen bösartigen Tumor der Vorsteherdrüse des Mannes. Prostatakrebs ist in Deutschland unter Männern die häufigste Krebserkrankung. 2013 erkrankten nach Angaben des Robert Koch-Instituts bundesweit etwa 60.000 Männer [38].

Auch wenn der Prostatakrebs mit knapp 14.000 Todesfällen hinter dem Lungenkrebs die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern ist, versterben im Vergleich zur Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr dennoch wesentlich weniger Männer [47]. Als Begründung wird einmal die insgesamt steigende Lebenserwartung diskutiert. Es erkranken hauptsächlich Männer in einem fortgeschrittenen Alter, diese sterben aber nicht am Prostata-Krebs. Als Begründungen wird vor eine Zunahme der Früherkennungsuntersuchungen vor allem des PSA-Tests diskutiert.

Prostatakrebs tritt vor allem nach dem 50. Lebensjahr auf, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren [22].

Obwohl es sich um die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland handelt, sind die Ursachen vergleichsweise wenig bekannt. Wichtigster Risikofaktor ist das Alter. Während das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem Prostata-Krebs zu erkranken, bei einem 45-jährigen Mann bei 0,4% liegt, steigt es mit zunehmendem Alter an und liegt bei einem über 65-jährigen Mann bei 6% [22]. Zudem ist ein Zusammenhang zwischen Erkrankungshäufigkeit und positiver Familienanamnese bekannt. [13, 22]

Zur Einstufung des Tumorstadiums wird in der Regel das sogenannte TNM-System angewandt, bei dem u.a. die Ausdehnung des Tumors (T) bestimmt wird. Die Kategorien reichen von T1 „Tumor nicht zu tasten und nicht sichtbar durch Bildgebung“ bis hin zu T4 „Tumor wächst in die umliegenden Organe“. Neben der Ausdehnung des Tumors wird ein möglicher Lymphknotenbefall (N-Kategorie) sowie eine mögliche Ansiedelung des Tumors in andere Organe (M-Kategorie) bestimmt.[14] Bei Betrachtung der Stadienverteilung zeigt sich, dass Dreiviertel der diagnostizierten Tumore in einem frühen Stadium liegen (T1 oder T2) [22]

1.2 Rationale für die IGeL

In Deutschland haben alle Männer ab 45 Jahren einmal jährlich Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung. Die Untersuchung beinhaltet neben der Erfassung möglicher Beschwerden oder Veränderungen des Gesundheitszustandes insbesondere eine Tastuntersuchung der Prostata. Bei der sogenannten Digital-rektalen Untersuchung (DRU) wird die Prostata über den Enddarm mit dem Finger untersucht [14]. Beurteilt wird die Prostata hinsichtlich Größe, Form, Abgrenzbarkeit, Druckschmerz, Konsistenz (Beschaffenheit), Knoten und Verhärtungen und Fluktuation (Flüssigkeitsbewegung). Sollte sich ein Verdacht durch DRU ergeben, wird bei einer in der Regel Ultraschall-kontrollierten Stanzbiopsie Gewebe an verschiedenen Stellen der Prostata entnommen und auf Tumorgewebe hin untersucht.

Neben der Tastuntersuchung wird seit Jahrzehnten der Test auf prostataspezifisches Antigen (PSA-Test) als Früherkennungsuntersuchung angeboten. Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Eiweiß, das von Zellen der Prostata gebildet wird. Es ist Bestandteil des Prostatasekrets und dient der Verflüssigung des Samens. In geringen Mengen tritt das PSA auch ins Blut über – so lässt es sich mit einem Labortest aus einer Blutprobe nachweisen. Im Krebsgewebe ist es zehnmal höher konzentriert als in der gesunden Prostata [12].

Ist der PSA-Wert erhöht, deutet dies auf eine Veränderung der Prostata hin, wobei diese nicht ausschließlich auf eine bösartige Krebserkrankung schließen lässt. Vielmehr können erhöhte PSA-Werte beispielsweise auch bei Entzündungen oder gutartigen Veränderungen des Prostata-Gewebes auftreten sowie bspw. nach körperlicher Anstrengung.

Je nach ermitteltem Wert empfiehlt die S3 Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms folgendes Vorgehen: Ein PSA-Wert von 1- 2 ng/ml sollte in einem Intervall von zwei Jahren kontrolliert werden. Bei darüber liegenden Werten (> 2 ng/ml) sollte ein Untersuchungsintervall von einem Jahr eingehalten werden. Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen. Ab einem Wert von 4 ng/ml bzw. bei einem Anstieg des Wertes im Verlauf sollte eine Biopsie erfolgen. Bestätigt sich der Verdacht, gibt es je nach Größe und Aggressivität des Tumors mehrere Möglichkeiten: Man kann abwarten, wie sich der Krebs weiter entwickelt, oder man kann ihn herausoperieren, bestrahlen oder mit Hormonen behandeln [13].

In Deutschland ist der PSA-Test kein Bestandteil der gesetzlichen Krebsfrüherkennung, es handelt sich um eine Individuelle Gesundheitsleistung. Bei konkretem Krebsverdacht (z. B. tastbarem Knoten) sowie zur Verlaufskontrolle bei Prostatakrebs kann der Test hingegen über die Krankenversicherung abgerechnet werden.

1.3 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 3908 abgerechnet [34].

- 3980 Prostataspezifisches Antigen (PSA) = 17,49€ (einfacher Satz)

Zusätzlich kommen in der Regel noch die Kosten für Beratung und Blutentnahme hinzu:

- 1 Beratung auch mittels Fernsprecher = 4,66€ (einfacher Satz)
- 250 Blutentnahme aus der Vene = 2,33€ (einfacher Satz)

1.4 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde im Januar 2012, eine erste Aktualisierung im Juli 2013 veröffentlicht.

Die Aktualisierung im Juli 2013 erfolgte im Wesentlichen, da zu diesem Zeitpunkt die Langzeitergebnisse (≥10 Jahre) zweier relevanter RCTs (ERSPC [44], PLCO [3]) veröffentlicht wurden.

2014 wurden die 13-Jahres-Ergebnisse der ERSPC-Studie veröffentlicht. Daher erfolgte nun eine erneute Aktualisierung unserer Bewertung.

2 Fragestellung

Folgende Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichtsarbeiten und Studien in die Bewertung wurden festgelegt:

Population: Männer ohne Symptome oder konkreten Verdacht auf Prostatakrebs

Intervention: PSA (Prostata-spezifisches Antigen) Blut-Test zur Früherkennung von Prostatakrebs

Kontrollintervention: kein Test; anderer Test (Digital-rektale Untersuchung, DRU)

Zielgrößen (Endpunkte): Sterblichkeit an Prostatakrebs, Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse ergänzend: Angabe zur diagnostischen Güte zum Vergleich PSA-Test gegen DRU

Studientypen: Systematische Reviews und Randomisierte kontrollierte Studien (ergänzend sowie als Basis für die eingeschlossenen systematischen Reviews), nicht randomisierte kontrollierte Studien

3 Recherche

3.1 Datum der Recherchen

Die Recherche für die Erstbewertung erfolgte im März 2011. Die Recherche für die erste Aktualisierung wurde im Juni 2013 durchgeführt, der Suchzeitraum wurde ab 2011 eingegrenzt. Beide Recherchestrategien und Flow-Charts sind im Anhang verfügbar.

Für die erneute Aktualisierung erfolgte die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR) und Health Technology Assessments (HTA) zum Vergleich des PSA-Screenings gegen kein Screening bzw. andere Tests am 21.11.2016 (Medline via PubMed, The Cochrane Library, CRD-Datenbank).

Eine ergänzende Recherche nach RCTs, die nach Abschluss der Recherche in den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten publiziert wurden, erfolgte am 21.11.2016 (Medline via PubMed).

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 23.11.2016.

Ergänzend haben wir bei dieser Aktualisierung die Recherche erweitert um Studien zum direkten Vergleich der diagnostischen Güte des PSA-Tests gegen die Digital-rektale Untersuchung, die in Deutschland Bestandteil des Früherkennungsprogramms ist.

3.2 Recherchestrategie

Tabelle 1: Recherchestrategie

Datenbanken / Webseiten	Suchstrategie / Suchbegriffe
PubMed:	psa[Title/Abstract] AND (test[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR testing[Title/Abstract]))
Cochrane Library:	test or tests or testing:ti,ab,kw (Word variations have been searched) psa:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
DARE/HTA (CRD-Datenbank):	1 (psa) 2 (test) OR (tests) OR (testing)

Die Recherche wurde auf die Sprachen Deutsch und Englisch eingeschränkt sowie auf den Publikationszeitraum ab 2013, da in diesem Jahr die Aktualisierung auf dem IGeL-Monitor veröffentlicht wurde. Bei der Recherche nach Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte des PSA-Tests im Vergleich zur DRU wurde keine zeitliche Einschränkung vorgenommen (Recherche-Strategie im Anhang).

3.3 Ergebnisse der Recherchen

Für die Erstbewertung wurden durch die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien insgesamt 65 Treffer identifiziert, wovon nach dem Selektionsprozess drei Übersichtsarbeiten und keine aktuelle Primärstudie verblieben.

Die Aktualisierungsrecherche im Juni 2013 nach systematischen Übersichtsarbeiten und aktuellen RCTs ergab insgesamt 66 Treffer, wobei nach dem Selektionsbericht zwei Übersichtsarbeiten (drei Publikationen) verlieben. Es wurde kein aktuelles RCT identifiziert.

Durch die erneute Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA im November 2016 wurden 47 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess mit den Ausschlusskriterien (s. Tabelle 2) vier systematische Übersichtsarbeiten verbleiben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (s. Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien (Suchzeitraum ab 2013) wurden 65 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess zwei Studien verblieben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden.

Die Recherche nach Studien zum Vergleich der diagnostischen Güte des PSA-Tests gegen die in Deutschland als Früherkennungsuntersuchung erstattete Digital-rektale Untersuchung ergab insgesamt 1616 Treffer, wovon nach dem Selektionsprozess und Volltext-Screening keine Studie übrig blieb.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien für den Selektionsprozess

E1	Unpassende Fragestellung
E2	In vorheriger Aktualisierung eingeschlossen
E3	Unpassendes Studiendesgin (bspw. Pilotstudie, Kommentar)
E4	Länderspezifische Auswertung ERSPC

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA (2017)

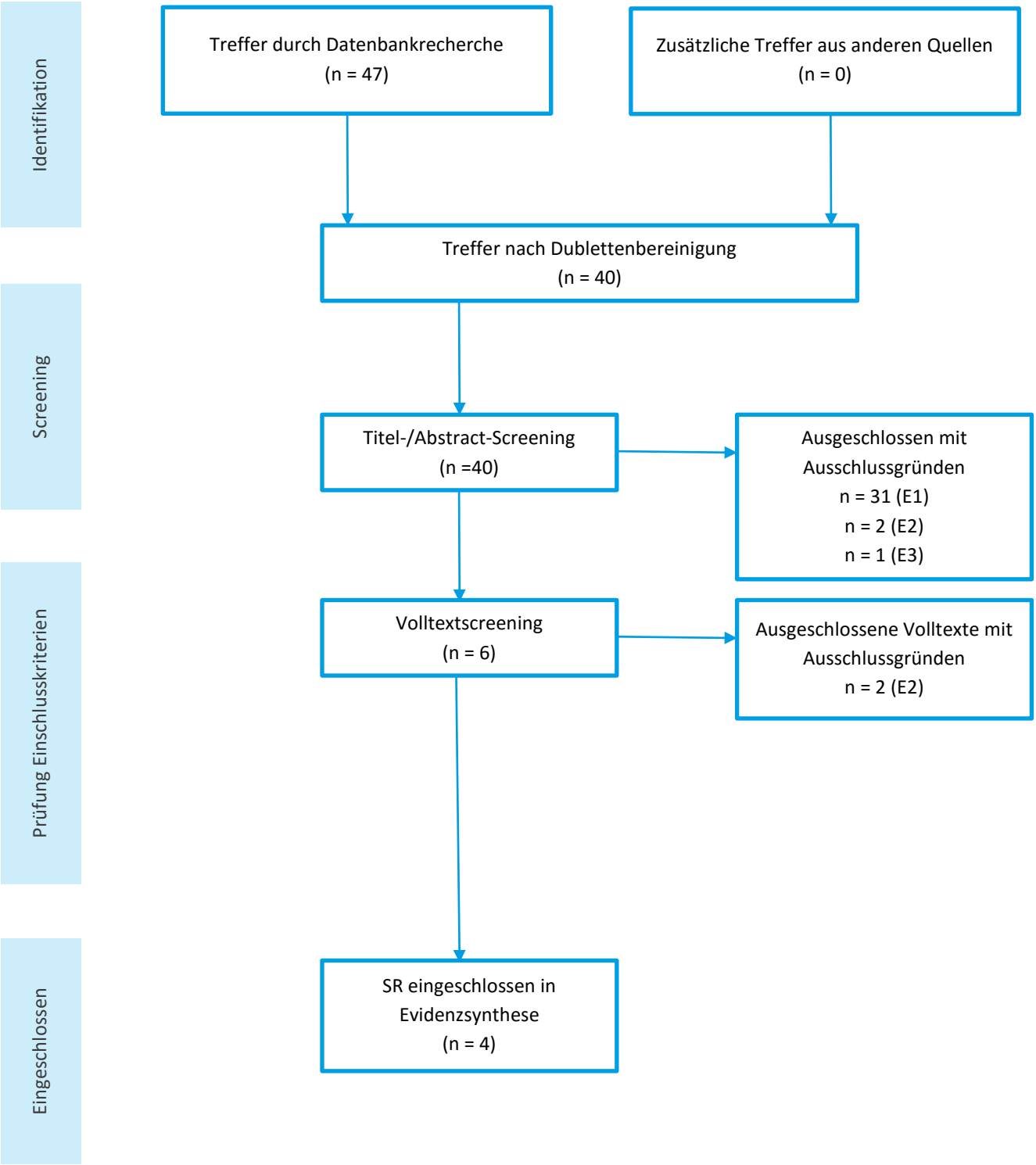


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien (2017)

