

Universität Ulm  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns  
Versorgungsforschung  
Prof. Dr. Franz Porzsolt

## **Validität wissenschaftlicher Publikationen Zu Screening-Untersuchungen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Ulm

vorgelegt von  
Fredrik Seuffer  
aus Sindelfingen  
2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Herr apl. Prof. Dr. F. Porzsolt

2. Berichterstatter: Herr apl. Prof. Dr. M. Weiß

Tag der Promotion: 22.06.2017

# Inhaltsverzeichnis:

Begriffe und Abkürzungen:.....	ii
1. Einleitung: .....	1
Fragestellung dieser Dissertation: .....	4
2. Methoden: .....	5
2.1. Studie 1: .....	8
2.2. Studie 2: .....	9
2.3. Studie 3: .....	10
2.4. Studie 4: .....	10
2.5. Studie 5: .....	11
2.6. Studie 6: .....	12
2.7. Studie 7:.....	12
2.8. Studie 8: .....	12
2.9. Studie 9: .....	13
2.10. Studie 10: .....	14
2.11. Studie 11: .....	14
2.12. Studie 12: .....	15
2.13. Studie 13: .....	16
3. Ergebnisse: .....	17
3.1. Studie 1: .....	17
3.2. Studie 2: .....	20
3.3. Studie 3: .....	23
3.4. Studie 4: .....	25
3.5. Studie 5: .....	27
3.6. Studie 6: .....	30
3.7. Studie 7: .....	32
3.8. Studie 8: .....	33
3.9. Studie 9: .....	36
3.10. Studie 10: .....	38
3.11. Studie 11: .....	40
3.12. Studie 12: .....	42
3.13. Studie 13: .....	44
3.14. Tabellarische Übersicht der Ergebnisse.....	46
4. Diskussion:.....	47
5. Zusammenfassung:.....	53
6. Literaturverzeichnis: .....	55
7. Danksagung: .....	60
8. Lebenslauf:.....	61

## **Begriffe und Abkürzungen:**

AHR	Adjusted Hazard Ratio = Angepasste Hazard Ratio
AUA	American Urologic Association = Amerikanische Urologische Gesellschaft
Cut-off	Grenzwert
CI	Confidence Interval
d.h.	das heißt
DRU	Digital - Rektale Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
Follow up	Nachbeobachtung
HR	Hazard Ratio
IRR	Incidence Rate Ratio
NNS	Number Needed to Screen = Anzahl der notwendigen Untersuchten
NNT	Number Needed to Treat = Anzahl der notwendigen Behandelten
o.g.	oben genannt
PSA	Prostata Spezifisches Antigen
RCT's	Randomized Control Trial = Randomisierte kontrollierte Studien
s. Seite	siehe Seite
TRUS	Transrektaler Ultraschall
USP	Usability of Scientific Publications = Brauchbarkeit von wissenschaftlichen Veröffentlichungen
z.B.	zum Beispiel

## 1. Einleitung:

Die sekundäre Prävention, die Früherkennung einer Erkrankung und anschließende Behandlung mit dem Ziel der Heilung, gewinnt im Gesundheitswesen zunehmend an Bedeutung [38]. Im Gegensatz dazu ist das Ziel der primären Prävention, durch gesunde Ernährung, ausreichende körperliche Aktivität, Stressvermeidung oder Vermeidung von Noxen, das Auftreten einer Erkrankung zu verhindern. Bei der tertiären Prävention ist eine bereits bestehende Erkrankung nicht mehr heilbar; es soll das Fortschreiten einer Erkrankung durch einen palliativen Eingriff verzögert oder verhindert werden [37].

Screening ist eine Früherkennungsmassnahme. Der Begriff Screening kommt aus der englischen Sprache. To screen bedeutet etwas auf den Bildschirm zu bringen, etwas der Aufmerksamkeit zuführen. Screenings sind systematische Testverfahren, medizinische Screeninguntersuchungen sind Filteruntersuchungen. Hierbei wird in einer definierten Bevölkerungs- oder Risikogruppe nach einer Erkrankung gesucht, mit dem Ziel durch eine frühzeitige Behandlung die Lebenserwartung dieser Bevölkerungs- oder Risikogruppe zu erhöhen [9].

Für den Erfolg eines Screenings sollte die Erkrankung für die Volksgesundheit von Bedeutung sein. Das bedeutet, es sollte eine häufige Erkrankung sein, welche grossen Schaden anrichtet, z.B. in Form einer verkürzten Lebenszeit oder Einschränkung der Lebensqualität. Die Erkrankung sollte gut behandelbar sein, die Prognose sollte durch eine frühzeitige Behandlung verbessert werden. Die Sensitivität und Spezifität sollten hoch sein, damit die Erkrankung in einem hohen Prozentsatz entweder nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Die Untersuchung sollte weder zeitaufwendig noch kostenintensiv sein. Sie sollte für den Untersuchten keine Belastung darstellen [31].

Die Tatsache, dass diese zahlreichen Kriterien erfüllt sein müssen, um eine wirtschaftliche Früherkennung zu gewährleisten, deutet die Schwierigkeit an, allen diesen Forderungen gerecht zu werden.

Zur Früherkennung dienen verschiedene Methoden, wie zum Beispiel labormedizinische Untersuchungen (z.B. Hämokulttest), bildgebende Verfahren (z.B. Mammographie) und endoskopische Verfahren (z.B. Koloskopie) [37].

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland. Die Zahl der Neuerkrankungen lag im Jahr 2008 bei etwa 63.400. Die Inzidenz ist seit 1999 um rund 50% gestiegen. Die Sterberate ist seit 2003 leicht rückläufig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 92% und ist nach Hodenkrebs mit 96% die zweithöchste in Deutschland. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter [18].

Unter den verschiedenen Formen des Prostatakarzinoms gibt es eine aggressiv, schnell wachsend und metastasierende Form [16]. Von dieser Form sind ca. 10% der Prostatakarzinompatienten betroffen. Die andere Form ist eine latente, die Organgrenzen nicht überschreitende, nicht metastasierende, sehr langsam wachsende Form. Hiervon sind ca. 90% der Prostatakarzinompatienten betroffen. Innerhalb dieser Formen des Prostatakarzinoms verläuft die Erkrankung individuell unterschiedlich. Das bedeutet bei dem einen Patienten kann ein aggressives Karzinom schneller fortschreiten und metastasieren. Bei dem anderen kann ein aggressives Karzinom erst viel später zu einer Metastasierung führen. Ebenso kann ein latentes Prostatakarzinom bei dem einen Patienten niemals zu Symptomen führen, bei dem anderen kann irgendwann ein dauerhafter Urinkatheter zur Ableitung nötig werden.

Da eine große Zahl an Prostatakarzinomen zeitlebens asymptomatisch bleibt und die Lebenszeit nicht verkürzt, werden diese Karzinome häufig erst post mortem diagnostiziert. Da Obduktionen extrem selten geworden sind, wird aus diesem „häufig“ ein selten. Wenn ein Prostatakarzinom in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, kann die Prognose in den meisten Fällen nicht sicher vorhergesagt werden. Aus diesen sehr unterschiedlichen und primär nicht vorhersagbaren Verlaufsmöglichkeiten beim Prostatakarzinom ergibt sich die besondere Problematik.

Entfernt man nämlich einen Tumor, welcher niemals Beschwerden verursacht hätte, wurde der Patient einem unnötigen Risiko, z.B. Inkontinenz oder Impotenz als Folge einer Operation, ausgesetzt [3].

Ferner entsteht durch eine nicht erforderliche Therapiemassnahme eine Belastung für die Gesellschaft, durch die Behandlungskosten oder z.B. durch Ausfälle aufgrund von Krankheit und Tod. Daher ist es bedeutsam, bei der Behandlung des Prostatakarzinoms risikoadaptierte Handlungsstrategien anzuwenden.

1970 wurde von Prof. Richard Ablin das prostataspezifische Antigen (PSA) entdeckt [1], ein Protein, welches nahezu ausschliesslich in der Prostata synthetisiert wird. Dieses Antigen ist zwar prostataspezifisch jedoch nicht erkrankungsspezifisch, d.h. es kann sowohl bei einem Karzinom als auch durch benigne Ursachen erhöht sein. Hierzu zählen als erstes die benigne Prostatahyperplasie (BPH). Die Prävalenz der BPH nimmt ab einem Alter von 35 Jahren mit jeden weiteren 10 Jahren um 15% zu. Bei 60-jährigen beträgt sie ca. 50% bei über 90 Jährigen ist die Prävalenz nahezu 100% [7]. Weiter zählen hierzu die Prostatitis, sowie Z.n. Ejakulation, Z.n. einer Stanzbiopsie, Z.n. einer DRU (digital rektale Untersuchung) [12] oder Z.n. mechanischer Irritation, wie z.B. Fahrradfahren [36]. Seit Beginn der 90er Jahre wird die quantitative PSA-Bestimmung vermehrt zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt.

Wenn ein PSA - Test auffällig ist, d.h. die Konzentration im Serum den Grenzwert von 4,0 ng / ml überschreitet, erfolgen weiterführende Untersuchung (z.B. Sonographie, Biopsie etc.), die ggf. eine therapeutische Maßnahme (Operation, Bestrahlung) bedingen [6].

Hierbei ist zu bedenken, dass keine invasive Diagnostik frei von Risiken ist. Bekannte schwerwiegende Komplikationen z.B. der Biopsie sind Inkontinenz, Impotenz, Hämospermie oder Sepsis. Die Nebenwirkungen einer Radiatio, Chemotherapie oder radikalen Prostatektomie sind ebenfalls gravierend, weil sie die Lebensqualität der betroffenen Männer und deren Frauen erheblich einschränken [17, 23].

Die Wissenschaftler sind sich daher bis heute nicht einig, ob ein Screening der männlichen Bevölkerung im Alter zwischen 50 und 70 Jahren auf Prostatakarzinom mehr Vor- oder mehr Nachteile mit sich bringt [8]. Dennoch wird das PSA - Screening seit über 20 Jahren angeboten und von vielen Betroffenen in Anspruch genommen [30], wenngleich es von gesetzlichen Krankenkassen nicht als Leistung anerkannt und bezahlt wird [11]. Möglicherweise ist aber die wissenschaftliche Bewertung nicht das einzige Kriterium, welches die Entscheidung der Anbieter und der Patienten dieser Gesundheitsleistung beeinflusst.

Der PSA - Test ist ein Beispiel für die Schwierigkeit der Bewertung medizinischer Verfahren. Eine unsichere wissenschaftliche Datenlage, mangelhafte Studien, sowie die eingeschränkte Fähigkeit, Studien kritisch zu bewerten, persönliche Hoffnungen von Patienten und Ärzten sowie kommerzielle Interessen beeinflussen die zu treffende Entscheidung [22].