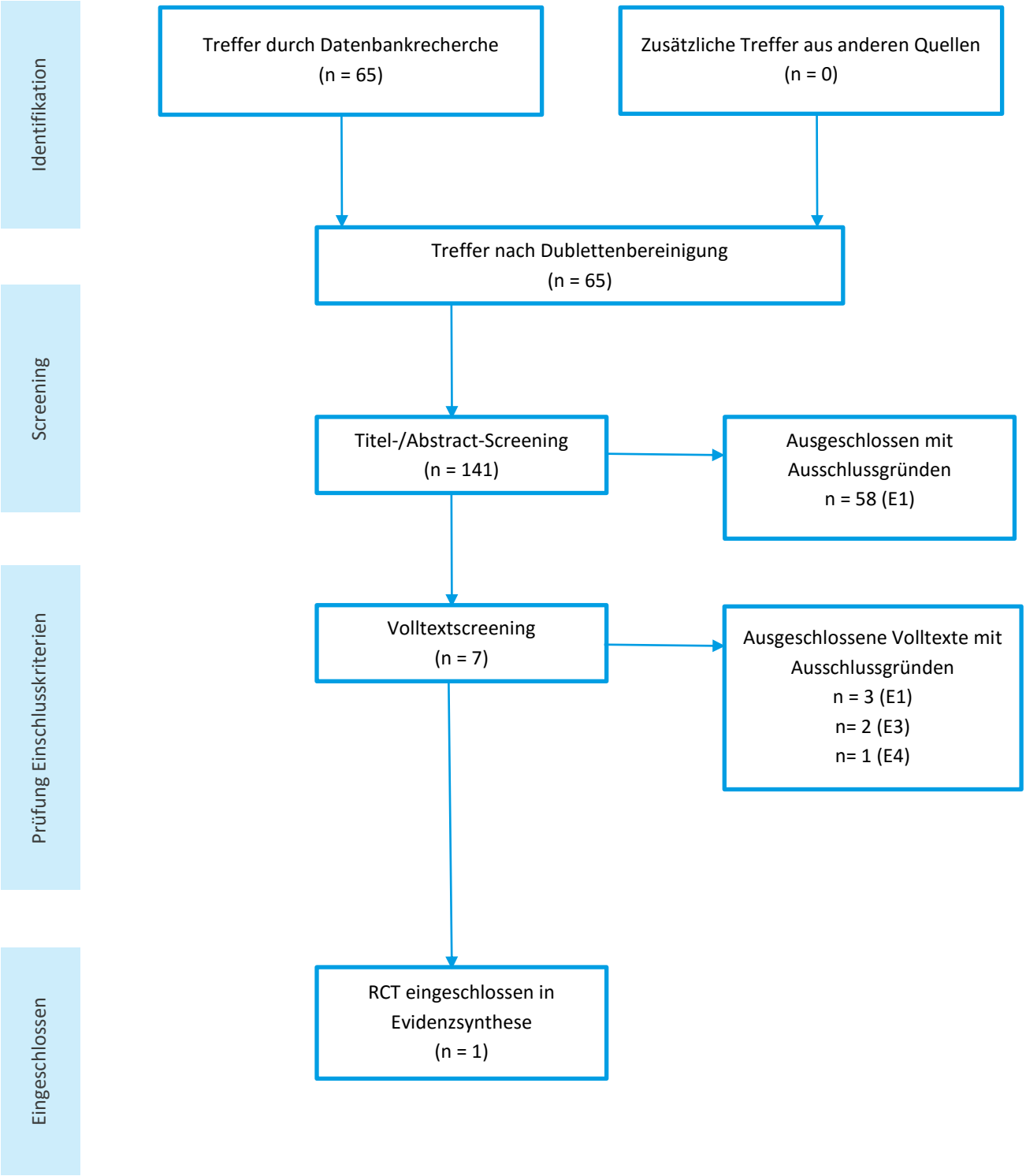
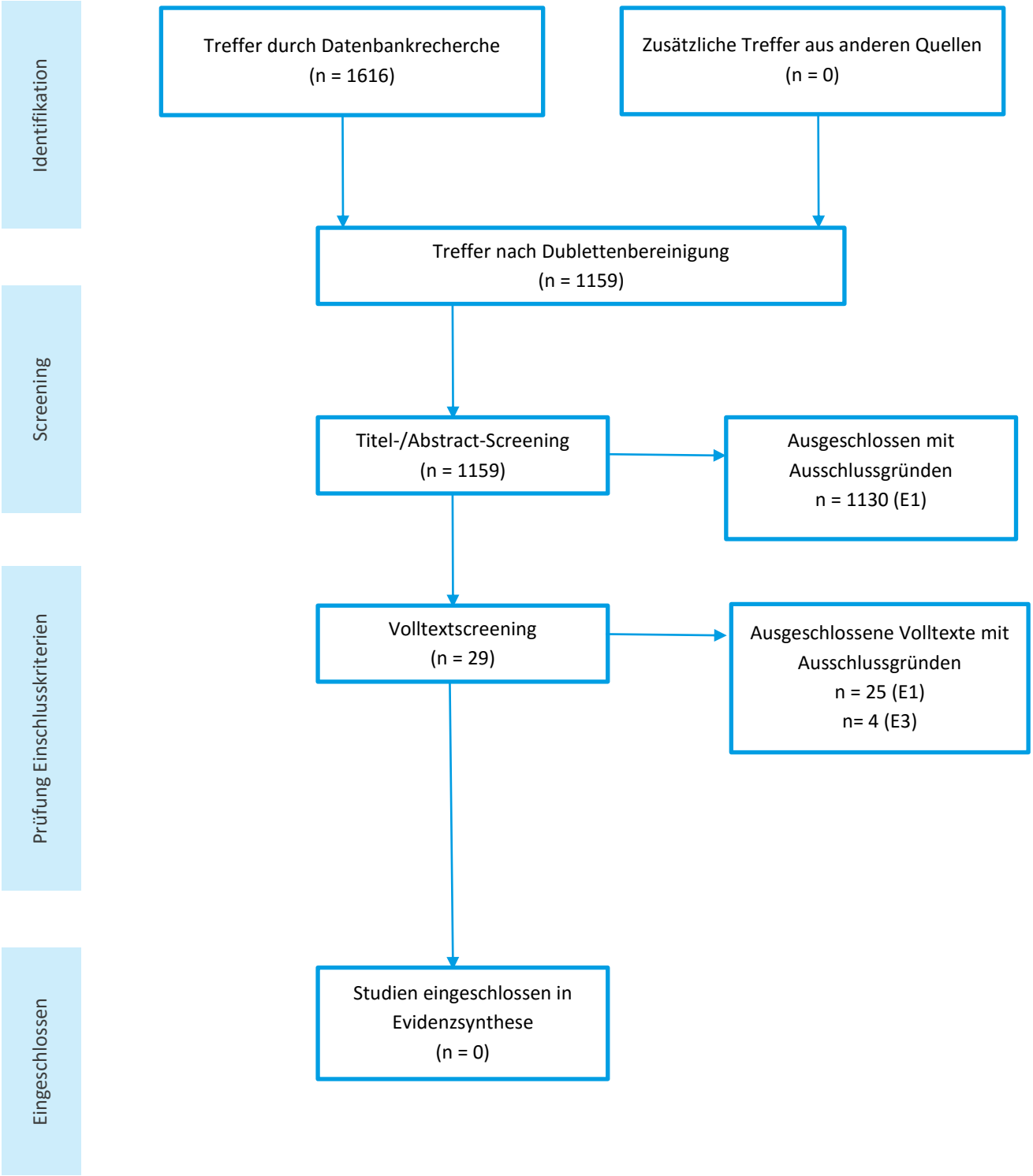


Abbildung 3: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses PSA-Test gegen DRU: Primärstudien (2017)



4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden seit der Erstbewertung insgesamt 9 relevante Übersichtsarbeiten identifiziert, wobei es sich bei den Übersichtsarbeiten von Ilic 2013 [19] und Lin 2011 [31] um Updates handelt, einmal das Update des Cochrane Reviews von 2006 [20] und einmal das Updates des AHRQ-Berichtes von 2008 [1]. Insgesamt konnten also 7 systematische Übersichtsarbeiten in die Bewertung eingeschlossen werden.

Die Charakteristika aller Arbeiten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
1. Bericht Ilic D, et al.: Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 11. Art. No.: CD004720 (Update 2009, Edited 2010)[20] *Update:* Ilic D, et al.: Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013; 1. Art. No.: CD004720 [19]	P: asymptomatische Männer I: PSA-Test, DRU, TRUS (alleine oder in Kombination) C: kein Screening O: Gesamtmortalität, PSA-spezifische Mortalität, Staging des Karzinoms zum Zeitpunkt der Diagnose; Metastasen im Follow-up, unerwünschte Ereignisse durch das Screening, Kosten	RCTs, Quasi RCTs, kontrollierte Studien Männer mit vorheriger Prostata-Krebs-Diagnose und Behandlung wurden ausgeschlossen	PROSTATE register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT, NHS EED *Suchzeitraum des 1. Reviews* : 1966-2006 *Suchzeitraum des Updates*: bis Juni 2012 Handsuche in bestimmten Zeitschriften, Suche nach grauer Literatur Keine Einschränkung auf bestimmte Sprachen und Publikationsstatus Anzahl Reviewer: 2	Risk of Bias Tool Cochrane Anzahl Reviewer: 2	Meta-Analyse, Software RevMan 5 Betrachtung der Heterogenität (I^2)
1. Bericht Agency for Healthcare Research and Quality: Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S.	*Fragestellungen im 1. Bericht:* 3 Hauptfragestellungen: Wirkt sich ein PSA-basiertes Screening (allein oder in Kombination) auf	*1. Bericht* Frage 1: Reviews, Meta-Analysen und RCTs zum Vergleich Screening gegen kein Screening (oder „usual care“), Berichten von	PubMed, Cochrane Library Handsuche der Referenzlisten der eingeschlossenen Studien und Reviews, Empfehlungen von Experten	Kriterien der USPSTF Anzahl Reviewer: 2	Nur qualitative Informationssynthese (narrativ, tabellarisch)

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	**Fragestellung**	**Einschlusskriterien**	**Literaturrecherche und Studienselektion**	**Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien**	**Informationssynthese**
Preventive Services Task Force. 2008; Evidence Synthesis Number 63[1] *Update:* Lin K, et al.: Prostate-Specific Antigen-based screening for prostate cancer: An evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 12-05160-EF-1, 2011[31] Chou R, et al.: Screening for prostate cancer: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2011; 155 (11) : 762-771[8]	Mortalität und Morbidität aus? 2. Was sind mögliche unerwünschte Ereignisse des Screenings außer Überbehandlung? 3. Wie ist der natürliche Verlauf eines durch PSA-Test erkannten, nicht palpablen, lokalisierten Prostata-Karzinoms? *PICO Update*: P: asymptomatische Männer I: PSA-Test C: kein Screening, „usual care“ O: Gesamtmortalität, PSA-spezifische Mortalität, unerwünschte Ereignisse durch das Screening	Endpunkten zu Morbidität und Mortalität Frage 2: RCTs, vergleichenden Studien , die quantitative Angaben zu Gesundheit oder Lebensqualität auf Grund falsch-positiver Screening-Ergebnisse machen Frage 3: RCTs, Kohortenstudien zu Endpunkten bei Patienten mit T1c Stadium, die keine aktive Behandlung bekommen *Update:* Reviews, Meta-Analysen und RCTs	*Suchzeitraum im 1. Bericht*: 2002 – 2007 *Suchzeitraum Update:* 2007-2011 Umfangreiche Suchstrategie nur englischsprachige Publikationen *Anzahl Reviewer im 1. Bericht*: 2 *Anzahl Reviewer im Update*: 4		
Djulbegovic M, et al.: Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. Br Med J, 2010; 341:c4543[15]	P: asymptomatische Männer I: PSA-Test mit/ ohne DRU C: kein Screening O: Gesamtmortalität,	RCTs zum Vergleich Screening asymptomatischer Männer gegen kein Screening	Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) Suchzeitraum: 2005-2010 Suchstrategie angeben	Risk of Bias Tool Cochrane, GRADE Anzahl Reviewer: 2, dritte Person bei Unstimmigkeiten	Meta-Analyse, Software RevMan 5 Betrachtung der Heterogenität (X^2, I^2) möglicher Publikatiions-Bias wurde mittels Begg

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	PSA-spezifische Mortalität, Diagnose eines Prostatakarzinoms, Staging des Karzinoms zum Zeitpunkt der Diagnose; falsch-positive und falsch-negative Befunde, unerwünschte Ereignisse durch das Screening, Lebensqualität, Kosten	Männer mit vorheriger Prostata-Krebs-Diagnose wurden ausgeschlossen	Handsuche nach nach Abstracts bei der American Urological Association, European Association of Urology, American Society of Clinical Oncology Keine Einschränkung auf bestimmte Sprachen und Publikationsstatus Anzahl Reviewer: 2, dritte Person bei Unstimmigkeiten		and Egger funnel Plots bewertet
Pron G. Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Population Screening for Prostate Cancer: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2015 May 1;15(10):1-64. eCollection 2015 [35]	Wie ist die Effektivität eines PSA-basierten populationsbezogenen Screeningprogrammes bei asymptomatischen Männern mit durchschnittlichem Risiko im Hinblick auf die Endpunkte Gesamtmortalität, prostataspezifische Mortalität, Erhöhung der Entdeckungsrate, Verringerung aggressiver	RCTs, systematische Reviews, Meta-Analysen nur englischsprachige Volltext-Publikationen	Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process, Ovid EMBASE, CINAHL, EBM Reviews Suchzeitraum: 2008-2013 Umfangreiche Suchstrategien Anzahl Reviewer: 1	GRADE Anzahl Reviewer: k.A.	Nur qualitative Informationssynthese Studien zu heterogen, um gepoolte Analysen durchzuführen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	bzw. metastasierender Tumore				
Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA. 2014 Mar 19;311(11):1143-9. doi: 10.1001/jama.2014.2085 [17]	Keine detaillierte Angabe der Fragestellung, nur Angabe der Suche nach PSA-Screening Studien	RCTs nur englischsprachige Studien	Suche nach RCTs zum PSA Screening: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials Suchzeitraum: 2010-2013 Suchbegriffe: prostate-specific antigen, PSA, mass screening, screening, prostatic neoplasms, prostate cancer, clinical trial, random, placebo Zusätzliche Recherche EMBASE, MEDLINE (2005 – 2013): Studien zum erweiterten Follow-up, alternativen Screening-Strategien, basierend auf den Ergebnissen der PLCO- und ERSPC Studie Anzahl Reviewer: k.A.	American Heart Association Evidence-Based Scoring System Anzahl Reviewer: k.A.	Meta-Analyse, Software RevMan 2011 Betrachtung der Heterogenität (Q, I^2)

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	**Fragestellung**	**Einschlusskriterien**	**Literaturrecherche und Studienselektion**	**Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien**	**Informationssynthese**
Lee YJ, Park JE, Jeon BR, Lee SM, Kim SY, Lee YK. Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. Ann Lab Med. 2013 Jul;33(4):233-41. doi: 10.3343/alm.2013.33.4.233[30]	P: symptomfreie Männer >40 Jahren I: total PSA C: kein Screening, „current practice“ O: Gesamtmortalität, PSA-spezifische Mortalität, Diagnose eines Prostatakarzinoms, Staging des Karzinoms zum Zeitpunkt der Diagnose	Reviews: systematische Reviews hoher Qualität, HTAs oder Meta-Analysen bewertet mit AMSTAR, kürzlich veröffentlichte, große RCTs Studien: RCTs, Quasi-RCTs, kontrollierte Studien, in denen PSA-Test eingesetzt wurde, nur asymptomatische Erwachsene Publikationen in Englisch oder Koreanisch	Suche nach Reviews und HTAs: Cochrane Database of Systematic Reviews, MEDLINE, EMBASE, CRD Suchzeitraum bis Januar 2011 Review-Filter von SIGN Suche nach aktuellen RCTs (2009 - 2011): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials Umfangreiche Suchstrategien Anzahl Reviewer: 2	Reviews: AMSTAR RCTs: Risk of Bias Tool Cochrane Anzahl Reviewer: 2	Keine Meta-Analyse, Grund: Daten nicht vergleichbar, Kombination nicht sinnvoll
Fergenbaum J. Harms of Prostate-Specific Antigen (PSA) screening in prostate cancer: a rapid review. Toronto: Health Quality Ontario 2015[16]	Was sind die Schäden eines PSA-Screenings für Prostata-Krebs? Relevante Endpunkte: • Schäden des PSA-Screenings wie falsch-positive Ergebnisse, Angst und psychische Belastung	SR, Meta-Analysen und HTAs nur englischsprachige Volltext-Publikationen Design, Methoden der eingeschlossenen Studien müssen detailliert dargestellt sein Berichten relevanter Endpunkte	Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process, Ovid EMBASE, CINAHL, EBM Reviews (2009 – 2014) Handsuchen in Referenz-listen relevanter Publika-tionen Umfangreiche Suchstrategie Anzahl Reviewer: 1	AMSTAR, GRADE Anzahl Reviewer: k.A.	Qualitative Informationssynthese

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	• Schäden auf Grund einer Biopsie wie Infektion, Blutung, Mortalität • Überdiagnose				

Die identifizierten Evidenzsynthesen basieren auf insgesamt 22 RCTs. Eine detaillierte Auflistung des Studienpools erfolgt in Tabelle 4.

Tabelle 4: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen

Studie	Ilic 2006	AHRQ 2008	Djulbegovic 2010	Ilic 2013	Lin 2011	Lee 2013	Hayes 2014	Pron 2015	Fergenbaum 2015[&]
ERSPC Studie Gesamtauswertung									
Schröder 1996 [42]	X								
Schröder 2009 [43]			X		X	X		X	
Schröder 2012 [44]				X			X	X	
PLCO Studie									
Andriole 2009 [2]	X		X		X	X		X	
Andriole 2012 [3]				X			X	X	
Norrköping-Studie									
Sandblom 2004 [40]	X	X	X		X			X	
Sandblom 2011 [41]				X	X	X		X	
Quebec-Studie									
Labrie 1999 [28]								X	
Labrie 2004 [27]	X	X	X	X	X			X	
Stockholm Studie									
Kjellman 2009	X			X	X	X		X	
ESRPC länderspezifische Auswertungen									
Schweden (Göteborg-Studie)									
Bergdahl 2009 [6]								X	
Hugosson 2010[18]*			X		X	X		X	
Niederlande									
Roobol 2013[39]								X	

Zhu 2011 [48]								X	
De Vries 2007 [11]								X	
Finland									
Kilpelainen 2013[23]								X	
Kilpelainen 2011[24]								X	
Belgien De Koning 2002 [10]								X	
Frankreich Jegu 2009 [21]			X			X		X	
Italien# Ciatto 2003 [9]								X	
Spanien Lujan 2012 [32]								X	
Schweiz Kwiatkowski 2003 [26]								X	
Gesamtzahl eingeschlossener RCTs: **n = 22**									
*Teilstudie der ERSPC aus Schweden & Nur Ergebnisse aus oben beschriebenen systematischen Übersichtsarbeiten ([19], [8], [15])									

Für die weitere Bewertung werden primär die Ergebnisse der 5 oben dargestellten RCTs (ERSPC, PLCO; Stockholm, Quebec und Norrköping) berücksichtigt, die Auswertungen einzelner Teilnehmerländer der ERSPC-Studie werden nicht weiter eingeschlossen.

4.1 Relevante Einzelstudien

In der Recherche nach Primärstudien wurde eine zusätzliche aktuelle Publikation gefunden, in der die 13-Jahres Gesamtergebnisse der ERSPC- Studie veröffentlicht wurden [45].

Da diese in den identifizierten Übersichtsarbeiten noch nicht enthalten war, werden die relevanten Daten der übrigen Studien nicht aus den systematischen Übersichtsarbeiten, sondern direkt aus den entsprechenden Publikationen der Primärstudien extrahiert.

Tabelle 5: Charakteristika der relevanten Einzelstudie

Studie	Studiencharakteristika	Betrachtete Endpunkte
ERSPC Studie Schröder 2014 [45]	**Ergebnisse der ERSPC-Studie nach 13 Jahren** **Einschlusskriterien:** Männer zwischen 50 und 74 Jahren Kernaltersgruppe: 55-69 Jahre RCT, zwei Studiengruppen, multizentrisch: **IG:** Screening PSA-Test; Wiederholung alle 4 Jahre **KG**: kein Screening 162243 Männer eingeschlossen (72891 IG, 89352 KG) Positiver Testbefund: PSA-Wert ≥3,0 ng/ml **Demographische und Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer:** Mittleres Alter (Jahre und Range): 61,1 (57,9 - 66,1) Mittleres Follow-up (Jahre und Range): 11,3 (6,6 – 13,0)	**Primärer Endpunkt:** prostataspezifische Mortalität Weitere Endpunkte: Gesamtmortalität, Inzidenz, unerwünschte Ereignisse
PLCO Studie Andriole 2012 [3] Andriole 2009 [2]	**Ergebnisse der PLCO-Studie nach 10 (unerwünschte Ereignisse) und 13 Jahren** **Einschlusskriterien:** Männer zwischen 55 und 74 Jahren Ausschlusskriterien: Prostatakrebserkrankung, aktuelle Krebs-Behandlung, mehr als 3 PSA Tests innerhalb der letzten drei Jahre RCT, zwei Studiengruppen, multizentrisch **IG:** Screening: jährlicher PSA-Test über einen Zeitraum von 6 Jahren; jährliche DRU über einen Zeitraum von 4 Jahren **KG:** kein Screening 76685 Männer eingeschlossen (38340 IG, 38345 KG) Positiver Testbefund: PSA-Wert: >4,0 ng/ml oder verdächtige DRU **Demographische und Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer:** **Alter nach Gruppen (in %):** 55-59 Jahre: IG: 32,3 vs. KG: 32,3	**Primärer Endpunkt:** prostataspezifische Mortalität Weiterer Endpunkt: Gesamtmortalität, Inzidenz

Studie	Studiencharakteristika	Betrachtete Endpunkte
	60-64 Jahre: IG: 31,3 vs. KG: 31,3 65-69 Jahre: IG: 23,2 vs. KG: 23,2 70-74 Jahre: IG: 13,2 vs. KG: 13,2 **PSA-Test innerhalb der letzten 3 Jahre (in %):** Einmalig: IG: 34,6 vs. KG: 34,3 ≥zweimal: IG: 9,4 vs. KG: 9,8	
Stockholm Studie Kjellman 2009 [25]	**Ergebnisse der Stockholm-Studie nach 15 Jahren** **Einschlusskriterien:** Männer zwischen 55 und 70 Jahren aus Stockholm RCT, zwei Studiengruppen: **IG:** PSA-Test, TRUS und DRU **KG**: kein Screening 27146 Männer eingeschlossen (2374 IG, 24772 KG) Positiver Testbefund: auffällige DRU, TRUS, PSA>7,0 ng/ml **Demographische der Studienteilnehmer:** Mittleres Alter (Jahre und Range): 62,4 (54,1 - 70,2) Mittleres Follow-up (Jahre und Range): 12,9 (0,2 – 15,7)	**Primärer Endpunkt:** prostataspezifische Mortalität Weitere Endpunkte: Gesamtmortalität
Quebec-Studie Labrie 2004 [27]	**Ergebnisse der Quebec-Studie nach 11 Jahren** **Einschlusskriterien:** Männer zwischen 45 und 80 Jahren aus Quebec RCT, zwei Studiengruppen: **IG:** jährlich PSA-Test und DRU; TRUS, wenn PSA-Wert ≥3,0 ng/ml oder auffällige DRU **KG**: kein Screening 46486 Männer eingeschlossen (31133 IG, 15353 KG)	**Primärer Endpunkt:** prostataspezifische Mortalität
Norrköping Studie Sandblom 2011 [41]	**Ergebnisse der Norrköping-Studie nach 20 Jahren** **Einschlusskriterien:** Männer zwischen 50 und 69 Jahren aus Norrköping	**Primärer Endpunkt:** prostataspezifische Mortalität

Studie	Studiencharakteristika	Betrachtete Endpunkte
	RCT, zwei Studiengruppen: **IG:** ab 1993 Screening PSA-Test und DRU, davor nur DRU **KG**: kein Screening 9026 Männer eingeschlossen (1494 IG, 7532 KG) Positiver Testbefund: PSA-Wert ≥4,0 ng/ml; auffällige DRU **Demographische der Studienteilnehmer:** **Alter nach Gruppen (n):** 50-54 Jahre: IG: 357 vs. KG: 1790 55-59 Jahre: IG: 360 vs. KG: 1809 60-64 Jahre: IG: 393 vs. KG: 2004 65-69 Jahre: IG: 384 vs. KG: 1929	
IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; SD: Standardabweichung; DRU: Digital rektale Untersuchung		

Tabelle 6: Bewertung der Einzelstudien mittels Cochrane Risk of Bias tool (RoB)

Studie	Generierung der Randomisierungssequenz (Selection-Bias)	Verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance-Bias)	Verblindung der Endpunkterhebung (Detection-Bias)	Unvollständige Daten zu Endpunkten (Attrition-Bias)	Selektives Berichten zu Endpukten (Reporting-Bias)	Andere Ursachen für Bias
ERSPC Schröder 2014[45]	+	+	+	+	?	+	?
PCLO Andriole 2012 [3]	+	+	+	+	+	+	-
Stockholm Kjellman 2009 [25]	?	?	+	+	+	?	+
Quebec Labrie 2004 [27]	?	?	+	+	+	?	-
Norrköping Sandblom 2011 [41]	-	-	+	+	?	+	+

+ geringes Risiko für Bias - hohes Risiko für Bias ? unklares Risiko für Bias

Die Bewertungen der Primärstudien mithilfe des Cochrane Risk of Bias Tools ergab für die ERSPC-Studie (Schröder 2014 [45]) für die verdeckte Gruppenzuteilung, das unvollständige Berichten von Daten sowie für andere Ursachen ein unklares Risiko für Bias. Für die übrigen Items ergab sich ein niedriges Risiko für Bias. Das unklare Risiko für Bias auf Grund anderer Ursachen ist u.a. darin begründet, dass während der Studienlaufzeit Änderungen im Screening-Protokoll vorgenommen wurden, wie bspw. das Herabsetzen des PSA Cut-offs auf 3ng/ml. Einige der Studienzentren nutzen allerdings weiterhin den ursprünglichen Cut-off von 4 ng/ml. Hinsichtlich des unvollständigen Berichtens von Daten ergab sich ein unklares Risiko für Bias, da nicht die Daten aller Zentren mit in die Gesamtauswertung aufgenommen wurden.