Offensichtlich sind mit der Früherkennung des Prostatakarzinoms viele verschiedene Faktoren und Interessen miteinander verwoben, so dass angenommen werden kann, dass aktuell auch wirtschaftliche Überlegungen zu Überdiagnose und Übertherapie führen.

Mit Überdiagnose ist gemeint, dass Karzinome entdeckt werden, welche nicht behandlungsbedürftig sind. Mit Übertherapie ist die Therapie von harmlosen, asymptomatischen Karzinomen, also solcher Karzinome die niemals Beschwerden verursacht hätten, gemeint.

Ausgangspunkt der Übertherapie ist in der Regel eine entbehrliche Bestimmung des prostataspezifischen Antigens im Serum.

### **Fragestellung dieser Dissertation:**

In der vorliegenden Dissertation soll untersucht werden, ob die vorhandenen wissenschaftlichen Publikationen eindeutig einen Nutzen eines PSA-Screenings nachweisen können, der den routinemässigen Einsatz gerechtfertigt.

## 2. Methoden:

Zur Literaturrecherche wurden mittels Ovid die Datenbanken von Embase, Medline und Pubmed nach folgenden Suchbegriffen abgefragt:

Letalität / Mortality

Morbidität / Morbidity

Mortalität / Mortality

PSA

Prostata-spezifisches Antigen / Prostate Specific Antigen

Randomisierte kontrollierte Studie / Randomized Controlled Trial / RCT

Senkung / Reduzierung / Reduction

Screening.

Die Suche wurde für Artikel aus dem Zeitraum 2004 – 2014 eingeschränkt. Aus den gefundenen Literaturstellen wurden die randomisierten kontrollierten Studien herausgefiltert, da randomisierte kontrollierte Studien derzeit als Goldstandard der Evidence based medicine gelten [28].

Mit der genannten Suchstrategie wurden 13 Studien identifiziert, die danach mittels USP (Usability of Scientific Publications) - Kriterien detailliert ausgewertet wurden.

Zusätzlich wurde die deutsche S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom aus dem Jahr 2009 [15] hinsichtlich der dort zitierten randomisierten Studien untersucht, wobei sich keine weiteren Literaturstellen fanden.

Professor Richard Ablin, der Entdecker des PSA's wurde gebeten, die Vollständigkeit der Liste für diese Arbeit relevante Studien zu prüfen.

In einem zweiten Schritt, wurden die Inhalte zusammengefasst und entsprechend des Usability of Scientific Publications - Fragebogen (USP) [29] überprüft. Dabei mussten folgende Punkte analysiert werden:

1. Sind die Dimensionen (z.B. Zeitintervall, Gewichtsveränderung in kg oder Rückgang einer Schwellung) benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?

- a) Ja.
- b) Nein.

2. Wurde das ideale Studiendesign gewählt? (Kann die Fragestellung mit dem Design beantwortet werden)

- a) Ja.
- b) Nein. Falls nicht, bitte beschreiben.

3. Sind die Risiken in den verglichenen Studienpopulationen ähnlich?

- a) Ja.
- b) Nein. Falls nicht, weshalb nicht?

4. War die Allokation der Studienteilnehmer zu den Studiengruppen bis zum Ende der Studie inklusive Auswertung geheim?

- a) Ja.
- b) Nein.
- c) Unklar.

5. Wurden Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?

- a) Mit definierten Risiken.
- b) Mit Symptomen.
- c) Mit definierten Risiken und Symptomen.

6. War die Nachbeobachtung lange genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?

- a) Ja.
- b) Nein. Falls nicht, weshalb nicht?

7. Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?

- a) Ja.
- b) Nein. Falls nicht, weshalb?

8. Ist die angewandte Statistik angemessen?

- a) Ja.
- b) Nein.
- c) Unklar.

9. Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?

- a) Ja.
- b) Nein.
- c) Unklar.

10. Halten Sie, nach subjektiver Einschätzung, die Aussagen der Studie für valide?

- a) Ja.
- b) Teilweise.
- c) Nein.

11. Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?

- a) Ja.
- b) Teilweise.
- c) Nein.

Im 3. Schritt wurde ein Analyse der einzelnen Studien durchgeführt und die Ergebnisse grafisch dargestellt.

Dabei bedeutet die Darstellung in grün, dass die Kriterien erfüllt wurden, in gelb, dass die Kriterien zwar nicht erfüllt wurden, der Ansatz aber trotzdem nicht falsch ist und in rot, dass das Kriterium völlig unzureichend erfüllt wurde. Mit der farblichen Darstellung ist es möglich, sich einen guten Überblick über die Qualität der Studie zu verschaffen.

Zur detaillierten Auswertung kamen folgende Studien:

## **2.1. Studie 1:**

Hugosson J: **Mortality results from the Gothenburg randomised population-based prostate-cancer screening trial** [19]

Diese Studie ist ein Teil der grossen europäischen European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) - Studie, an der 7 europäische Länder teilgenommen haben mit einer Gesamtteilnehmerzahl von 182.000. Hieraus wurde ein Kollektiv von 20.000 Männer im Alter von 50 bis 64 Jahren untersucht. Die Randomisation erfolgte in je 10.000 Teilnehmer für die Studiengruppe und die Kontrollgruppe.

Die Studie war prospektiv angelegt, begann 1994 und wurde 2008 vorzeitig beendet. Die geplante Dauer der Studie war aber 15 Jahre. Alle Studienteilnehmer wurden im Abstand von zwei Jahren zum Screening mittels PSA-Test eingeladen.

Männern, die einen erhöhten PSA-Wert über 4,0 ng / ml im Serum vorwiesen, wurde zusätzlich eine digital-rektale Untersuchung, ein transurethraler Ultraschall und eine Biopsie angeboten. Der Endpunkt der Studie war die prostatakarzinomspezifische Mortalität. Parallel wurde die Teilnahmerate am PSA – Screening untersucht, da beobachtet werden konnte, wie viele der eingeladenen Männer beim Screening erschienen.

Der PSA-Grenzwert im Serum wurde während des Studienverlaufs mehrfach geändert, ausgehend von 4,0 ng / ml auf 3,0 ng / ml über 2,9 ng / ml zu 2,5 ng / ml, ohne dass in der Publikation die Veränderungen erklärt wurden.

Die Studie zeigte als Ergebnis, dass 76% der eingeladenen Teilnehmer zum Screening erschienen und eine Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms beobachtet werden konnte: 11,4% vs 7,2%.

Die Kontamination der Kontrollgruppe (Anteil der Personen, die sich ausserhalb der Studie screenen liessen) konnte nur geschätzt werden, weil diese Parameter aus der Kontrollgruppe nicht untersucht wurden.

Nach Schätzung der Autoren wäre das Verhältnis von notwendigen Screeninguntersuchungen 293 gescreente Personen mit 12 Therapien gewesen, um einen Sterbefall durch Prostatakarzinom zu verhindern.

## **2.2. Studie 2:**

**Bul M: Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3,0 ng / ml who are participating in ERSPC Rotterdam [10]**

Die vorliegende Studie ist ebenfalls Teil der ERSPC-Studie. In dieser Untergruppe war ein Grenzwert  $\geq 3,0$  ng / ml im Serum als die Indikation für eine Prostatabiopsie festgelegt worden. Von November 1993 – Dezember 1999 wurden 42.376 Männer im Alter zwischen 55 und 74 Jahren aus einem Populationsregister der Region Rotterdam identifiziert und in einen Interventionsarm und einen Kontrollarm randomisiert.

19.950 Männer wurden insgesamt gescreent. Von den 15.837 Männern mit einem initialen PSA  $< 3,0$  ng / ml im Serum wurden 15.758 Männer in die Studie eingeschlossen. Das Screening-Intervall betrug vier Jahre. Insgesamt wurden 3.400 Biopsien vorgenommen. Es wurden die Inzidenz, die Aggressivität und die krankheitsspezifische Letalität des Prostatakarzinoms untersucht.

Die Autoren folgern, dass das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, in der untersuchten Gruppe von Männern, die einen PSA-Wert unter 3,0 ng / ml um so höher ist, je höher der initiale PSA-Wert war.

### **2.3. Studie 3:**

Schröder FH: **Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European Study** [33]

Das Hauptergebnis der ERSPC-Studie sollte der Nachweis sein, dass die Sterblichkeit am Prostatakarzinom durch Screening verringert wird. Insgesamt wurden 182.000 Männer im Alter von 50 bis 74 aus Populationsregistern aus sieben europäischen Staaten eingeschlossen. Die Hauptaltersgruppe bestand aus 162.243 Männern zwischen 55 und 69 Jahren. Die Studie begann 1991 in Belgien und Schweden, in den Niederlanden 1993, in Finnland 1996, in Italien und Spanien 1996 und in der Schweiz 1998 und wurde am 31.12.2006 beendet.

Die Ergebnisse zeigten, dass in der Screening-Gruppe 82% der Einladung mindestens einmal folgten. Die kumulative Inzidenz des Prostatakarzinoms betrug in der Screeninggruppe 8,2% und in der Kontrollgruppe 4,8%.

Die Schlussfolgerung lautete, dass das Screening mittels PSA-Wert-Bestimmung im Serum die krankheitsspezifische Mortalität um 20% senkt.

### **2.4. Studie 4:**

Andriole GL: **Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial** [4]

Die PLCO-Studie ist ebenfalls eine randomisierte kontrollierte Multicenter Studie, in der der Effekt des Screenings bei Prostata-, Lungen-, Kolorektal- und Ovarialkarzinom untersucht wird. Die Studie begann im November 1993 und wurde im Juni 2001 abgeschlossen. Es wurden 152.942 Männer und Frauen aus 10 Zentren eingeschlossen. Hieraus wurden 38.350 Männer randomisiert. In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse des PSA-Wertes und der digital-rektalen Untersuchung beschrieben. Bei PSA-Wert < 4,0 ng / ml und auffälliger digitaler rektaler Untersuchung wurden weitere diagnostische Schritte durchgeführt.

Die PLCO-Studie untersucht den Einfluss des PSA-Wert- und das DRU-basierte-Screening auf das Überleben bei Prostatakarzinom. Die Frage nach einer Reduktion der krankheitsspezifischen Letalität konnte zum Zeitpunkt der Publikation der Studie noch nicht beantwortet werden.

## **2.5. Studie 5:**

Lane JA: **Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: The CAP and ProtecT studies** [25]

Die Vergleichsgruppe der ProtecT (CAP) Studie ist eine randomisierte Kontrollstudie, welche die Effektivität des PSA-Screenings mit klinischen Standard Untersuchungen vergleicht.