Bei der PLCO-Studie (Andriole 2009, 2012 [2, 3]) ergab sich bis auf ein hohes Risiko für Bias durch andere Ursachen für alle weiteren Items ein geringes Risiko für Bias. Das hohe Risiko für Bias durch andere Ursachen ist darin begründet, dass ein großer Teil der Männer aus der Kontrollgruppe während der Studie privat einen PSA-Test hatte machen lassen (Kontamination).

Hinsichtlich der Randomisierung sowie des Allocation Concealments der Stockholm-Studie (Kjellman 2009 [25]) ergibt sich ein unklares Risiko für Bias, da keine näheren Informationen vorliegen, wie die Zuteilung vorgenommen wurde. Auch für das selektive Berichten ergab sich ein unklares Risiko für Bias, da keine ausreichenden Informationen vorlagen. Die übrigen Items weisen ein geringes Risiko für Bias auf.

Bei der Quebec-Studie (Labrie 2004 [27]) ergab sich hinsichtlich der Randomisierung, des Allocation Concealments sowie des selektiven Berichtens ein unklares Risiko für Bias, da keine bzw. nicht

ausreichende Informationen zur Bewertung der Items vorliegen. Das hohe Risiko für Bias hinsichtlich anderer Ursachen ergab sich u.a. daher, dass keine Auswertung nach dem Intention-to-screen Prinzip erfolgte. Von ursprünglich 31133 zufällig der Interventionsgruppe zugeteilten Männern, wurden nur 7483 tatsächlich gescreent und ausgewertet. Für die übrigen Bewertungskategorien ergab sich ein geringes Risiko für Bias.

Die Bewertung der Norrköping-Studie (Sandblom 2011 [41]) ergab bzgl. der Randomisierung sowie des Allocation Concealments ein hohes Risiko für Bias, da die Teilnehmer an Hand einer Liste der Geburtsdaten zugeordnet wurden. Hinsichtlich des unvollständigen Berichtens von Daten ergab sich ein unklares Risiko für Bias, da u.a. keine genauen Angaben dazu getroffen wurden, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde. Für die übrigen Bewertungskategorien ergab sich ein geringes Risiko für Bias.

4.2 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Insgesamt konnten seit der Erstbewertung sieben potentiell relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden, wobei zwei der Arbeiten on dem Zeitraum bereits aktualisiert wurden.

Durch die ergänzende Recherche nach aktuellen RCTs wurde eine aktuelle Publikation zur ERSPC-Studie identifiziert (Schröder 2014 [45]), bei der es sich um die Veröffentlichung der 13-Jahres Ergebnisse handelt. Da diese in den Übersichtsarbeiten noch nicht enthalten war, werden die Daten der relevanten Studien insgesamt nicht aus den Übersichtsarbeiten, sondern direkt aus den jeweiligen Studienpublikationen extrahiert.

Für den direkten Vergleich des PSA-Tests gegen die Digital-rektale Untersuchung konnte keine relevante S[25]tudie identifiziert werden.

5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Primärstudie für die als relevant festgelegten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 7: Ergebnisübersicht der Primärstudien

Endpunkt	**ERSPC Studie** **Schröder 2014 [45]** n = 162243 Probanden (IG: 72891/ KG: 89352) Ergebnisse nach 13 Jahren	**PLCO Studie** **Andriole 2012 [3]** n= 76685 Probanden (38340 IG, 38345 KG) Ergebnisse nach 13 Jahren	**Stockholm-Studie** **Kjellman 2009 [25]** n= 27146 Probanden (2374 IG, 24772 KG) Ergebnisse nach 15 Jahren	**Quebec-Studie** **Labrie 2004 [27]** n= 46486 Probanden (31133 IG, 15353 KG) Ergebnisse nach 11 Jahren	**Norrköping-Studie** **Sandblom 2011 [41]** n=9026 Probanden (1494 IG, 7532 KG) Ergebnisse nach 20 Jahren
Prostataspezifische Mortalität	Kernaltersgruppe 55-69 Jahre Anzahl (n): IG: 355 vs. KG: 545 RR* (95% KI, p-Wert): 0,79 (0,69 – 0,91); p=0,001 NNI: 781 (95% KI: 490-1929) NND: 27 (95% KI: 17-66)	Anzahl (n): IG: 158 vs. KG: 145 RR: 1,09 (95%-KI: 0,87 – 1,36)	Anzahl (n): IG: 53 vs. KG: 506 IRR: 1,10 (95% KI: 0,83 – 1,46)	Angaben nur zu den tatsächlich gescreenten Männern der IG bzw. nicht gescreenten Männern der KG : Anzahl (n): IG: 10 /7348 vs. KG: 74/13231	Angaben nur zu denjenigen mit diagnostiziertem Prostata-Karzinom Anzahl (n): IG: 30 (35%) vs. KG: 130 (45%) Risk Ratio: 1,16 (95% KI: 0,78 – 1,73)
Gesamt-mortalität	Insgesamt: Anzahl n: IG: 18251 vs. KG: 21992 RR* (95% KI, p-Wert): 1,00 (0,98 – 1,02); p-Wert= 0,98 Kernaltersgruppe: Anzahl n: IG: 15369 vs. KG: 19108 RR (95% KI, p-Wert): 1,00 (0,98 – 1,02); p-Wert= 0,82	Anzahl (n): IG: 5783 vs. KG: 5982 RR: 0,96 (95%-KI: 0,93 – 1,00)	Anzahl (n): IG: 986 vs. KG: 10328	Keine Angaben	Angaben nur zu denjenigen mit diagnostiziertem Prostata-Karzinom Anzahl (n (%)): IG: 69/85 vs. KG: 252/292

Endpunkt	**ERSPC Studie** **Schröder 2014 [45]** n = 162243 Probanden (IG: 72891/ KG: 89352) Ergebnisse nach 13 Jahren	**PLCO Studie** **Andriole 2012 [3]** n= 76685 Probanden (38340 IG, 38345 KG) Ergebnisse nach 13 Jahren	**Stockholm-Studie** **Kjellman 2009 [25]** n= 27146 Probanden (2374 IG, 24772 KG) Ergebnisse nach 15 Jahren	**Quebec-Studie** **Labrie 2004 [27]** n= 46486 Probanden (31133 IG, 15353 KG) Ergebnisse nach 11 Jahren	**Norrköping-Studie** **Sandblom 2011 [41]** n=9026 Probanden (1494 IG, 7532 KG) Ergebnisse nach 20 Jahren
Inzidenz	Anzahl (n) Kernaltersgruppe 55-69 Jahre: IG: 7408; KG: 6107 RR (95% KI): 1,57 (1,51 – 1,62)	Anzahl (n): IG: 4250 vs. KG: 3815 RR: 1,12 (95%-KI: 1,07 – 1,17)	Anzahl (n): IG: 208 vs. KG: 1972	Keine Angaben	Anzahl (n (%)): IG: 85 (5,7%) vs. KG: 292 (3,9%)

IG: Interventionsgruppe, KG: Kontrollgruppe; RR: Relatives Risiko; RR*: Rate Ratio; 95% KI: 95% Konfidenz Intervall, IRR: Incidence Rate Ratio; NNI: number needed to invite; NND: number needed to detect

5.1 Prostataspezifische Mortalität

Hinsichtlich der prostataspezifischen Mortalität zeigen die Ergebnisse der Gesamtauswertung der ERSPC-Studie für die Kernaltersgruppe der Männer zwischen 55 und 69 Jahren nach 13 Jahren Follow-Up einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der Männer im Screening-Arm. Während in der Screening-Gruppe 355 Todesfälle bedingt durch einen Prostata-Krebs verzeichnet wurden, waren es in der Kontrollgruppe 545 Fälle (Relatives Risiko: 0,79; 95% Konfidenz-Intervall: 0,69 – 0,91, p=0,001). [45]

Die Ergebnisse der PLCO-Studie nach 13 Jahren Follow-Up zeigen hingegen keinen Überlebensvorteil der Männer aus der Screening-Gruppe. Während in der Screening-Gruppe 158 Männer an einem Prostata-Karzinom verstarben, waren es in der Kontrollgruppe 145 Männer (Relatives Risiko: 1,09; 95%-Konfidenz-Intervall: 0,87 – 1,36). [3] Zu bedenken ist hierbei, dass in der PLCO-Studie möglicherweise auf Grund der Kontamination in der Kontrollgruppe kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte

Auch die Stockholm-Studie sowie die Norrköping-Studie ergaben nach 20 bzw. 15 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen bezüglich der prostataspezifischen Mortalität. Zu beachten ist, dass die Ergebnissicherheit der beiden Studien auf Grund methodischer Mängel gering ist. [25, 41].

Die Ergebnisse der Quebec-Studie ergaben nach 11 Jahren einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten der Interventionsgruppe. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist gering, da nicht nach dem Intention-to-screen Prinzip ausgewertet wurde, sondern nur die Ergebnisse der tatsächlich gescreenten Männern aus der Interventionsgruppe (7348/ 31133) sowie die der tatsächlich nicht gescreenten Männer aus der Kontrollgruppe (14231/15353) in der Auswertung eingingen. [27]

Insgesamt leiten wir Hinweise auf einen Nutzen des PSA-Tests im Vergleich zu keinem Screening im Hinblick auf die Senkung der prostataspezifischen Mortalität ab.

5.2 Gesamtmortalität

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigen die beiden großen Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. So wurden in der Gesamtauswertung der ERSPC-Studie insgesamt 18251 Todesfälle in der Screening-Gruppe und 21992 Todesfälle in der Kontrollgruppe registriert (Relatives Risiko: 1,00; 95% Konfidenz-Intervall: 0,98 – 1,02). In der Kernaltersgruppe zwischen 55 und 69 Jahren waren es insgesamt 15369 Todesfälle in der Screening-Gruppe im Vergleich zu 19108 in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko: 1,57; 95% Konfidenz-Intervall: 0,98 – 1,02). [45] In der PLCO-Studie verstarben über den Studienzeitraum hinweg in der Screening-Gruppe insgesamt 5783 Männer im Vergleich zu 5982 Männern in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko: 0,96; 95% Konfidenz-Intervall: 0,93 – 1,00). [3]

Die Gesamtmortalität war in der Stockholm-Studie in beiden Studiengruppen annähernd gleich 41,5% vs. 41,7% [25]. In der Norrköping Studie lagen nur Angaben zur Gesamtmortalität zu den Männern vor, die an einem Prostata-Karzinom erkrankten, für die Quebec-Studie stehen keine Angaben zu dem Endpunkt zur Verfügung [27, 41].

In Hinblick auf die Gesamtmortalität können wir keine Hinweise auf einen Nutzen des Screenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem Screening ableiten.

5.3 Inzidenz

In Bezug auf die Inzidenz zeigten die ERSPC- und die PLCO-Studie einen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. So wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe über die jeweiligen Studienzeiträume hinweg in der Screening-Gruppe deutlich mehr Prostata-Karzinome diagnostiziert. In der ERSPC-Studie wurden in der Kernaltersgruppe der Männer zwischen 55 und 69 Jahren 7408 Fälle diagnostiziert im Vergleich zu 6107 Fällen in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko: 1,57; 95% Konfidenz-Intervall: 1,51 – 1,62). [45] In der PLCO –Studie traten in der Screening-Gruppe insgesamt 4250 Fälle auf im Vergleich zu 3815 Fällen in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko: 1,12; 95% Konfidenz-Intervall: 1,07 – 1,17)[3].

In den beiden schwedischen Studien (Stockholme, Norrköping) wurden in den Interventionsgruppen prozentual ebenfalls mehr Karzinome entdeckt als in den Kontrollgruppen, aus der Quebec-Studie liegen keine Angaben vor.

5.4 Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich eines Schadenspotenzials durch falsch-positive Screening-Tests und induzierte Behandlungen, zeigte sich in der aktuellen Gesamtauswertung der ERSPC –Studie, dass in der Gruppe der Männer zwischen 55 –69 Jahren einem durch die Krebserkennung und Behandlung verhinderbaren Prostatakrebs 27 Prostatakrebs-Diagnosen bzw. Behandlungen gegenüberstanden, die mit keinem Überlebensvorteil einhergehen [45]. Hinter solchen Behandlungen stehen vermutlich vor allem solche diagnostizierten Tumore, die ohne ein Screening niemals klinisch auffällig geworden bzw. zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung geführt hätten (Überdiagnosen).
Direkte Schäden auf Grund weiterführender Diagnostik wurden in der PLCO-Studie untersucht. So traten nach einer Prostatabiopsie Infektionen, Blutungen und Beschwerden beim Wasserlassen mit einer Inzidenz von 68 je 10.000 PSA-Tests auf. [2]
Aus den drei übrigen RCTs liegen keine Angaben zu möglichen Schäden vor.

Insgesamt leiten wir Belege für einen Schaden insbesondere auf Grund der Überdiagnosen und Übertherapien des PSA-Tests im Vergleich zu keinem Screening ab.

6 Diskussion

Die Evidenz zur Beurteilung des PSA-Tests im Rahmen der Früherkennung eines Prostata-Karzinoms beruht auf insgesamt fünf randomisierten Studien, der ERSPC-Studie aus Europa [45], der PLCO-Studie aus den USA [3], der Quebec-Studie aus Kanada sowie zwei schwedischen Studien (Stockholm und Norrköping). In allen Studien wurde ein PSA-basiertes Screening (teilweise in Kombination mit einer DRU und/oder TRUS) gegen kein Screening verglichen.

Während die Gesamt-Ergebnisse der ERSPC-Studie für den wesentlichen Endpunkt der prostataspezifischen Mortalität nach 13 Jahren Follow-Up einen Überlebensvorteil für die Kernaltersgruppe der 55-69- Jährigen zeigen konnte [45], verstarben in der PLCO-Studie hingegen nicht weniger Männer an Prostata-Krebs auf Grund des PSA-Screenings [3]. Zu bedenken ist hierbei, dass in der PLCO-Studie möglicherweise auf Grund der Kontamination in der Kontrollgruppe kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. In den beiden schwedischen Studien konnte ebenfalls kein Überlebensvorteil durch das Screening gezeigt werden [25, 41]. Zu beachten ist, dass die Ergebnissicherheit der beiden Studien auf Grund methodischer Mängel gering ist. Die Ergebnisse der Quebec-Studie ergaben einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten der Interventionsgruppe [27]. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist gering, da nicht nach dem Intention-to-screen Prinzip ausgewertet wurde, sondern es gingen nur die Ergebnisse der tatsächlich gescreenten Männern aus der Interventionsgruppe sowie der tatsächlich nicht gescreenten Männer aus der Kontrollgruppe in der Auswertung ein.

Einem Nutzen in der prostataspezifischen Mortalität steht ein mögliches Schadenspotenzial durch falsch-positive Screening-Tests sowie induzierte Abklärungen und Behandlungen gegenüber. In der ERSPC -Studie standen statistisch betrachtet in der Gruppe der Männer zwischen 55 –69 Jahren einem durch die Krebserkennung und Behandlung zu verhindernden Prostatakrebs 27 Prostatakrebs-Diagnosen bzw. Behandlungen gegenüber, die mit keinem Überlebensvorteil einhergehen [45]. Hinter solchen Behandlungen stehen vermutlich vor allem solche diagnostizierten Tumore, die ohne ein Screening niemals klinisch auffällig geworden bzw. zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung geführt hätten (Überdiagnosen). Darüber hinaus wurden direkte Schäden wie Infektionen und Blutungen auf Grund weiterführender Diagnostik bzw. Behandlung berichtet (PLCO).

Wir haben ebenfalls recherchiert, ob Aussagen zum Vergleich des PSA-Tests gegen die in Deutschland erstattete Digital-rektale Untersuchung getroffen werden können. Es konnten keine RCTs identifiziert werden, die bspw. die beiden Tests im Hinblick auf die prostataspezifische Mortalität vergleichen. Darüber hinaus konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, aus denen sich Aussagen zur diagnostischen Güte der beiden Tests hätten ableiten können. Hierzu wären Studien notwendig, in denen alle Männer initial beide Tests bekommen und dann in Folge eine Biopsie gemacht würde. Auf Grund der Invasivität der Biopsie, wurde dies in Studien nicht untersucht. Es wäre ebenfalls möglich, bei den Männern mit unauffälligen Ergebnissen in den Screening-Tests Langzeitbeobachtungsdaten hinzuzuziehen. Auch dieser Aspekt wurde in keiner der identifizierten Studien untersucht.

Im Mai 2016 wurde im New England Journal of Medicine ein Artikel von Shoag und Mittal [46] veröffentlicht, in dem diese kritisieren, dass die Einschätzung der Kontamination in der PLCO-Studie insgesamt viel zu gering gewesen sei. Dies habe zur Überschätzung der Studienergebnisse und insgesamt zur Empfehlung gegen ein Screening mittels PSA-Test geführt. Dies gelte es laut den Autoren, zu überdenken. Bei der Bewertung der methodischen Qualität der Studie haben wir die

Problematik der Kontamination dahingehend bewertet, dass wir von einem hohen Risiko für einen möglichen Bias unbekannter Ursache ausgehen. Darüber hinaus schließen wir nicht aus, dass die Ergebnisse unter Umständen verzerrt sein können. Die Studienergebnisse haben aber auch gezeigt, dass - wie in einer Screening-Studie zu erwarten - die Inzidenz in der Interventionsgruppe höher war als in der Kontrollgruppe. Wenn die Männer aus der Interventionsgruppe-Gruppe insgesamt laut Shoag und Mittal [46] weniger Tests in Anspruch genommen hätten, als die Männer aus der Kontrollgruppe, wäre dieses Ergebnis nicht plausibel.

7 Zusammenfassung

Beim vorliegenden Evidenzbericht handelt es sich um die zweite Aktualisierung des PSA-Tests zur Früherkennung von Prostata-Krebs. Seit der letzten Aktualisierung wurden im Wesentlichen leidglich die 13- Jahres-Ergebnisse der ERSPC-Studie veröffentlicht. Darüber hinaus finden weiterhin die Ergebnisse von vier weiteren RCTs (PLCO-Studie, Norrköping-Studie, Quebec-Studie sowie Stockholm-Studie) Berücksichtigung.

Die Bewertung der Primärstudien mithilfe des Cochrane Risk of Bias Tools ergab für die PLCO-Studie ein hohes Risiko für Bias auf Grund anderer Ursachen (Kontamination in der Kontrollgruppe). Die Bewertung der Gesamtauswertung der ERSPC-Studie ergab ein unklares Risiko für Bias hinsichtlich des unvollständigen Berichtens zu den Endpunkten sowie anderer Ursachen für Bias. Bei der Stockholm-Studie [25] wurden die Randomisierung, das Allocation Concealment sowie das selektive Berichten mit einem unklaren Risiko für Bias bewertet. Die Bewertung der Quebec-Studie [27] ergab hinsichtlich der Randomisierung, des Allocation Concealments sowie des selektiven Berichtens ein unklares Risiko für Bias. Das hohe Risiko für Bias hinsichtlich anderer Ursachen ergab sich u.a. daher, dass keine Auswertung nach dem Intention-to-screen Prinzip erfolgte. Die Bewertung der Norrköping-Studie [41] ergab bzgl. der Randomisierung sowie des Allocation Concealments ein hohes Risiko für Bias, da die Teilnehmer an Hand einer Liste der Geburtsdaten zugeordnet wurden. Darüber hinaus ergab sich hinsichtlich des unvollständigen Berichtens von Daten ein unklares Risiko für Bias.

Zum Vergleich des PSA-Tests gegen die Digital-rektale Untersuchung hinsichtlich der Screening-Strategie sowie der diagnostischen Güte konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

7.1 Evidenz zum Nutzen

Für den relevantesten Endpunkt der prostata-spezifischen Mortalität zeigte sich bei den beiden größten Studien kein einheitliches Bild. Während die Gesamt-Ergebnisse der ERSPC-Studie nach 13 Jahren Follow-Up weiterhin einen Überlebensvorteil für die Kernaltersgruppe der 55-69- Jährigen zeigen konnten [45], verstarben in der PLCO-Studie hingegen nach 13 Jahren nicht weniger Männer an Prostata-Krebs auf Grund des PSA-Screenings [3]. Die Ergebnisse der beiden schwedischen RCTs ergaben ebenfalls keinen Überlebensvorteil, wobei die Aussagekraft der Ergebnisse auf Grund methodischer Mängel eher gering ist. In der Quebec-Studie wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten der Interventionsgruppe gezeigt. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist gering, da nicht nach dem Intention-to-screen Prinzip ausgewertet wurde.

Zum Vergleich des PSA-Tests gegen die digital rektale Untersuchung können auf Grund fehlender, adäquater Studien keine Aussagen getroffen werden.

Insgesamt leiten wir an Hand der Ergebnisse Hinweise auf einen Nutzen des PSA-Tests im Vergleich gegen kein Screening im Hinblick auf die Senkung der prostataspezifischen Mortalität ab.

7.2 Evidenz zum Schaden

Das Schadenspotenzial durch falsch-positive Screening-Tests und induzierte Folgeuntersuchungen und Behandlungen ist gut belegt. In der ERSPC-Studie standen in der Gruppe der Männer zwischen 55 –69 Jahren einem durch die Krebserkennung und Behandlung zu verhindernden Prostatakrebs 27 Prostatakrebs-Diagnosen bzw. Behandlungen gegenüber, die mit keinem Überlebensvorteil einhergehen. Es mussten 781 Männer eingeladen werden, um einen Todesfall auf Grund von Prostata-Krebs zu verhindern [45].

Schäden durch eine Anschlussdiagnostik wie Infektionen und Blutungen sowie Schäden durch induzierte Behandlungen wie Harninkontinenz oder erektile Dysfunktion sind ebenfalls belegt.

Zum Vergleich des PSA-Tests gegen die digital rektale Untersuchung können auf Grund fehlender, adäquater Studien keine Aussagen getroffen werden.

Insgesamt leiten wir wie auch in den vorherigen Bewertungen Belege für Schäden eines PSA-Screenings im Vergleich gegen kein Screening ab.

8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden insgesamt sieben Leitlinien identifiziert, die innerhalb der letzten 5 Jahre veröffentlicht wurden. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Keine der Leitlinien empfiehlt ein generelles Screening mittels eines PSA-Tests.

In Deutschland sollen nur Männer über den PSA-Test informiert werden, die mindestens 40 Jahre alt sind und die eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben. Der US-amerikanische Urologenverband (AUA) nimmt eine stärkere Differenzierung seiner Empfehlungen vor: Männer unter 55 sowie über 70 Jahren und mit einer Lebenserwartung von weniger als 10-15 Jahren sollen nicht routinemäßig mittels eines PSA-Tests untersucht werden. Männer zwischen 55 und 68 Jahren, die einen PSA-Test machen lassen wollen, sollen ausführlich über Vor- und Nachteile der Untersuchung informiert werden. Wenn sie sich für einen Test entscheiden, soll dieser alle zwei Jahre durchgeführt werden.

Tabelle 8: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung
Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 4.0. AWMF-Register-Nummer 043/022OL. 2016 [13]	Deutschland	Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden. Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden. (Empfehlungsgrad PSA: A; DRU:B; Level of Evidence: 2+) Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen prinzipiell über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden. Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen. (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence: 4) Sondervotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): Nach Auffassung DEGAM ist die Datenlage zu Vor- und Nachteilen einer Früherkennung des Prostata-Karzinoms insgesamt so ungenügend, dass die in Frage kommenden Männer nicht proaktiv auf die Möglichkeit der PSA-Bestimmung angesprochen, sondern eher im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung gefragt werden sollten, ob sie allgemein Fragen zur Krebsfrüherkennung haben. (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence: 4)
Prostate Cancer Foundation of Australia,Cancer Council Australia.	Australien	Bieten Sie evidenzbasierte Entscheidungshilfen für Männer an, die überlegen, ob sie einen PSA-Test in