Es wurden 450.000 Männern in über 550 Zentren (Hausärzte, MVZ) zwischen 2002 und 2008 in die Studie eingeschlossen. Diese wurden je zur Hälfte in einen Studienarm und einen Kontrollarm aufgeteilt. Von 225.000 zum Screening eingeladenen Männern erschienen 111.000. 114.000 Randomisierte Teilnehmer erschienen nicht zum Screening. Von der Untergruppe mit 10.000 Männern, welche ein erhöhten PSA-Wert  $> 3,0$  ng / ml im Serum vorwiesen, hatten 3.000 Männer ein Prostatakarzinom, aus dieser Gruppe wurden 1.500 randomisiert.

Die Studie ergänzt die ERSPC-Studie. Außerdem bringt die ProtecT Studie Ergebnisse über drei große Therapiemöglichkeiten: watch and wait, Bestrahlung und radikale Prostatektomie.

Endgültige Ergebnisse werden erst Ende 2016 erwartet.

## 2.6. Studie 6:

Schröder FH: **Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up** [34]

Diese Studie ist ein Update der ERSPC-Studie. Nach einer mittleren Follow-Up-Zeit konnte eine Reduktion des Sterberisikos am Prostatakarzinom in der Screening-Gruppe um 21% nach Korrektur der Non-Compliance festgestellt werden. Die Nachuntersuchung kam zu dem Ergebnis, dass 1.055 Männer zum Screening eingeladen werden müssen, um einen Toten durch Prostatakarzinom zu verhindern. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität.

## 2.7. Studie 7:

Crawford ED: **Comorbidity and mortality results from a randomized prostate screening trial** [13]

Diese Studie untersucht die Nebenerkrankungen der Prostatakarzinomscreening-Teilnehmer. Die Teilnehmer der Studie sind die Teilnehmer der PLCO-Studie, siehe oben.

Nach 10 Jahren Beobachtungszeit verstarben 9.565 Männer, davon 164 am Prostatakarzinom. Bei Männern mit keiner, bzw. wenig Nebenerkrankungen war die Senkung der prostatakarzinomspezifischen Letalität durch das Screening bedingt. Bei Männern mit mehreren bzw. schwereren Nebenerkrankungen war der Unterschied in der krankheitsspezifischen Letalität nicht signifikant. Die Autoren schliessen daraus, dass das Screening bei gesunden Männern einen Benefit hat.

## 2.8. Studie 8:

Sandblom G: **Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up** [32]

In dieser randomisierten kontrollierten Studie sollte untersucht werden, ob ein Screening mittels PSA-Wert Bestimmung die prostatakarzinomspezifische Letalität senken kann. Eingeschlossen wurden alle Männer im Alter zwischen 50 und 69 Jahren aus Norrköping, Schweden. 9.026 Männer wurden aus einem Bevölkerungsregister identifiziert. 1.494 Männer wurden der Screening-Gruppe zugeteilt. Diese wurden alle drei Jahre zum Screening eingeladen. Bei den ersten beiden Terminen wurden die Teilnehmer nur digital-rektal untersucht. Ab 1993 wurde die DRU mit dem PSA-Test kombiniert. 4,0 ng / ml war der Grenzwert, welcher weitere Untersuchungen nach sich zog. Anfangs nahmen 78% der eingeladenen Männer die Untersuchung wahr, bei der letzten Runde waren es 74%. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms betrug 5,7% in der Screening-Gruppe und 3,9% in der Kontrollgruppe.

Nach 20 Jahren Follow-Up gab es keinen signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit durch Prostatakarzinom.

## **2.9. Studie 9:**

**Labrie F: Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec Prospective randomized controlled trial [24]**

1988 wurden in Quebec 46.486 Männer im Alter zwischen 45 und 80 Jahren registriert und in eine Screening- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Bei der ersten Untersuchung wurde der PSA-Wert noch mit einer digital-rektalen Untersuchung kombiniert, bei den folgenden Terminen wurde nur noch der PSA-Test angewandt. Als Grenzwert, ab welchem weitere Diagnostik folgt, wurde 3,0 ng / ml PSA im Serum eingesetzt.

Nach 11 Jahren verstarben 74 der 14.231 Männer der Kontrollgruppe an einem Prostatakarzinom. In der Screening-Gruppe waren es 10 Tote von 7.348 Teilnehmern. Ein Cox proportional hazards Modell für das Todesalter bei Prostatakarzinom zeigte eine Reduktion der krankheitsspezifischen Letalität um 62%.

## **2.10. Studie 10:**

**Lilja H: Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50 [26]**

Bei dieser Studie handelt es sich um ein um sieben Jahre erweitertes Follow-Up einer Studie aus Malmö, Schweden. Zwischen 1974 und 1986 wurde Serum von 21.277 Männern, im Alter von 33 bis 50 Jahren entnommen und archiviert. 2006 wurde bei 1.406 von den 21.277 Männern ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Bei 1.312 von 1.406 dieser Männer wurde der PSA-Wert im Serum untersucht.

Nach einem Follow-Up von 23 Jahren zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen erhöhtem Baseline-PSA-Wert im Serum in jungen Jahren und einem fortgeschrittenem Karzinom in höherem Alter.

Eine einzelne Messung des PSA-Wertes im Serum, vor dem Alter von 50 Jahren, sagt eine fortgeschrittene Erkrankung bis zu 30 Jahren später voraus. Damit könnte man die gescreenten Männer in eine Niedrig- und Hochrisiko-Gruppe aufteilen. Man könnte dann die Niedrigrisiko-Gruppe seltener einer PSA-Wert-Bestimmung unterziehen und bei der Hochrisiko-Gruppe eine häufigere Bestimmung des PSA-Wertes durchführen. Damit könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis beim Screening verbessert werden.

## **2.11. Studie 11:**

**Andriole GL: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial [5]**

Die Publikation beschreibt die erste Auswertung der PLCO-Studie über PSA-Screening (vgl. auch Studie 4). Die PLCO-Studie untersucht den Wert eines Screenings bei Prostata-, Lungen-, kolorektalem und Ovarialkarzinom. Von 1993 bis 2001 wurden 76.693 Männer aus 10 verschiedenen U.S. Studienzentren randomisiert. Bei 38.343 Männern davon wurde jährlich über 6 Jahre lang ein

PSA-Test, sowie 4 Jahre lang eine DRU (Digital Rektale Untersuchung) durchgeführt. Die Kontrollgruppe bestand aus 38.350 Männern.

In der Screeninggruppe lag die Teilnahmerate am Screening bei 85% für den PSA-Test und bei 86% für die digital-rektale-Untersuchung. In der Kontrollgruppe stieg die Teilnahmerate am PSA-Test von 40% auf 52%, bei der DRU von 41% auf 46%. Nach 7 Jahren Follow-Up betrug die Inzidenz des Prostatakarzinoms in der Screeninggruppe bei 116 pro 10.000 Personenjahren und in der Kontrollgruppe bei 95 pro 10.000 Personenjahren. Die Todesrate in der Screeninggruppe lag bei 2,0 Toten pro 10.000 Personenjahren und in der Kontrollgruppe bei 1,7 pro 10.000 Personenjahren.

Die Ergebnisse waren nach 10 Jahren zu 67% vollständig. Nach 7-10 Jahren Follow-Up gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bei der Letalität am Prostatakarzinom.

## **2.12. Studie 12:**

**Kjellman A: 15-year follow up of a population based prostate cancer screening Study [21]**

Diese randomisierte Kontrollstudie wurde 1988 in Stockholm, Schweden begonnen und dauerte 15 Jahre. 27.204 Männer wurden aus einem Bevölkerungsregister identifiziert, nach Ausschluss von Männern mit bereits diagnostiziertem Prostatakarzinom verblieben 26.602. Von diesen wurden 2.400 randomisiert gewählt und zum Screening eingeladen. 74% folgten der Einladung (1.782 Männer). Die verbleibenden 24.202 Männer dienten als Kontrollgruppe. Das Screening bestand aus DRU (Digital Rektale Untersuchung), TRUS (Trans Rektaler Ultraschall) und PSA-Wertbestimmung im Serum. Bei einem PSA-Wert > 7 ng / ml im Serum wurde ein TRUS (Trans Rektaler Ultraschall) und bei einem PSA-Wert > 10 ng / ml im Serum wurde eine Quadrantenbiopsie durchgeführt.

Das Ergebnis der Studie war, dass keine signifikante Senkung der prostatakarzinomspezifischen Letalität festgestellt werden konnte. Als Nebeneffekt

wurde aber eine verminderte Gesamtmortalität durch andere Ursachen bei der Screening-Gruppe festgestellt.

### **2.13. Studie 13:**

**Stattin P: Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence [35]**

Die retrospektive Kohortenstudie untersucht den Zusammenhang zwischen der Inzidenz des Prostatakarzinoms, der Häufigkeit der PSA-Testung und der prostatakarzinomspezifischen Letalität. Der Krankheitsverlauf von Männern zwischen 50 und 74 Jahren wurde in acht schwedischen Gebieten mittels des nationalen Krebsregisters sowie des Todesursachenregisters retrospektiv analysiert. Zwischen 1980 und 2009 wurde in Schweden bei 197.014 Männern ein Prostatakarzinom diagnostiziert.

Untersucht wurden 4.528.134 Personenjahre; dabei gab es 1.577 Tote durch Prostatakarzinom, sowie 1.210 zusätzliche Sterbefälle bei Prostatakarzinompatienten in Bezirken mit einer hohen Inzidenz des Prostatakarzinoms. In Gebieten mit niedriger Inzidenz des Prostatakarzinoms wurden 2.471.373 Personenjahre untersucht. Hier gab es 985 Tote durch Prostatakarzinom und 878 zusätzliche Sterbefälle bei Prostatakarzinompatienten.

Die Folgerung daraus war, dass es in Gebieten mit hoher Inzidenz zu geringeren Sterberaten kam, wenn ein intensiveres Screening durchgeführt wurde.

### 3. Ergebnisse:

Für die ausgewählten Studien ergaben sich nach der Analyse mit Hilfe des USP-Fragebogens folgende Ergebnisse:

#### 3.1. Studie 1:

Hugosson J: **Mortality results from the Gothenburg randomised population-based prostate-cancer screening trial** [19]

In dieser Studie wurden die Dimensionen, in welchen die Studienziele gemessen werden sollten benannt, nämlich Lebensjahre und Todesursachen. Es war nicht klar, ob das ideale Studiendesign gewählt wurde, da nur eine Stichprobe und nicht der gesamte Jahrgang untersucht wurde.