PSA testing and early management of test-detected prostate cancer. Prostate Cancer Foundation of Australia 2016 [36]		Anspruch nehmen oder nicht, inklusive der Möglichkeit, den Nutzen und die Schäden einen PSA-Test vor der Entscheidung zu diskutieren (Evidence-based recommendation, Grade: C) Männern mit durchschnittlichem Risiko für Prostata-Krebs, die über Nutzen und Schaden informiert wurden, und die sich für ein regelmäßiges Screening entscheiden, sollte im Alter zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre ein PSA-Test angeboten werden. Weiter Untersuchungen sollten angeboten werden, wenn der PSA-Wert >3.0 ng/mL liegt. (Evidence-based recommendation, Grade: C) Bieten Sie keinen PSA-Test bei 40-jährigen Männern an, um einen Tod durch Prostata-Krebs zu verhindern. (Consensus-based recommendation) Männern, die jünger als 50 Jahre sind, die sich um ihr Risiko für Prostatakrebs sorgen, die über die Vorteile und Schäden informiert wurden und die einen regelmäßigen Test wünschen, sollte zwischen 45 und 69 Jahren alle zwei Jahre ein Test angeboten werden. (Consensus-based recommendation) Klären Sie Männer >70 Jahren, die über Nutzen und Schaden informiert wurden und die einen regelmäßigen Test wünschen, darüber auf, dass in der Altersgruppe die Schäden des PSA-Tests größer sein können als der Nutzen. (Consensus-based recommendation) Da jeglicher Nutzen hinsichtlich der Mortalität auf Grund einer frühen Diagnose eines Prostata-Karzinoms nicht innerhalb der letzten 6-7 Jahre nach dem Test angenommen wird, wird ein PSA-Test nicht für Männer empfohlen, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie die nächsten 7 Jahre überleben. (Evidence-based recommendation, Grade: C)
Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2012; 157 (2): 120-134 [33]	USA	Die USPSTF empfiehlt kein Screening mittels PSA-Test, da der möglicherweise geringe Nutzen die möglichen Schäden nicht überwiegt. Verwenden Sie kein Prostata-spezifische Antigen (PSA) - basiertes Screening für Prostatakrebs (grade D recommendation)
Bell, N., Connor Gorber, S., Shane, A., Joffres, M., Singh, H., Dickinson, J., Shaw, E., Dunfield, L.,Tonelli, M. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. Cmaj, 2014; 186 (16): 1225-1234 [5]	Kanada	Empfehlungen gelten für alle Männer ohne vorherige Diagnose eines Prostata-Karzinoms: Für Männer <55 Jahre wird kein Screening mittels PSA Test empfohlen (Strong recommendation;low-quality evidence) Für Männer zwischen 55 – 69 Jahren wird kein Screening mittels PSA Test empfohlen (Weak recommendation; moderate-quality evidence.) Für Männer > 70 Jahre wird kein Screening mittels PSA Test empfohlen (Strong recommendation; low-quality evidence.)
Carter, H.B., Albertsen, P.C., Barry, M.J., Etzioni, R., Freedland, S.J., Greene, K.L., Holmberg, L.,	USA	Das Gremium empfiehlt kein Screening mittels PSA-Test bei Männern <40 Jahren (Recommendation; Evidence Strength Grade C)

Kantoff, P., Konety, B.R., Murad, M.H., Penson, D.F.,Zietman, A.L. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol, 2013; 190 (2): 419-426 [7]		Das Gremium empfiehlt kein routinemäßiges Screening bei Männern zwischen 40 und 54 Jahren und normalem Risiko (Recommendation; Evidence Strength Grade C) Das Gremium empfiehlt dringend eine gemeinsame Entscheidungsfindung für Männer zwischen 55- und 69 Jahren, die ein Screening mittels PSA-Test in Erwägung ziehen. Entscheidung sollte auf Grundlage der Werte und Vorlieben des Mannes getroffen werden. (Standard; Evidence Strength Grade B) Um Schäden des Screenings zu reduzieren, sollte ein routinemäßiges Screening-Intervall von 2 Jahren oder mehr anstatt jährlichem Screening bei den Männern bevorzugt werden, die sich auf Grund der gemeinsamen Entscheidungsfindung für eine Screening entschieden haben. Im Vergleich zum jährlichen Screening, wird erwartet, dass ein Screening-Intervall von 2 Jahren die Mehrheit der Vorteile bewahrt und Überdiagnosen sowie falsch-positive Befunde reduziert. (Option; Evidence Strength Grade C) Das Gremium empfiehlt kein routinemäßiges Screening mittels PSA-Test bei Männern über 70 Jahre oder Männern mit einer Lebenserwartung weniger als 10-15 Jahre (Recommendation; Evidence Strength Grade C)
Qaseem, A., Barry, M.J., Denberg, T.D., Owens, D.K.,Shekelle, P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the clinical guidelines committee of the american college of physicians. Ann Intern Med, 2013; 158 (10): 761-769 [37]	USA	Das American College of Physicians (ACP) empfiehlt, dass Kliniker Männer zwischen 50 und 69 Jahren über den begrenzten Nutzen und die substantiellen Schäden eines PSA-Screenings informieren. ACP empfiehlt, dass Klinker die Entscheidung für ein Screening mittels PSA-Test auf Basis des Risikos für Prostata-Krebs, einer Diskussion über Nutzen und Schaden des Screenings, des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten und der Lebenserwartung sowie der Patientenpräferenzen treffen. ACP empfiehlt, dass Kliniker kein Screening mittels PSA-Test durchführen bei Patienten, die keine klare Präferenz für ein Screening aussprechen. ACP empfiehlt, dass Kliniker kein Screening mittels PSA-Test durchführen bei Männern mit mittlerem Risiko unter 50 Jahren, Männern über 69 Jahren oder Männern mit einer Lebenserwartung von weniger als 10-15 Jahren.
Basch, E., Oliver, T.K., Vickers, A., Thompson, I., Kantoff, P., Parnes, H., Loblaw, D.A., Roth, B., Williams, J.,Nam, R.K. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol, 2012; 30 (24): 3020-3025 [4]	USA	Bei Männern mit einer Lebenserwartung <10 Jahren, wird ein Screening mittels PSA-Test nicht empfohlen, da Schäden einen möglichen Nutzen überwiegen (Evidence based: strong; Strength of Evidence: moderate) Bei Männern mit einer Lebenserwartung >10 Jahren wird empfohlen, dass Ärzte mit den Patienten diskutieren, ob ein Screening mittels PSA-Test für sie geeignet ist. Ein PSA-Test kann Leben retten, ist aber mit Schäden verbunden inklusive Komplikationen auf Grund

		unnötiger Biopsien, Operationen oder Strahlen-Behandlungen (Evidence based: strong; Strength of Evidence for benefit: moderate, Strength of Evidence for harm: strong) Es wird empfohlen, dass schriftliche Informationen in einfacher Sprache Klinikern und Patienten zur Verfügung gestellt werden, um die Diskussion über Vor- und Nachteile, die mit dem PSA-Test verbunden sind, vor der routinemäßigen Durchführung eines PSA-Test zu erleichtern. (Informal consensus: strong; Strength of evidence. Indeterminate)

9 Fazit

Beim vorliegenden Evidenzbericht handelt es sich um die zweite Aktualisierung des PSA-Tests zur Früherkennung von Prostata-Krebs. Bei der Erstbewertung aus dem Jahr 2012 sowie der Aktualisierung aus 2013 wurde insgesamt eine „tendenziell negative“ Bewertung abgeleitet. Berücksichtigt wurden hier die Ergebnisse von 5 RCTs (ERSPC-Studie, PLCO-Studie, Norrköping-Studie, Quebec-Studie sowie Stockholm-Studie). Die metaanalytischen Auswertungen ergaben insgesamt für den primären Endpunkt der prostata-spezifischen Mortalität keine Vorteile für das Screening mittels eines PSA-Tests. Eine der größten eingeschlossenen Studien, die ERSPC-Studie, ergab für die Kernaltersgruppe zwischen 55 und 69 Jahren einen statistisch signifikanten Vorteil für die Männer der Screening-Gruppe. Dies führte insgesamt dazu, dass Hinweise auf einen Nutzen abgeleitet wurden. Auf der anderen Seite ergaben die Studien Belege für unerwünschte Ereignisse auf Grund falsch-positiver Befunde, Anschlussdiagnostik und möglicher Nebenwirkungen durch induzierten Behandlungen.

Im Wesentlichen wurden seit der letzten Aktualisierung lediglich die 13-Jahres Ergebnisse der ERSPC-Studie veröffentlicht. Darüber hinaus stehen weiterhin die Ergebnisse der übrigen vier oben genannten RCTs (PLCO, Norrköping, Stockholm, Quebec)) zur Verfügung. Während die europäische Studie ERSPC für den relevantesten Endpunkt der prostataspezifischen Mortalität auch nach 13 Jahren einen signifikanten Vorteil für die Männer (55-69 Jahre) der Screening-Gruppe sieht [45], zeigen die Ergebnisse der amerikanischen Studie PLCO, der Stockholm-Studie sowie der Norrköping-Studie keinen Überlebensvorteil ([3], [25], [41]). In der Quebec-Studie konnte ebenfalls ein Überlebensvorteil für die Männer der Screening-Gruppe gezeigt werden [29]. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass nicht nach dem Intention-to-screen Prinzip ausgewertet wurde. Bei den schwedischen Studien gilt zu beachten, dass sie methodische Mängel aufwiesen, in der PLCO-Studie war ein Großteil der Männer aus der Kontrollgruppe kontaminiert. Mögliche Schäden durch falsch-positive Ergebnisse sowie Schäden durch induzierte Anschlussdiagnostik und Behandlungen auf Grund des PSA-Tests sind weiterhin gut belegt.

Die identifizierten Leitlinien aus Deutschland, Australien, Kanada und den USA raten von einem generellen Screening mittels PSA-Test ab. Sollten sich Männer für einen PSA-Test entscheiden, empfehlen die Leitlinien eine ausführliche Aufklärung über Nutzen und Schaden der Untersuchung.

Aussagen zum direkten Vergleich des PSA-Tests gegen die in Deutschland erstattete digital rektale Untersuchung können auf Grund fehlender, adäquater Studien nicht getroffen werden.

Tabelle 9: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen	***Hinweise auf Nutzen***	***Belege für Nutzen***
Keine Hinweise auf Schaden			
Hinweise auf Schaden			
Belege für Schaden		***Hinweise auf einen Nutzen*** *für die Altersgruppe 55-69 Jahre bzgl. der prostataspezifischen Mortalität in einer der relevanten Studien* ***Belege für Schäden*** *durch Überdiagnosen, unerwünschte Ereignisse durch Abklärungsuntersuchungen, induzierte Behandlungen*	

Insgesamt bewerten wir die IGeL „PSA-Test zur Früherkennung von Prostata-Krebs“ im Vergleich zu keinem Screening als „tendenziell negativ“.

10 Literaturverzeichnis

[1] Agency for Healthcare Research and Quality. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis Number 63. 2008

[2] Andriole, G.L., Crawford, E.D., Grubb, R.L., Iii, Buys, S.S., Chia, D., Church, T.R., Fouad, M.N., Gelmann, E.P., Kvale, P.A., Reding, D.J., Weissfeld, J.L., Yokochi, L.A., O'brien, B., Clapp, J.D., Rathmell, J.M., Riley, T.L., Hayes, R.B., Kramer, B.S., Izmirlian, G., Miller, A.B., Pinsky, P.F., Prorok, P.C., Gohagan, J.K.,Berg, C.D. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med, 2009; 360 (13): 1310-1319

[3] Andriole, G.L., Crawford, E.D., Grubb, R.L., Iii, Buys, S.S., Chia, D., Church, T.R., Fouad, M.N., Isaacs, C., Kvale, P.A., Reding, D.J., Weissfeld, J.L., Yokochi, L.A., O'brien, B., Ragard, L.R., Clapp, J.D., Rathmell, J.M., Riley, T.L., Hsing, A.W., Izmirlian, G., Pinsky, P.F., Kramer, B.S., Miller, A.B., Gohagan, J.K.,Prorok, P.C. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. J Natl Cancer Inst, 2012; 104 (2): 125-132

[4] Basch, E., Oliver, T.K., Vickers, A., Thompson, I., Kantoff, P., Parnes, H., Loblaw, D.A., Roth, B., Williams, J.,Nam, R.K. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol, 2012; 30 (24): 3020-3025

[5] Bell, N., Connor Gorber, S., Shane, A., Joffres, M., Singh, H., Dickinson, J., Shaw, E., Dunfield, L.,Tonelli, M. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. Cmaj, 2014; 186 (16): 1225-1234

[6] Bergdahl, A.G., Aus, G., Lilja, H.,Hugosson, J. Risk of dying from prostate cancer in men randomized to screening: differences between attendees and nonattendees. Cancer, 2009; 115 (24): 5672-5679

[7] Carter, H.B., Albertsen, P.C., Barry, M.J., Etzioni, R., Freedland, S.J., Greene, K.L., Holmberg, L., Kantoff, P., Konety, B.R., Murad, M.H., Penson, D.F.,Zietman, A.L. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol, 2013; 190 (2): 419-426

[8] Chou, R., Croswell, J.M., Dana, T., Bougatsos, C., Blazina, I., Fu, R., Gleitsmann, K., Koenig, H.C., Lam, C., Maltz, A., Rugge, J.B.,Lin, K. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the u.s. Preventive services task force. Ann Intern Med, 2011; 155 (11): 762-771

[9] Ciatto, S., Gervasi, G., Frullini, P., Zendron, P.,Zappa, M. Specific features of the Italian section of the ERSPC. BJU Int, 2003; 92 Suppl 2 30-32

[10] De Koning, H.J., Auvinen, A., Sanchez, A.B., Da Silva, F.C., Ciatto, S., Denis, L., Gohagan, J., Hakama, M., Hugosson, J., Kranse, R., Nelen, V., Prorok, P.C.,Schröder, F.H. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the european randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial. Int J Cancer, 2002; 97 (2): 237-244

[11] De Vries, S.H., Postma, R., Raaijmakers, R., Roemeling, S., Otto, S., De Koning, H.J.,Schroder, F.H. Overall and disease-specific survival of patients with screen-detected prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. Eur Urol, 2007; 51 (2): 366-374

[12] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Früherkennung von Prostatakrebs - Information für Männer. 2. Auflage. letzter Zugriff: 10.01.2017.

https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Leitlinien/GLL_Prostatakrebs_Frueherkennung_WEB.pdf. 2015

[13] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 4.0. AWMF-Register-Nummer 043/022OL. 2016

[14] Deutsche Krebsgesellschaft E.V. Prostatakrebs I - Lokal begrenztes Prostatkarzinom. Ein evidenzbasierter Patientenratgeber zur S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Konsultationsfassung vom 07.09.2009. 2009

[15] Djulbegovic, M., Beyth, R.J., Neuberger, M.M., Stoffs, T.L., Vieweg, J., Djulbegovic, B.,Dahm, P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J, 2010; 341 c4543

[16] Fergenbaum, J. Harms of Prostate Specific Antigen (PSA) screening in prostate cancer. Rapid review. Health Quality Ontario; letzter Zugriff: 25.08.2016. http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/rapid-reviews/psa-screening-1505-en.pdf. 2015

[17] Hayes, J.H.,Barry, M.J. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. Jama, 2014; 311 (11): 1143-1149

[18] Hugosson, J., Carlsson, S., Aus, G., Bergdahl, S., Khatami, A., Lodding, P., Pihl, C.G., Stranne, J., Holmberg, E.,Lilja, H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol, 2010; 11 (8): 725-732

[19] Ilic, D., Neuberger, M.M., Djulbegovic, M.,Dahm, P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013; 1 CD004720

[20] Ilic, D., O'connor, D., Green, S.,Wilt, T. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006; (3): CD004720

[21] Jegu, J., Tretarre, B., Grosclaude, P., Rebillard, X., Bataille, V., Malavaud, B., Iborra, F., Salama, G., Rischmann, P.,Villers, A. [Results and participation factors to the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) with Prostate Specific Antigen: French departments of Tarn and Herault]. Prog Urol, 2009; 19 (7): 487-498

[22] Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S,Stegmaier C Krebs in Deutschland 2011/2012. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2015; 10

[23] Kilpeläinen, T.P., Tammela, T.L., Malila, N., Hakama, M., Santti, H., Maattanen, L., Stenman, U.H., Kujala, P.,Auvinen, A. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. J Natl Cancer Inst, 2013; 105 (10): 719-725

[24] Kilpelainen, T.P., Tammela, T.L., Roobol, M., Hugosson, J., Ciatto, S., Nelen, V., Moss, S., Maattanen, L.,Auvinen, A. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur J Cancer, 2011; 47 (18): 2698-2705

[25] Kjellman, A., Akre, O., Norming, U., Tornblom, M.,Gustafsson, O. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. J Urol, 2009; 181 (4): 1615-1621; discussion 1621

[26] Kwiatkowski, M., Huber, A., Stamm, B., Lehmann, K., Wernli, M., Hafeli, A.,Recker, F. Features and preliminary results of prostate cancer screening in Canton Aargau, Switzerland. BJU Int, 2003; 92 Suppl 2 44-47

[27] Labrie, F., Candas, B., Cusan, L., Gomez, J.-L., Bélanger, A., Brousseau, G., Chrevette, E.,Lévesque, J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. Prostate, 2004; 59 (3): 311-318

[28] Labrie, F., Candas, B., Dupont, A., Cusan, L., Gomez, J.L., Suburu, R.E., Diamond, P., Levesque, J.,Belanger, A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomised sontrolled trial (see comments). Prostate, 1999; 38 (2): 83-91

[29] Labrie, F., Cusan, L., Gomez, J.A., Levesque, J.,Candas, B. Screening and treatment of localized prostate cancer decreases mortality: first analysis of the first prospective and randomized study on prostate cancer screening. Aging Male, 1999; 2 33-43

[30] Lee, Y.J., Park, J.E., Jeon, B.R., Lee, S.M., Kim, S.Y.,Lee, Y.K. Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. Ann Lab Med, 2013; 33 (4): 233-241

[31] Lin, K., Croswell, J.M., Koenig, H., Lam, C.,Maltz, A. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 12-05160-EF-1

Evidence Synthesis Number 90. 2011

[32] Luján, M., Paez, A., Berenguer, A.,Rodriguez, J.A. Mortality due to prostate cancer in the Spanish arm of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Results after a 15-year follow-up. Actas Urol Esp, 2012; 36 (7): 403-409

[33] Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2012; 157 (2): 120-134

[34] N.N. GOÄ Gebührenordnung für Ärzte. letzter Zugriff: 22.06.2016. http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm. 2016

[35] Pron, G. Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Population Screening for Prostate Cancer: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser, 2015; 15 (10):

[36] Prostate Cancer Foundation of Australia,Cancer Council Australia. PSA testing and early management of test-detected prostate cancer. Prostate Cancer Foundation of Australia, http://www.prostate.org.au/media/612113/PSA-Testing-Guidelines.pdf, letzter Zugriff: 28.09.2016. 2016

[37] Qaseem, A., Barry, M.J., Denberg, T.D., Owens, D.K.,Shekelle, P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the clinical guidelines committee of the american college of physicians. Ann Intern Med, 2013; 158 (10): 761-769

[38] Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 10.01.17. 2016

[39] Roobol, M.J., Kranse, R., Bangma, C.H., Van Leenders, A.G., Blijenberg, B.G., Van Schaik, R.H., Kirkels, W.J., Otto, S.J., Van Der Kwast, T.H., De Koning, H.J.,Schroder, F.H. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur Urol, 2013; 64 (4): 530-539

[40] Sandblom, G., Varenhorst, E., Löfman, O., Rosell, J.,Carlsson, P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomized controlled trial in Sweden. Eur Urol, 2004; 46 (6): 717-724

[41] Sandblom, G., Varenhorst, E., Rosell, J., Lofman, O.,Carlsson, P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. Br Med J, 2011; 342 d1539

[42] Schröder, F.H., Damhuis, R.A., Kirkels, W.J., De Koning, H.J., Kranse, R., Nus, H.G.,Blijenberg, B.G. European randomized study of screening for prostate cancer--the Rotterdam pilot studies. Int J Cancer, 1996; 65 (2): 145-151

[43] Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L.J., Recker, F., Berenguer, A., Maattanen, L., Bangma, C.H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., Van Der, K.T., Blijenberg, B.G., Moss, S.M., De Koning, H.J.,Auvinen, A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med, 2009; 360 (13): 1320-1328

[44] Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L.J., Recker, F., Paez, A., Maattanen, L., Bangma, C.H., Aus, G., Carlsson, S., Villers, A., Rebillard, X., Van Der Kwast, T., Kujala, P.M., Blijenberg, B.G., Stenman, U.H., Huber, A., Taari, K., Hakama, M., Moss, S.M., De Koning, H.J.,Auvinen, A. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med, 2012; 366 (11): 981-990

[45] Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Maattanen, L., Lilja, H., Denis, L.J., Recker, F., Paez, A., Bangma, C.H., Carlsson, S., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Hakama, M., Stenman, U.H., Kujala, P., Taari, K., Aus, G., Huber, A., Van Der Kwast, T.H., Van Schaik, R.H., De Koning, H.J., Moss, S.M.,Auvinen, A. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet, 2014; doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0

[46] Shoag, J.E., Mittal, S.,Hu, J.C. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. N Engl J Med, 2016; 374 (18): 1795-1796

[47] Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2014. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400147004.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 10.01.16. 2016

[48] Zhu, X., Van Leeuwen, P.J., Bul, M., Otto, S.J., De Koning, H.J., Bangma, C.H., Schroder, F.H.,Roobol, M.J. Disease-specific survival of men with prostate cancer detected during the screening interval: results of the European randomized study of screening for prostate cancer-Rotterdam after 11 years of follow-up. Eur Urol, 2011; 60 (2): 330-336

Anhang 1: Recherchestrategie PSA-Test im Vergleich zur DRU: PubMed

PubMed Recherche PSA-Test vs. Digital Rektale Untersuchung – 22.11.17

Search	Query	Items found
1	PSA[tiab]	27947
2	prostate specific antigen[tiab]	22499
3	digital rectal examination*[tiab]	3591
4	(#1) OR #2	36050
5	(#3) AND #4	2660
6	prognos*	673059
7	diagnose* OR diagnosi* OR diagnost*	3589277
8	versus[tiab] OR vs[tiab]	1012474
9	compari*[tiab] OR compare*[tiab]	3768424
10	(((#6) OR #7) OR #8) OR #9	7445267
11	(#5) AND #10	2263
12	((#11) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))) AND ("1999"[Date - Publication] : "2016"[Date - Publication])	1568
13	randomized controlled trial[pt]	422727
14	controlled clinical trial[pt]	508782
15	clinical trial[pt]	744997
16	clinical trials as topic[mesh:noexp]	177498
17	random allocation[mesh]	87978
18	random*[tiab]	874120
19	placebo[tiab]	180177
20	trial[tiab] OR trials[tiab]	773324
21	study[tiab] OR studies[tiab]	7634860
22	(((((((#13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21	8363974
23	(#12) AND #22	1084

Anhang 2: Recherchestrategie PSA-Test im Vergleich zur DRU: EMBASE

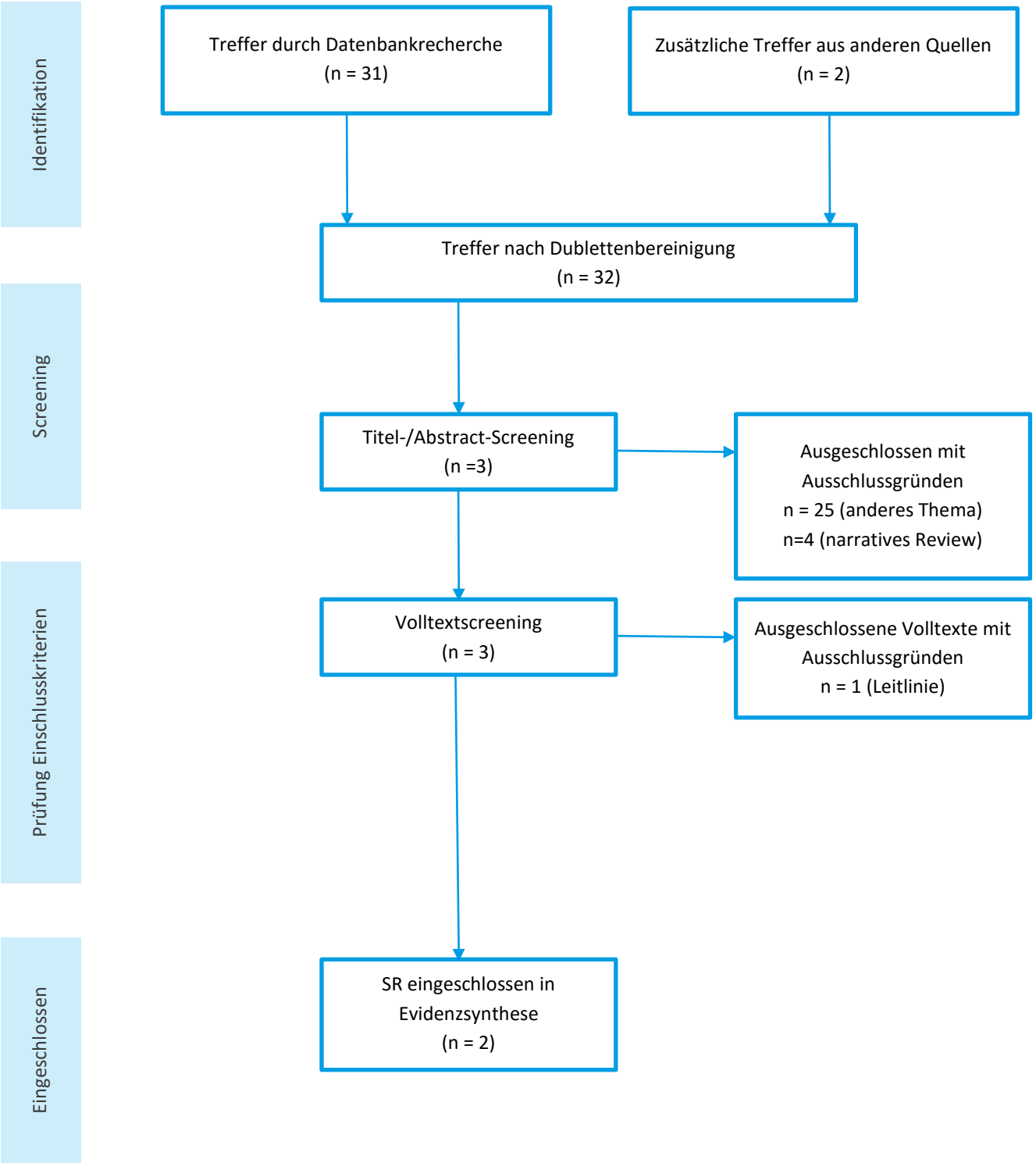
Dimdi (Embase) Recherche PSA-Test vs. Digital Rektale Untersuchung – 22.11.17

Nr.	Suchformulierung	Trefferzahl
1	Datenbankauswahl: ME95 EM95 EA08	35511917
2	PSA/(TI;AB)	73431
3	prostate specific antigen/(TI;AB)	46375
4	digital rectal examination*/(TI;AB)	7558
5	2 OR 3	89220
6	4 AND 5	5804
7	FT=prognos*	1223188
8	FT=(diagnose* ; diagnosi* ; diagnost*)	6145928
9	versus/(TI;AB);vs/(TI;AB)	2242055
10	compari*/(TI;AB);compare*/(TI;AB)	7106127
11	7 OR 8 OR 9 OR 10	13266093
12	6 AND 11	5105
13	12 AND PY=1999 to 2016 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	3913
14	13 NOT (base=embase AND su=medline)	3716
15	14 NOT DT=(conference abstract OR conference review)	3041
16	random*/(TI;AB)	1764711
17	placebo*/(TI;AB)	340941
18	CT D placebos	253954
19	double-blind*/(TI;AB)	220922
20	FT=(comparative trial* ; comparative stud*)	1673125
21	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	3460338
22	15 AND 21	756
23	check duplicates: unique in s=22	532

Medline nur zur Duplikateeliminierung mitgelaufen!