Die Risiken der Studienpopulation waren gleich, es wurden Männer der Altersgruppe 50-64 Jahre untersucht. Das Alter stellt beim Prostatakarzinom das Hauptrisiko dar [18].

Die Allokation zu den Studiengruppen erfolgte geheim. Mittels Computer wurden 20.000 Männer randomisiert. Damit wurden Personen mit definierten Risiken untersucht.

78% der Teilnehmer wurden 14 Jahre lang beobachtet, womit die Nachbeobachtungsdauer nahezu ausreichend ist (15 Jahre). Lediglich 96/20.000 Männer wurden ausgeschlossen, da bei ihnen bereits ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde.

Die Statistik war angemessen. Jedoch war unklar, ob Interessenskonflikte ausgeschlossen werden konnten. (Einige der Autoren erhalten finanzielle Unterstützung von Pharmafirmen, welche PSA-Assay-Kits herstellen)

In der Studie wurden unterschiedliche Schlussfolgerungen gezogen. In der Zusammenfassung wurde von einer Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Letalität durch PSA-Screening um fast die Hälfte innerhalb von 14 Jahren berichtet. Im letzten Abschnitt der Studie war die Formulierung eher zurückhaltend. Hier wurde von einer „relevanten Senkung der Sterblichkeit am Prostatakarzinom durch PSA-Screening“ berichtet. Das PSA-Screening sei mit einem unbekannt ausgeprägten Lead-time-Bias und folglich mit dem Risiko einer Überdiagnose assoziiert. Lead-time-Bias bedeutet die Vorlaufzeit-Verlängerung, d.h. die Diagnose wird lediglich früher gestellt, der Sterbezeitpunkt bleibt unverändert. Damit ist nur scheinbare Lebenszeit gewonnen. Die Validität der Studie blieb somit unklar.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Aussagen, konnte nicht bewiesen werden, ob der Effekt der Studie klinisch relevant ist.

**Tabelle 1: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden?	Ja. (Lebensjahre und Todesursachen)
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Unklar, weil nur eine Stichprobe und nicht die gesamten Jahrgänge untersucht wurden.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja.
4	War die Allokation zu den Studiengruppen geheim?	Ja. Computer Allokation von 20.000 Männern.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Mit Risiken.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Ja. 78% der Teilnehmer wurden 14 Jahre lang beobachtet.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Ja.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein, Es erfolgte eine Offenlegung der Interessenskonflikte.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Unklar, da unterschiedliche Schlussfolgerungen in unterschiedlichen Abschnitten gemacht werden.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Unklar, aufgrund unterschiedlicher Aussagen.

### 3.2. Studie 2:

**Bul M: Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3,0 ng / ml who are participating in ERSPC Rotterdam [10]**

In dieser Studie wurde die Korrelation zwischen PSA-Wert und der krankheitsspezifischen Letalität untersucht, damit wurde die Dimension, in welcher die Studienziele gemessen werden sollten eindeutig benannt. Hierzu wurde nicht das ideale Studiendesign gewählt, da die Kriterien für eine Prostatabiopsie im Verlauf der Studie verändert wurden. Initial wurde eine auffällige DRU (Digital Rektale Untersuchung) und ein PSA Grenzwert von  $> 4,0$  ng / ml und im Verlauf dann ein PSA Grenzwert von  $> 3,0$  ng / ml ohne DRU als Indikation zur Biopsie verwendet.

Es wurden mehrere Nebenstudien durchgeführt. Hierbei wurde nicht angegeben, wie viele Probanden dort einbezogen wurden. Die Indikation zur Biopsie war auch hier unterschiedlich. Einerseits wurde die Verdoppelung des PSA-Wertes als Kriterium, andererseits wurde der Prostatakarzinom Antigen 3 Score  $\geq 10$  als Indikation zur Biopsie verwendet. Eine Randomisation von Subgruppen fand nicht statt.

Zu den Todesursachen, der an einem Prostatakarzinom verstorbenen Männer, wurde angegeben, dass eine unabhängige Kommission die Todesursache beurteilt hat. Der Leser erfährt nicht, nach welchen Kriterien. Ob das durch eine Obduktion gesichert wurde oder ob alleine die Diagnose Prostatakarzinom in der Anamnese zur Angabe der Todesursache ausreichend war. Das Prostatakarzinom tritt vorwiegend in höherem Alter auf, in welchem die Patienten aus anderen Ursachen sterben können, als am Prostatakarzinom. Ob die Risiken der Studiengruppen ähnlich waren blieb unklar. Ebenso ob die Allokation zu den

Studiengruppen geheim gehalten wurde oder ob Personen mit definierten Risiken oder Symptomen untersucht wurden. Hierzu wurden keine Angaben gemacht.

Eine Nachbeobachtungsdauer von 11 Jahren ist zur Beurteilung einer Effizienz des Screenings auf Prostatakarzinom zu kurz. Die gesamt-5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 100%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 99% und die 15-Jahres-Überlebensrate immer noch bei ca. 94% [20]. Aus diesem Grund war nach 11 Jahren Nachbeobachtungsdauer nicht beurteilbar, ob ein Screening erfolgreich war oder nicht.

Von 21.210 Männern, welche zur Screeninggruppe randomisiert wurden, wurden 19.950 in der ersten Runde gescreent. In der vierten Screeningrunde waren es nur noch 1.222. Wieviele Teilnehmer in den Nebenstudien teilnahmen, wurde nicht angegeben. Die angewandte Statistik wies keine Mängel auf.

Ob Interessenskonflikte ausgeschlossen wurden, blieb auch in dieser Studie unklar. Einerseits wurden finanzielle Interessen ausgeschlossen, andererseits wurde die Studie von Beckman-Coulter Hybritech Inc. finanziell unterstützt. Diese Pharmafirma stellt PSA-spezifische Assays her.

Die Aussage der Studie ist nicht valide, da das Studienprotokoll unübersichtlich dargestellt wurde. Es ging aus der Beschreibung nicht hervor, welche Bedeutung die Nebenstudien hatten und in welchem Mass die Ergebnisse hieraus in die Gesamtauswertung mit einfließen. Ebenso wurde nicht beschrieben, warum die Teilnehmerzahl an den Screeningrunden von initial 19.950 bis auf 1.222 in der vierten Runde abnahm. Der Effekt der Studie blieb daher klinisch irrelevant.

**Tabelle 2: Usability of Scientific-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden?	Ja. Es wurde die Korrelation zwischen prostataspezifischem Antigen-Wert und der krankheitsspezifischen Letalität gemessen.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Nein, da variable Kriterien für die Biopsie verwendet wurden. Es wurden Nebenstudien durchgeführt mit unterschiedlichen Kriterien für eine Biopsie. Keine Randomisation der Subgruppen,
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Unklar, aufgrund fehlender Daten.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Unklar, Daten fehlen.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Unklar.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Nein, (11Jahre).
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Unklar.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Unklar.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Einerseits wurden finanzielle Interessen ausgeschlossen, andererseits wurde die Studie von Beckman-Coulter, Hybritech Inc. unterstützt, die die Prostataspezifischen Antigen-Assays herstellen.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein.

### 3.3. Studie 3:

Schröder FH: **Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European Study** [33]

In dieser Studie wurden den Teilnehmern durchschnittlich alle 4 Jahre ein Screening auf Prostatakarzinom mittels PSA-Test angeboten. Der Endpunkt war die Todesrate vom Prostatakarzinom. Damit wurde die Dimension des Studienzieles eindeutig benannt.

Es handelt sich dabei um eine Multicenterstudie, bei welcher jedoch in den unterschiedlichen Studienzentren unterschiedliche Studienbedingungen herrschten. Zum Beispiel wurde in den meisten Zentren ein Grenzwert von 3,0 ng / ml zur Biopsie verwendet. In Finnland war der Grenzwert jedoch 4,0 ng / ml. In Italien wurde auch 4,0 ng / ml als Grenzwert zur Biopsie angegeben. Zusätzlich wurden Männer mit einem PSA-Wert zwischen 2,5 ng / ml und 3,9 ng / ml mittels DRU (Digital rektale Untersuchung) und TRUS (Transrektaler Ultraschall) untersucht. Damit konnten die Ergebnisse nicht verzerrungsfrei miteinander verglichen werden und das ideale Studiendesign wurde verfehlt.

Untersucht wurden Männer im Alter zwischen 50 und 74 Jahren, wodurch die Risiken der Studienpopulation ähnlich waren. Die Altersgrenzen innerhalb dieses Intervalls differierten jedoch unter den Studienzentren. Damit war ein Vergleich der Kollektive nicht eindeutig möglich.

Ob die Allokation zu den Studiengruppen geheim erfolgte oder nicht, war unklar, da eine Beschreibung hierzu fehlte. Untersucht wurden Personen mit definierten Risiken, d.h. Männer im Alter von 50 bis 74 Jahren. Damit wurde die Voraussetzung für eine Screeningstudie erfüllt.

Die Nachbeobachtung war im Gesamtdurchschnitt nicht lange genug, siehe Tabelle. Es wurden auch nicht alle Teilnehmer der Studie in die Analyse miteinbezogen. Die Ergebnisse aus Frankreich und Portugal wurden ausgeschlossen, da die Untersucher in Portugal nicht die erforderlichen Daten liefern konnten und in Frankreich die Nachbeobachtungsdauer zu kurz war, da

Frankreich erst ab 2001 an der Studie teilnahm. Die angewandte Statistik war angemessen.

Interessenskonflikte konnten nicht eindeutig ausgeschlossen werden, da einige der Autoren Honorare von Pharmafirmen erhalten, welche PSA-Assay-Kits herstellen.

Die Studie ist nicht valide, da unterschiedliche Studienbedingungen herrschten und die Nachbeobachtungsdauer zu kurz war.

Der Effekt der Studie ist auch nicht relevant, da nicht gezeigt werden konnte, dass die Gesamtmortalität gesenkt wird.

**Tabelle 3: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Ja. Der Effekt des Screenings mittels Prostataspezifischen Antigen Tests auf die Mortalität des Prostatakarzinoms durchschnittlich alle 4 Jahre.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Nein. Randomisierte Multicenter Studie, welche in den unterschiedlichen Studienzentren unterschiedliche Studienbedingungen hatten.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja. Männer im Alter zwischen 50 und 74 Jahren, jedoch mit unterschiedlichen Altersgruppen innerhalb dieser Grenzen von Land zu Land verschieden.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Unklar. Nicht beschrieben.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Risiken.

Fortsetzung

Tabelle 3

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Nein. Bei 2/7 Ländern dauerte sie 12 Jahre, bei 1/7 7 Jahre, bei 1/7 5 Jahre bei 1/7 4 Jahre und bei 2/7 dauerte sie 3 Jahre.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Nein. Ergebnisse aus Frankreich und Portugal ausgeschlossen.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein. Einige der Autoren erhielten Honorare von Pharmafirmen, welche den prostataspezifischen Antigen Assay –Test Kit herstellen.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein. Screening resultierte in einer 20% relativen bzw. 0,071% absoluten Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Letalität, beeinflusste aber nicht die Gesamtmortalität. Aufgrund dieser Daten konnte gefolgert werden, dass das prostatakarzinomspezifische Antigen-Screening entweder das Risiko der Nicht-Prostatakarzinom Mortalität um 20% steigert, oder die Ergebnisse der prostatakarzinomspezifischen Letalität bei 0,71 von 1.000 oder 1 von 1.408 Diagnosen verzerrt waren.

### 3.4. Studie 4:

Andriole GL: **Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: Findings From the Initial Screening Round of a Randomized Trial** [4]

In dieser Studie sollte der Effekt auf die krankheitsspezifische Letalität des Screenings auf Prostata-, Lungen-, kolorektalem und Ovarialkarzinom untersucht

werden, damit war die Dimension, in welcher das Studienziel gemessen werden sollte, eindeutig benannt.

Es wurde kein ideales Studiendesign gewählt, da die Kontrollgruppe nicht untersucht wurde. Die Risiken der Studienpopulation waren ähnlich, da es sich hier um die männliche Bevölkerung im Alter zwischen 55 und 74 Jahren handelte.

Die Allokation zu den Studienpopulationen erfolgte geheim. Ob jedoch Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht wurden war unklar. Die Nachbeobachtungsdauer war mit 8 Jahren zu kurz, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen.

Es wurden nicht alle Patienten mit in die Analyse einbezogen, da 4.106 Männer aus der Interventionsgruppe nicht gescreent wurden.

Ob die angewandte Statistik angemessen war, war nicht klar, da es nicht beschrieben wurde. Zu Interessenskonflikten wurden keine Angaben gemacht, damit konnten diese nicht ausgeschlossen werden.

Die Studie ist nicht valide, da die Kontrollgruppe nicht untersucht wurde. Damit ist die Studie auch nicht klinisch relevant.

**Tabelle 4: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Ja. Evaluation des Effektes von prostataspezifischem Antigen-Screening auf die prostatakarzinomspezifische Letalität.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Nein, die Kontrollgruppe wurde nicht untersucht.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, aber es gab keine Information über die Kontrollgruppe.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Ja.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Unklar.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Nein, 8 Jahre sind zu kurz, für eine Nachbeobachtung.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Nein, 4.106 Männer wurden nicht gescreent.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Unklar.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein, hierüber gab es keine Information.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein. Die Kontrollgruppe wurde nicht untersucht.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein.

### 3.5. Studie 5:

Lane JA: **Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: The CAP and ProtecT studies** [25]

Die Dimensionen, in welchen die Studienziele gemessen werden sollten, wurden in dieser Studie nicht eindeutig definiert.

In der CAP-Studie (Comparison Arm for ProtecT) wurden Männer ohne Prostatakarzinom gescreent. In der ProtecT-Studie nahmen 111.000 Männer teil. Davon hatten 10.000 ein über 4,0 ng /ml erhöhten PSA-Wert. Aus dieser Gruppe hatten 3.000 ein Prostatakarzinom und hiervon wurden 1.500 Patienten randomisiert. Die CAP-Studie sollte den Effekt des Prostatakarzinomscreenings durch Clusterrandomisation in der Primärversorgung untersuchen.

Die ProtecT-Studie verglich die aktive Überwachung mit der externen Strahlentherapie und der radikalen Prostatektomie bei Patienten, welche in der CAP-Studie beim PSA-Test randomisiert wurden.

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt und damit das ideale Studiendesign gewählt. Die Risiken der Studienteilnehmer waren ähnlich, nämlich Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren. Die Allokation der Studienteilnehmer erfolgte geheim, womit ein wichtiges Kriterium guter Studien erfüllt wurde.

Ob Studienteilnehmer mit Risiken oder mit Symptomen untersucht wurden, war in beiden Studien unterschiedlich. In der CAP-Studie wurden Männer mit definierten Risiken untersucht, während in der ProtecT-Studie Männer mit Risiken und Symptomen untersucht wurden. Damit wurde die wichtigste Voraussetzung für eine Screening-Studie nicht erfüllt.

Die Nachbeobachtungsdauer von 6 Jahren war bei dieser Studie zu kurz. Ausserdem war die Studie zum Veröffentlichungszeitpunkt noch nicht beendet. Es wurden nicht alle Studienteilnehmer in die Analyse miteinbezogen. Lediglich 111.000 der 225.000 eingeladenen Männer erschienen zum Screening. Die angewandte Statistik war angemessen, zu Interessenskonflikte fanden sich keine Angaben.

Die Aussage der Studie ist nicht valide, da Männer mit Symptomen untersucht wurden. Deshalb konnte keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein Screening einen Nutzen hat oder nicht. Der Effekt der Studie ist ferner klinisch irrelevant, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.

**Tabelle 5: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Nein.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Ja, randomisierte Kontrollstudie.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, Männer im Alter zwischen 50-69 Jahren.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Ja.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Comparison Arm for Prostate Testing for Cancer and Treatment-Studie: Definierte Risiken. Prostate Testing for Cancer and Treatment-Studie: Risiken und Symptome.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Nein, 6 Jahre, Studie zum Zeitpunkt der Publikation nicht beendet.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Nein (110.000 Teilnehmer, 114.000 Nicht-Teilnehmer).
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Ja.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein, Studie noch nicht beendet.

### 3.6. Studie 6:

Schröder FH: **Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up** [34]

Diese Studie war eine Fortsetzung der ERSPC-Studie (Studie 3). Die Dimension, in welcher das Studienziel gemessen werden sollte, ist die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität des Prostatakarzinoms durch ein Screening mittels PSA-Wert-Bestimmung. Dies wurde richtig formuliert.

Da es sich um eine Multicenterstudie handelte, mit unterschiedlichen Studienbedingungen in den verschiedenen Studienzentren, wurde kein ideales Studiendesign gewählt. Richtig wäre es gewesen, in allen Zentren die gleichen Studienbedingungen zu schaffen, um die Ergebnisse eindeutig miteinander vergleichen zu können.

Die Risiken der Studienpopulation waren auch hier ähnlich, nämlich Männer im Alter von 55 bis 69 Jahren. Ob die Allokation zu den Studiengruppen geheim erfolgte, wurde nicht beschrieben. Es wurden Personen mit Risiken untersucht. Eine Nachbeobachtung von 11 Jahren war nicht ausreichend lange.

Es wurden nicht alle Patienten in die Analyse einbezogen. Französische Studiendaten wurden nur bei der Auswertung der PSA-Wert-Ergebnisse einbezogen. Bei der Auswertung der Inzidenz des Prostatakarzinoms und der Sterblichkeit wurden französische Daten aufgrund der Kürze der Nachbeobachtungsdauer ausgeschlossen.

Die angewandte Statistik war angemessen, wie in der ERSPC-Studie. Da 9 von 30 Autoren Honorare von Pharmafirmen erhalten, welche PSA-Assay-Kits herstellen, konnte ein Interessenskonflikt nicht ausgeschlossen werden.

Die Studie ist nicht valide, da 20% der Kontrollgruppe kontaminiert war, d.h. 20% der Kontrollgruppe liessen sich ebenfalls screenen. Somit waren die Ergebnisse nicht verwertbar.

Der klinische Effekt der Studie ist nicht ersichtlich, da es keinen Effekt auf die Gesamtsterblichkeit gab. Hier bestand der hochgradige Verdacht, dass die Therapie der entdeckten Prostatakarzinome keinen Überlebensvorteil brachte.

**Tabelle 6: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Ja. Die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität des Prostatakarzinoms nach 11 Jahren.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Nein, randomisierte Multicenterstudie mit unterschiedlichen Studienbedingungen.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, Männer im Alter 55-69 Jahre.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Unklar.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Risiken.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Nein. 11 Jahre.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Nein, Männer aus Frankreich wurden ausgeschlossen.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein. 9/30 Autoren geben Honorare von Pharmafirmen an.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein, Kontamination von 20% in der Kontrollgruppe.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein, kein Effekt auf die Gesamtsterblichkeit.

### 3.7. Studie 7:

Crawford ED: **Comorbidity and mortality results from a randomized prostate screening trial** [13]

Diese Studie bezog ihre Ergebnisse aus der PLCO-Studie (Studie 4). Die Dimension in welcher die Studienziele gemessen werden sollten, wurden in dieser Studie nicht eindeutig formuliert. Der Leser erfährt z.B. nicht, was "usual care" ist.

Die PLCO-Studie ist eine randomisierte Kontrollstudie, damit wurde das ideale Studiendesign gewählt.

Die Risiken der Studienpopulation waren ähnlich. Untersucht wurden Männer im Alter von 55 bis 74 Jahren. Ob die Allokation zu den Studiengruppen geheim erfolgte, wurde nicht beschrieben.

Es wurden Patienten mit Symptomen und Risiken untersucht. Die Nachbeobachtung war mit 8 Jahren zu kurz. Es wurden nahezu alle Patienten in die Analyse miteinbezogen (96%). Die angewandte Statistik war angemessen.

Interessenskonflikte konnte nicht ausgeschlossen werden, da einige der Autoren finanzielle Unterstützung von Pharmafirmen erhalten, welche PSA-Assay-Kits herstellen.

Die Studie ist nicht valide, da die Kontaminationsrate in der Kontrollgruppe mit 52% viel zu hoch war. Damit ist die Studie auch klinisch irrelevant.

**Tabelle 7: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Nein, keine klare Formulierung des Studienziels. Keine Definition welche Intervention und welche gewöhnliche Therapie gemeint war.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Ja, randomisierte Kontrollstudie.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, Männer im Alter 55-74 Jahre.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Unklar.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Risiken und Symptome.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Nein, 8 Jahre.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Ja, 96% von 76.693.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein, mehrere Autoren erhalten Honorare.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein, 52% Kontamination der Kontrollgruppe, 15% Nicht-Teilnehmer, ergibt 33% zu untersuchende Personen.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein.

### 3.8. Studie 8:

Sandblom G: **Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up**  
[32]

Die Dimensionen, in welcher die Studienziele in dieser Studie gemessen werden sollten, wurden eindeutig benannt, nämlich ob ein Screening auf Prostatakarzinom die Sterblichkeit am Prostatakarzinom senken kann oder nicht.

Hierzu wurde das ideale Studiendesign gewählt: eine randomisierte kontrollierte Studie. Untersucht wurden Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren, d.h. die Risiken der Studienpopulation waren ähnlich.