Anhang 3: Ergebnis der Erstrecherche und des Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

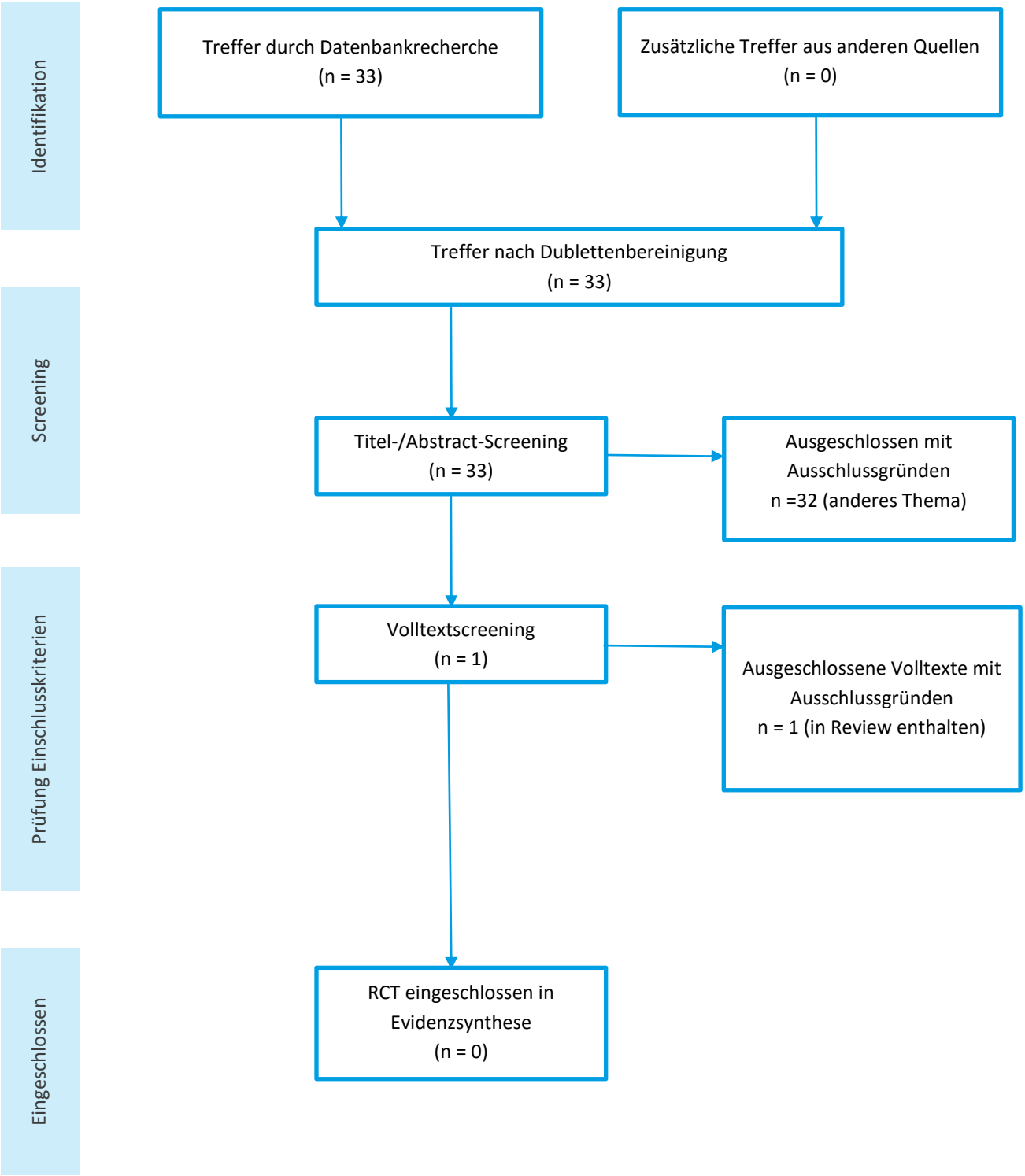
Abbildung 4: Ergebnis der Erstrecherche und des Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA (2011)



Suchbegriff: psa testing; Sprache: Englisch und Deutsch

Anhang 4: Ergebnis der Erstrecherche und des Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien

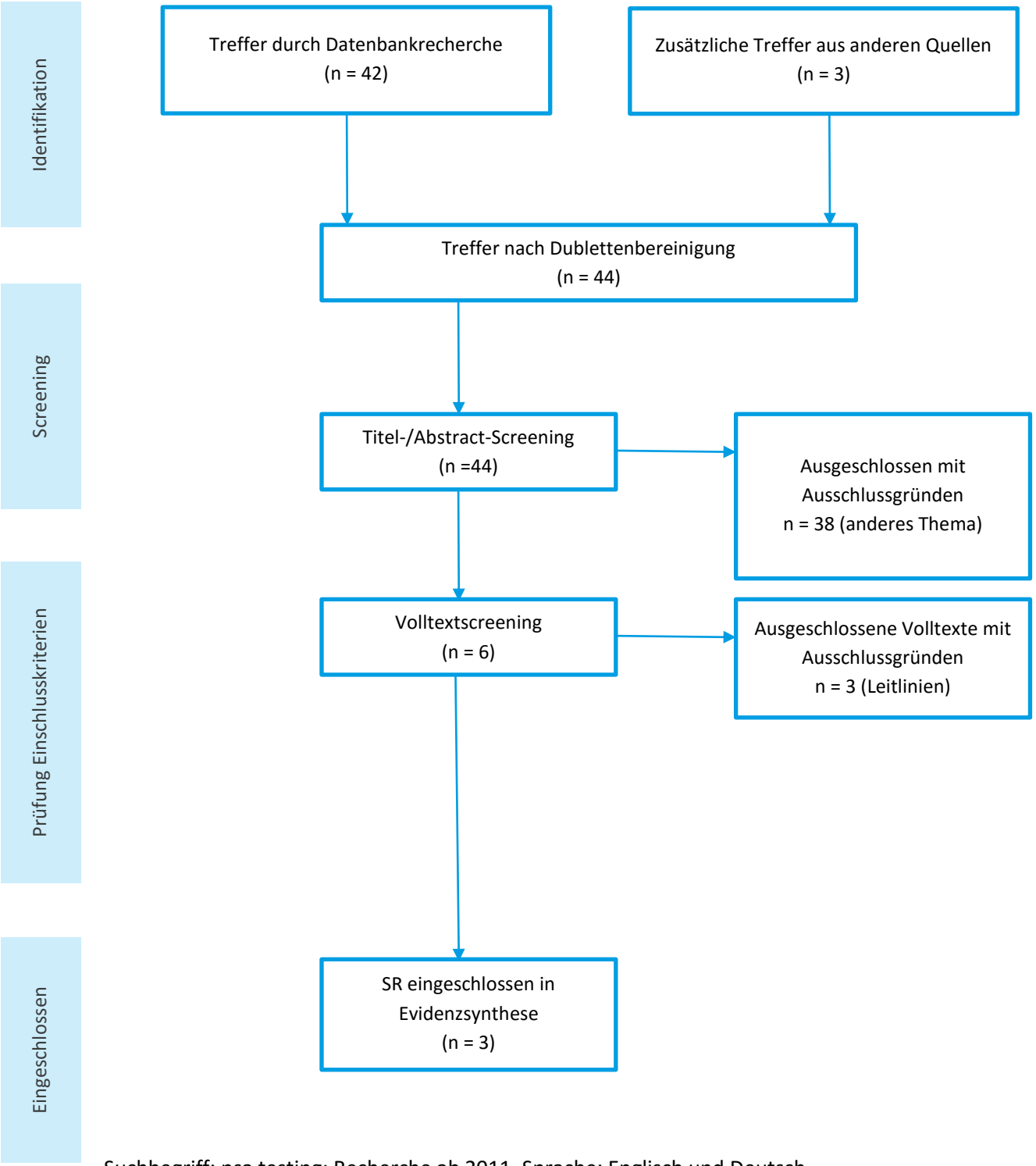
Abbildung 5: Ergebnis der Erstrecherche und des Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien (2011)



Suchbegriff: psa testing; Sprache: Englisch und Deutsch

Anhang 5: Ergebnis des ersten Aktualisierungs-Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

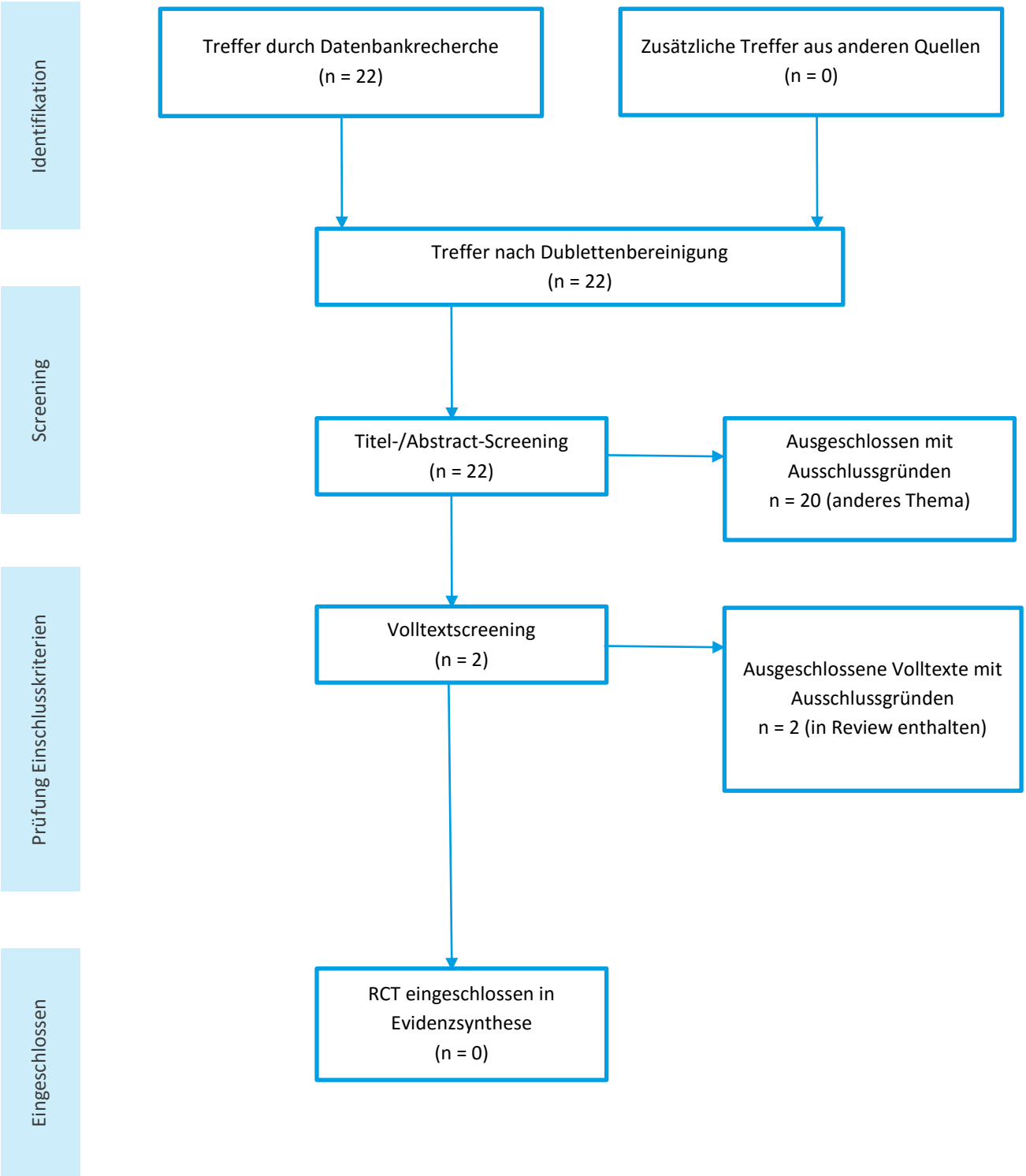
Abbildung 6: Ergebnis des Aktualisierungs-Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA (2013)



Suchbegriff: psa testing; Recherche ab 2011, Sprache: Englisch und Deutsch

Anhang 6: Ergebnis des ersten Aktualisierungs-Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien

Abbildung 7: Ergebnis des Aktualisierungs-Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien (2013)



Suchbegriff: psa testing; Recherche ab 2011, Sprache: Englisch und Deutsch