Es wurde jeder 6. Mann aus einer Geburtenliste zur Screening-Gruppe zugeordnet. Damit war die Allokation zu den Studiengruppen zufällig, jedoch nicht geheim. Untersucht wurden Patienten mit definierten Risiken. Die Nachbeobachtung war mit 20 Jahren lange genug.

Es wurden nicht alle Teilnehmer in die Analyse einbezogen, da die Teilnehmerzahlen am Screening von Beginn des Screenings bis zur letzten Screeningrunde stetig sanken. Die angewandte Statistik war angemessen. Ob Interessenskonflikte ausgeschlossen wurden oder nicht ist unbekannt.

Die Studie ist nicht valide, da die Untersuchungsmethoden nicht einheitlich waren. Es wurde der PSA-Test mit einer DRU (digital-rektalen Untersuchung) kombiniert oder nur eine DRU durchgeführt.

Die Studie ist klinisch nicht relevant, da die Teilnehmerzahl zu gering war.

**Tabelle 8: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Ja, reduziert das Screening die prostatakarzinomspezifische Letalität?
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Ja, randomisierte kontrollierte Studie.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, Männer im Alter 50-69 Jahre.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Nein.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Risiken.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Ja, 20 Jahre.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Nein, abnehmende Teilnehmerzahlen, von 1.161 auf 446.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja, Cox Proportional Hazard Modell.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein, da es Änderungen der Untersuchungsmethode gab, von digital-rektaler Untersuchung zu prostataspezifischen Antigen-Wert und abnehmende Teilnehmerzahlen beim Screening.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein, die Teilnehmerzahl war zu gering.

### 3.9. Studie 9:

#### Labrie F: **Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial [24]**

In dieser Studie wurde nicht eindeutig beschrieben, in welchen Dimensionen die Studienziele gemessen werden sollten. Die Studie sollte den Einfluss vom Prostatakarzinom-Screening auf die krebsspezifische Sterblichkeit untersuchen.

Dies wurde im Rahmen einer randomisierten Kontrollstudie untersucht. Damit wurde das ideale Studiendesign gewählt. Untersucht wurden Männer im Alter von 45 bis 80 Jahren, ohne ein zuvor bekanntes Prostatakarzinom. Die Risiken der Studienpopulation waren damit ähnlich.

Ob die Allokation zu den Studiengruppen geheim erfolgte, wurde nicht beschrieben. Auch ob Personen mit Risiken oder Symptomen untersucht wurden wurde nicht beschrieben, lediglich, dass kein Karzinom vorbekannt war.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 7,93 Jahre und war damit zu kurz, um die Effektivität eines Screenings auf Prostatakarzinom zu untersuchen. Es wurden alle Patienten in die Analyse miteinbezogen. Die angewandte Statistik war angemessen.

Ob Interessenskonflikte ausgeschlossen werden konnten oder nicht, wurde nicht beschrieben.

Die Studie ist nicht valide, da die Kontamination, d.h. die Screeningrate in der Kontrollgruppe, nicht untersucht wurde. Die Autoren schrieben hierzu, dass die Kontaminationsrate als niedrig eingestuft wurde, aber nicht untersucht wurde.

Durch die zu kurze Nachbeobachtungsdauer und die fehlende Untersuchung der Screeningrate in der Kontrollgruppe ist die Studie klinisch nicht relevant.

**Tabelle 9: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Nein, Einfluss von prostataspezifischen Antigen-Screening auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Ja, randomisierte Kontrollstudie, mit einer hohen Teilnehmerzahl.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, Männer im Alter zwischen 45-80 Jahren ohne vorbekanntes Prostatakarzinom.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Unklar.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Unklar.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Nein, durchschnittliche Follow-Up-Zeit 7,93 Jahre.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Ja.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein. Die Kontamination der Kontrollgruppe wurde nicht untersucht. Die Autoren „glauben“ an das Fehlen von Bias, gaben hierfür aber keinen Beweis.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein.

### **3.10. Studie 10:**

**Lilja H: Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50 [26]**

In dieser Studie sollte der Zusammenhang zwischen PSA-Wert im Alter bis einschliesslich 50 Jahren und dem konsekutiven Risiko eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms geschätzt werden. Damit wurden die Dimensionen, in welchen die Studienziele gemessen werden sollten, nicht benannt.

Da keine Kontrollgruppe untersucht wurde, wurde hier nicht das ideale Studiendesign gewählt. Retrospektiv wurden Männer im Alter von 33 bis 50 Jahren untersucht. Informationen über Risikoprofile wurden dabei nicht beschrieben.

Eine Allokation zu verschiedenen Studiengruppen erfolgte nicht, denn es gab keine Kontrollgruppe. Es wurden Personen mit definierten Risiken untersucht. Die Nachbeobachtung war mit 23 Jahren lange genug, jedoch wurden PSA-Werte von 33 Jährigen bestimmt, die mit 56 Jahren noch nicht zur Risikogruppe der Prostatakarzinompatienten zählen.

Es wurden fast alle Patienten in die Analyse miteinbezogen, nur 168 von insgesamt 21.277 Blutproben fehlten. Die angewandte Statistik war angemessen. Da der Autor ein Patent für PSA-Assay-Kits besitzt, wurden bei dieser Studie Interessenskonflikte nicht ausgeschlossen.

Die Studie ist nicht valide, da keine Kontrollgruppe untersucht wurde.

Sie ist auch nicht klinisch relevant, da sie, wie die Autoren selbst beschreiben, nur die Diagnose Prostatakarzinom untersuchten und nicht die Mortalität und Letalität.

**Tabelle 10: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Nein. Hier sollte die Assoziation zwischen prostataspezifischem Antigen vor dem Alter von 50 Jahren und dem nachfolgendem Risiko eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms genauer geschätzt werden.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Nein, es wurde keine Kontrollgruppe untersucht.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Unklar. Männer zwischen 33-50 Jahren, keine Information über Risikoprofile.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Es gab keine Allokation zu den Studiengruppen.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Risiken.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Ja. 23 Jahre .
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Ja.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein. Autor besitzt Patent auf prostataspezifische Antigen-Assay-Kits.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein, Kontrollgruppe wurde nicht untersucht.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein, da der wichtige Endpunkt (Tod durch Prostatakarzinom) nicht erwähnt wurde.

### 3.11. Studie 11:

Andriole GL: **Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial** [5]

Dies ist eine Studie, die sich der Ergebnisse der PLCO-Studie bediente. Eine eindeutige Fragestellung gab es nicht, damit wurden die Dimensionen, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen, nicht benannt.

Die PLCO-Studie ist eine randomisierte Kontrollstudie und damit ideal. Die Risiken der Studienpopulation waren ähnlich, nämlich Männer im Alter von 55 bis 74 Jahren.

Wie die Allokation erfolgte war unklar. Auch ob Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht wurden war unklar. Die Nachbeobachtungsdauer war mit 11,5 Jahren zu kurz. Es wurden alle Patienten in die Analyse miteinbezogen. Die angewandte Statistik war angemessen.

Da hier überwiegend dieselben Autoren, wie in der PLCO-Studie mitwirkten, die Honorare für Vorlesungen von Pharmafirmen erhalten, welche PSA-Assay-Kits herstellen, konnten Interessenskonflikte nicht ausgeschlossen werden.

Die Aussage der Studie, dass es nach 7 bis 10 Jahren Nachbeobachtung keinen signifikanten Unterschied bei der Sterblichkeit am Prostatakarzinom bei den beiden Studiengruppen gab, ist valide.

Die Studie ist jedoch klinisch nicht relevant, da die Nachbeobachtungsdauer zu kurz war.

**Tabelle 11: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Nein. Keine eindeutige Definition: Information über Prostatakarzinominzidenz, Staging und Mortalität.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Ja. Randomisierte Kontrollstudie .
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, Männer im Alter von 55-74 Jahren.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Unklar. Fehlende Daten.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Unklar. Fehlende Daten
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Nein. 11,5 Jahre.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Ja, 76.693.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein. Autoren erhalten Honorare für Vorlesungen von Firmen, welche prostataspezifische Antigen-Assay-Kits herstellen.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Ja
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein, es gab keinen Unterschied zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe nach 7 Jahren.

### **3.12. Studie 12:**

**Kjellman A: 15-year follow up of a population based prostate cancer screening study [21]**

In dieser Studie sollte das Langzeitüberleben nach einem einmaligen Screening auf Prostatakarzinom mittels PSA-Wert-Bestimmung untersucht werden. Die Dimension, in welcher die Studienziele gemessen werden sollten, wurden zwar benannt, es fehlten jedoch konkrete Angaben, was zum Beispiel Langzeitüberleben ist.

Mit einer randomisierten Kontrollstudie wurde das ideale Studiendesign gewählt. Untersucht wurden Männer im Alter von 55 bis 70 Jahren, womit die Risiken der Studienpopulation ähnlich waren.

Ob die Allokation zu den Studienpopulationen geheim erfolgte oder nicht, wurde nicht beschrieben. In dieser Studie wurden Personen mit definierten Risiken untersucht. Die 15 Jahre Nachbeobachtungszeit war lange genug, um aussagekräftige Ergebnisse zu liefern.

Es wurden nicht alle Patienten in die Analyse mit einbezogen, denn nur 74%, der zum Screening eingeladenen Teilnehmer, nahmen die Einladung auch an.

Die angewendete Statistik war angemessen. Ob Interessenskonflikte ausgeschlossen wurden oder nicht, wurde nicht angegeben.

Die Studie ist nicht valide, da weder die Screening-Prozedur noch die Therapie einheitlich waren. Damit ist die Studie auch nicht klinisch relevant.

**Tabelle 12: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Ja. Es sollte das Langzeitüberleben nach einem einmaligen Screening nach Prostatakarzinom untersucht werden.
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Ja, randomisierte Kontrollstudie.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, Männer im Alter 55-70 Jahre.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Unklar. Es gab keine genaue Information, wie die Allokation stattfand.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Mit Risiken.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Ja, 15 Jahre.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Nein, nur 74% akzeptierten die Einladung.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Ja, Poisson regression model.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein, da die Therapie bei den Teilnehmern variierte. Die Teilnehmerzahl war zu niedrig.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein.

### **3.13. Studie 13:**

**Stattin P: Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence [35]**

In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Inzidenz des Prostatakarzinoms, der Häufigkeit der PSA-Testung und der Letalität des Prostatakarzinoms untersucht. Damit wurden die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollten.

Hierfür wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, was nicht einem idealen Studiendesign entspricht. Die Risiken der Studienpopulation waren ähnlich, nämlich Männer im Alter von 50 bis 74 Jahren. Ob die Allokation zu den Studiengruppen geheim erfolgte war unklar.

Untersucht wurden Personen mit Symptomen, damit handelt es sich nicht um eine Screening-Studie. Wie lange die Nachbeobachtung war, war unklar. Es wurden verschiedene Zeitintervalle miteinander verglichen.

Es wurden nicht alle Patienten in die Analyse miteinbezogen, denn 6.900 Männer mit nicht-invasivem Prostatakarzinom oder sekundärem Prostatakarzinom, d.h. einem Karzinom, welches in der Nähe der Prostata entsteht und in diese einwächst, z.B. Rektumkarzinom, wurden ausgeschlossen.

In dieser Studie wurden Personenjahre miteinander verglichen. Da aber ein Personenjahr eines Patienten Anfang 50 ein anderes Risiko hat, als ein Personenjahr mit 74 Jahren, ist ein Vergleich nicht möglich. Aus diesem Grund wurde keine angemessene Statistik angewandt.

Die Studie wurde von einigen verschiedenen Vereinigungen unterstützt, bei denen nicht auszuschliessen ist, dass sie ein gewisses Interesse an den Ergebnissen der Studie haben.

Die Studie ist nicht valide, da das Ausmass der PSA-Testung in der Bevölkerung nicht gemessen werden konnte.

Der Effekt der Studie ist auch nicht klinisch relevant, weil keine klare Aussage über den Effekt des PSA-Screenings gemacht wurde.

**Tabelle 13: Usability of Scientific Publications-Fragebogen zur Prüfung der Validität von Screening-/Diagnosestudien**

Nr.	Fragen zur Prüfung der Kriterien	Antwortmöglichkeiten
1	Sind die Dimensionen benannt, in welchen die Studienziele gemessen werden sollen?	Nein. Es wurden mehrere Dimensionen benannt .
2	Wurde das ideale Studiendesign gewählt?	Nein, retrospektive Kohortenstudie.
3	Sind die Risiken der Studienpopulation ähnlich?	Ja, Männer im Alter von 50-74 Jahren.
4	War die Allokation zu den Studienpopulationen geheim?	Unklar.
5	Wurden die Personen mit definierten Risiken oder mit Symptomen untersucht?	Mit Symptomen.
6	War die Nachbeobachtung lang genug, um aussagekräftige Endpunkte zu erfassen?	Unklar.
7	Wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen?	Nein, 6.900 Männer mit nicht-invasivem oder sekundärem Prostatakarzinom wurden ausgeschlossen.
8	Ist die angewandte Statistik angemessen?	Nein. Es wurde hier mit Personenjahren gerechnet. Ein Personenjahr Anfang 50 hat ein anderes Risiko als mit 74 Jahren.
9	Wurden Interessenkonflikte ausgeschlossen?	Nein, die Studie wurde von mehreren Vereinigungen unterstützt.
10	Halten Sie die Aussage der Studie für valide?	Nein. Das Ausmass der prostataspezifischen- Antigen-Testung konnte nicht gemessen werden.
11	Ist der Effekt der Studie klinisch relevant?	Nein, die Studie machte keine klaren Aussagen über den Effekt des prostataspezifischen Antigen-Screenings.

### 3.14. Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

**Tabelle 14:** Darstellung der erfüllten Kriterien nach Auswertung von 13 Studien zum prostataspezifischen Antigen-Screening mittels Usability of Scientific Publications-Fragebogen. Grün = erfüllt; gelb = unklar/ partiell erfüllt; rot = nicht erfüllt.

	Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5	Studie 6	Studie 7	Studie 8	Studie 9	Studie10	Studie11	Studie12	Studie13
Frage 1	Grün	Grün	Grün	Grün	Rot	Grün	Rot	Grün	Rot	Rot	Rot	Grün	Grün
Frage 2	Gelb	Rot	Rot	Rot	Grün	Rot	Grün	Grün	Grün	Rot	Grün	Grün	Rot
Frage 3	Grün	Gelb	Grün	Gelb	Grün	Grün	Grün						
Frage 4	Grün	Gelb	Gelb	Grün	Grün	Gelb	Gelb	Rot	Gelb	Rot	Gelb	Gelb	Gelb
Frage 5	Grün	Gelb	Grün	Gelb	Rot	Grün	Rot	Grün	Gelb	Grün	Gelb	Grün	Rot
Frage 6	Grün	Rot	Rot	Rot	Rot	Rot	Rot	Grün	Rot	Grün	Rot	Grün	Gelb
Frage 7	Grün	Gelb	Rot	Rot	Rot	Rot	Grün	Rot	Grün	Grün	Grün	Rot	Rot
Frage 8	Grün	Grün	Grün	Gelb	Grün	Rot							
Frage 9	Rot	Gelb	Rot	Rot	Grün	Rot							
Frage10	Gelb	Rot	Grün	Rot	Rot								
Frage11	Gelb	Rot											

## 4. Diskussion:

In der vorliegenden Arbeit wurden 13 Studien gründlich untersucht, welche von den urologischen Fachgesellschaften vieler Länder dazu verwendet werden, um ein Screening auf Prostatakarzinom durch PSA-Wert-Bestimmung im Serum zu begründen. Die Analyse der Studien erfolgte anhand eines USP-Fragebogens mit insgesamt 11 Fragen/Kriterien.

Das 1. Kriterium des USP-Fragebogens betrifft das Studiendesign bzw. die Fragestellung der Studie. Bei 8 von 13 Studien (62%) wurde keine klare Fragestellung der Studie formuliert. Dies ist ein mangelhaftes Ergebnis.

Das 2. Kriterium betrifft das Studiendesign. Nach Durchsicht aller Studien zeigt sich nur bei 6 von 13 Studien (46%) eine zufriedenstellende Studienplanung.

Beim 3. Kriterium wird die Auswahl der Studienpopulationen auf eine ähnliche Verteilung der Risiken innerhalb der Studienpopulation, in den zu untersuchenden Gruppen, hinterfragt, da sonst die Ergebnisse nicht objektiv miteinander verglichen werden können. Das Hauptrisiko beim Prostatakarzinom ist das Alter des Mannes; mit steigendem Alter steigt auch das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. In den untersuchten Studien wurden verschiedene Altersgrenzen verwendet. Diese reichten von 33 bis 80 Jahren, im arithmetischen Mittel wurden die Grenzen zwischen 50,4 Jahren und 70,6 Jahren gezogen. In 11 von 13 Studien (85%) wurde auf eine gleiche Altersverteilung zwischen Studien- und Kontrollgruppe geachtet. Ordnet man der Kontrollgruppe die ältere Studienpopulation zu, ist dort die Letalität am Prostatakarzinom höher.

Da ohne eine geheime Zuteilung zu den Studiengruppen keine objektiven Ergebnisse erzielt werden können (Kriterium 4), dürfen weder der Arzt noch der Proband vorher wissen, in welche Gruppe sie randomisiert werden. Nur bei 3 von 13 Studien (23%) wurde dieses Kriterium erfüllt. Es könnten zum Beispiel multimorbide Patienten in die Kontrollgruppe umverteilt werden, was zur Folge hätte, dass die krankheitsspezifische Letalität in der Studiengruppe sinken würde. Bei einer

ungleichen prozentualen Altersverteilung innerhalb der Gruppe könnte ebenfalls das Ergebnis verfälscht werden.

Um eine effektive Früherkennung durchführen zu können, dürfen die Probanden einer Früherkennungsstudie keine Symptome, der zu suchenden Erkrankung, zeigen (Kriterium 5), sonst handelt es sich hierbei nicht um eine Früherkennungsstudie. Nur bei 6 von 13 Studien (46%) wurde hierauf korrekt geachtet. Das bedeutet, dass es sich bei 7 der 13 Studien (54%) nicht um Früherkennungsstudien handelt, obwohl der Titel dies suggeriert. Oder dass in diesen Studien kein Wert darauf gelegt wurde, die Studienpopulation genau zu definieren. Der Leser der Studie wird fehl geleitet. Ergebnisse werden falsch bewertet.

Für die Evaluation, ob ein Screening die Sterblichkeit an einem Karzinom senken kann oder nicht, ist es wichtig, dass die Nachbeobachtungszeit ausreichend lange ist (Kriterium 6). Am Ende einer kurzen Nachbeobachtungszeit leben mehr Patienten als nach einer längeren Nachbeobachtungszeit. Dies führt nur zu einem statistischen Gewinn an Lebenszeit durch das Screening, welcher sich nach einer längeren Nachbeobachtungszeit relativiert. Damit wäre das Screening nutzlos. Im Falle des Prostatakarzinoms sollte, auf Grund der langen Tumorentwicklung bzw. Progression, die Nachbeobachtungszeit mindestens 15 Jahre betragen. [20] Bei nur 4 von 13 Studien (31%) war die Nachbeobachtungszeit ausreichend lang. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei den anderen 9 Studien betrug 8,5 Jahre.

Bedeutend ist, dass die Daten aller Individuen einer Studie, welche vor Beginn der Studie als Studienpopulation registriert wurden, mit in die Auswertung einfließen. (Kriterium 7) Werden zum Beispiel Probanden mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Prostatakarzinom nach der Randomisation aus der Studiengruppe ausgeschlossen, so verbessert sich der statistische Gewinn an Lebenszeit in dieser Gruppe. Nur bei 5 von 13 Studien (38%) wurden alle Studienteilnehmer eingeschlossen. In den 4 Studien, in welchen alle zum Screening eingeladenen Probanden eingeschlossen wurden, wurden durchschnittlich 30.242 Teilnehmer rekrutiert. In den verbleibenden 10 Studien wurden durchschnittlich 69.611 Patienten rekrutiert, von denen durchschnittlich 71,5% bei der Auswertung eingeschlossen wurden.

Bezüglich der Statistik (Kriterium 8) wurde bei 11 von 13 Studien (85%) eine angemessene Statistik verwendet.

Die Frage, ob Interessenskonflikte ausgeschlossen wurden, ist schwierig zu beantworten. (Frage 9) Diese Frage wird oft nicht wahrheitsgemäß beantwortet. In der Studie 2 wird zum Beispiel kein finanzieller Interessenskonflikt deklariert. Die Studie wird jedoch finanziell von einem Pharmaunternehmen unterstützt, welches PSA-Assay-Kits herstellt. Wenn ein finanzielles Interesse an den Ergebnissen der Studie besteht, zum Beispiel in Form von positiv hervorgehobenen Merkmalen einer Untersuchungsmethode, kann die Studie nicht objektiv sein. Nur bei 1 von 13 Studien (8%) wurde ein Interessenskonflikt überzeugend verneint. Fast alle Autoren, der analysierten Studien, wurden von Interessengruppen unterstützt, welche ihrerseits ein finanzielles Interesse an der Prostatakrebsfrüherkennung mittels PSA-Wert-Bestimmung im Serum haben, somit fehlen neutrale Studien unabhängiger Autoren.

Die Validität der analysierten Studien wurde in Frage 10 bewertet. Bei der Bewertung flossen die vorherigen Fragen mit ein. Demnach ist die Bewertung der Validität eine subjektive Bewertung. Eine ausreichende Validität konnte nur bei 1 von 13 Studien (8%) festgestellt werden.

Die klinische Relevanz wurde in Frage 11 bewertet. Bei keiner der Studien konnte eine klinische Relevanz festgestellt werden, da Studien mit erheblichen Mängeln nicht zur Bestätigung einer Hypothese herangezogen werden können.

In den untersuchten Studien waren ohne große Mühe verschiedene Formen von Bias (Verzerrungen) nachzuweisen. In Screening-Studien ist insbesondere der Überdiagnose-Bias ein häufiger Bias. Ein Patient mit einem latenten Prostatakarzinom, welcher erfolgreich behandelt wurde, führt bei der Auswertung von Screening-Studien zu einem statistischen Gewinn an Lebenszeit. Die krankheitsspezifische Letalität wird gesenkt. Dies führt zu einer Fehlbeurteilung des Nutzens eines Screenings. In der Konsequenz daraus werden sehr viele Männer einer unnötigen Diagnostik und Therapie unterzogen.

Die Pressemitteilung, dass Krebserkrankungen zunehmen, führt zur Beunruhigung in der Bevölkerung. Krebs ist eine mystifizierte, stigmatisierende Krankheit, die bei den Betroffenen und bei den Angehörigen der Betroffenen zunächst einen Schock auslöst. Viele Menschen nehmen die Diagnose Krebs als existentielle Bedrohung wahr. Besteht der Verdacht auf eine Tumorerkrankung, wird der behandelnde Arzt alle, ihm zur Verfügung stehenden, Mittel einsetzen, die Diagnose zu sichern, um anschliessend die Erkrankung behandeln zu können.

Wenn ein Mann zu einer Früherkennungsuntersuchung geht, um ein Prostatakarzinom auszuschliessen oder rechtzeitig zu entdecken, wird er nach aktuellem Stand der S-3 Leitlinie zum Prostatakarzinom [15], über die Vor- und Nachteile der PSA-Wert-Bestimmung im Serum informiert. Dann entscheidet er, nach dem so genannten shared-decision-making, gemeinsam mit dem Arzt für oder gegen eine PSA-Wert-Bestimmung. Entschliesst er sich für eine Bestimmung des PSA-Wertes im Serum und liegt dieser über dem Grenzwert von 4,0 ng / ml, werden zur Sicherung der Verdachtsdiagnose mehrere Stanzbiopsien durchgeführt. Zeigt sich dabei histologisch ein Prostatakarzinom, wird unverzüglich die Therapie eingeleitet. Diese besteht entweder aus einer Bestrahlung, einer Chemotherapie, einer Operation oder der abwartenden Beobachtung (active surveillance). Erstere sind Prozeduren mit Risiken wie Impotenz, Inkontinenz oder Tod [3, 27].

Um sich für das abwartende Beobachten, zu entscheiden gehört Mut. Diesen Mut besitzen nicht alle Patienten. Viele der Patienten leiden unter Angst und Stresssymptomen [14]. Wurde ein Prostatakarzinom entfernt, zeigt sich der Erfolg der operativen Therapie erst im Verlauf. Möglicherweise wurde aber auch unnötigerweise ein latentes Prostatakarzinom entfernt.

Die routinemässige Durchführung einer Stanzbiopsie ab einem PSA-Wert > 4,0 ng / ml ist jedoch in Frage zu stellen, da es sich bei der PSA-Wert-Bestimmung im Serum um ein Verfahren handelt, welches lediglich eine Sensitivität von nur 20,5% besitzt [6].

Die aktuelle S-3 Leitlinie [15] empfiehlt zur Prostatakarzinomfrüherkennung zwar das sogenannte shared-decision-making ebenso wie die Amerikanische Urologische Gesellschaft, jedoch ist dieses Verfahren als problematisch zu bewerten. Wie in der

vorliegenden Studienanalyse gezeigt wurde, spricht die aktuelle Studienlage gegen ein Screening mittels PSA-Wert-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.

Das Prostataspezifische Antigen wurde 1970 von Professor Richard J. Ablin entdeckt [1], als er nach einem prostatakarzinomspezifischen Antigen suchte. Er konnte nachweisen, dass das PSA nicht nur in malignem sondern auch in benignem Prostatagewebe synthetisiert wird. Das PSA ist nicht prostatakarzinomspezifisch, sondern lediglich prostataspezifisch.

1986 wurde das PSA von der amerikanischen Food and Drug Administration als Verlaufsparemeter nach Prostatektomie zugelassen. Da das PSA fast ausschliesslich in der Prostata synthetisiert wird, eignet es sich gut als Indikator für im Körper verbliebenes oder wieder neu entstandenes Prostatagewebe.

Kurz nach der Zulassung als Verlaufsparemeter im Jahre 1986, wurde der Test von vielen Urologen zur Früherkennung off-label genutzt.

Prostatakarzinompatientenvertretungen, Pharmaindustrie und Urologen drängten die FDA, den PSA-Test, trotz seiner niedrigen Sensitivität von 20,5%, zur Früherkennung zuzulassen. Schliesslich wurde der PSA-Test 1994 bei Männern über 50 Jahren zur Früherkennung des Prostatakarzinoms von der FDA zugelassen.

Seitdem setzt sich Professor Ablin dafür ein, den PSA-Test als Früherkennungsuntersuchung abzuschaffen [2]. Eine nicht endende Diskussion über die Wirksamkeit des PSA-Screenings hält seitdem an. Die Befürworter des Testes sind der Meinung das Screening könne die Letalität des Prostatakarzinoms senken. Die Gegner raten von einem Screening ab, da es mit hoher Überdiagnose behaftet ist und damit der Gesamtnutzen in Frage zu stellen ist.

Früherkennungsuntersuchungen sollen Sicherheit schaffen, dadurch dass Erkrankungen heilbar werden, wenn sie rechtzeitig entdeckt werden. Wenn die Sensitivität einer Untersuchung niedrig ist, wird mit einem Screening in Kauf genommen, dass viele Menschen in der Folge unnötig weiter diagnostiziert oder behandelt werden. Das bedeutet, dass diese Patienten unnötigen Risiken ausgesetzt

werden. Eine Verdachtsdiagnose reicht aus, den betroffenen Patienten zu verunsichern.

In der Evaluation über den Nutzen eines Screenings findet dieser Aspekt zu wenig Beachtung. Wird der Sicherheitsgewinn bei Erkrankten mit dem Sicherheitsverlust bei Gesunden in's Verhältnis gesetzt, kommt es zu einem Verlust an Sicherheit. Deshalb sind niedrig sensitive Früherkennungsuntersuchungen abzulehnen.

## 5. Zusammenfassung:

Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Es besteht ein großes Interesse daran, die Diagnose frühzeitig zu stellen, um eine gute Prognose zu erreichen. Hierfür stehen verschiedene Mittel zur Verfügung. Das Prostata-spezifische Antigen wird nahezu ausschließlich in der Prostata synthetisiert. Es wurde 1970 von Professor Richard Ablin entdeckt. Zunächst wurde es als Verlaufsparemeter nach Prostatektomie bei Prostatakarzinom eingesetzt. In der Folge wurde es zunehmend zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt. 1994 wurde der Prostata-spezifische Antigen-Test von der amerikanischen Food and Drug Administration für die Früherkennung des Prostatakarzinoms zugelassen, trotz einer niedrigen Sensitivität von 20%. Im weiteren Verlauf wurde der Prostata-spezifische Antigen-Test zum Massenscreening der männlichen Bevölkerung eingesetzt. Parallel hierzu wurden viele Studien durchgeführt, die den Nutzen eines Screenings der männlichen Bevölkerung belegen oder widerlegen sollten. In der S-3 Leitlinie zum Prostatakarzinom, der Urologischen Gesellschaft Deutschlands, werden einige dieser Studien dazu verwendet, Empfehlungen zum Prostata-spezifischen Antigen-Screening auszusprechen, ebenso in anderen Leitlinien, wie zum Beispiel bei Empfehlungen der Amerikanischen Urologischen Gesellschaft. Eine nicht endende kontroverse Diskussion hält seitdem an.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, herauszufinden, ob die wissenschaftliche Literatur zum Prostata-spezifischen Antigen-Screening valide ist und dafür verwendet werden kann, Empfehlungen auszusprechen.

Hierzu wurden 13 bedeutende randomisierte kontrollierte Studien der letzten 25 Jahre identifiziert, welche in der S-3 Leitlinie zitiert werden und welche auch von anderen Gesellschaften dafür verwendet werden, Empfehlungen zum Prostata-spezifischen Antigen-Screening auszusprechen.

Diese 13 Studien wurden ausgewertet und anhand eines Usability for Scientific Publications–Fragebogens analysiert. In der Bewertung der Analyse konnte festgestellt werden, dass die Studien den Kriterien der Bewertung nicht standhalten

und somit nicht als Empfehlungsgrundlage für oder gegen ein Screening dienen können.

Aktuell werden von den urologischen Gesellschaften Empfehlungen zum Screening mittels Prostataspezifischem Antigen, im Rahmen eines Shared Decision Making ausgesprochen. Mit der Empfehlung zum Shared Decision Making wurde die generelle Empfehlung auf eine andere Ebene verlegt. Eine Empfehlung gegen ein Screening steht aus. Bei fehlendem wissenschaftlichen Beweis, aufgrund unzureichend valider Studien, kann kein Nutzen am Screening festgestellt werden.

Bei einer niedrigen Sensitivität von 20% bedeutet das, dass 80% der Patienten unnötigen Risiken durch weitere Diagnostik und ggf. Therapie ausgesetzt werden. Eine vermeintliche Sicherheit, die durch eine Früherkennung bei einer geringen Anzahl von Männern erreicht wird, wird mit einer Verunsicherung durch den Verdacht eines Prostatakarzinoms bei vielen Männern erkaufte.

Nach der aktuellen Datenlage ergibt sich somit, dass das Prostataspezifische Antigen nicht zur Früherkennung des Prostatakarzinoms verwendet werden sollte.

## 6. Literaturverzeichnis:

- 1) Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E; Precipitating antigens of the normal human prostate; *Reprod Fertil*; 1970; 22: 573-574
- 2) Ablin RJ; The Great Prostate Mistake; *New York Times The Opinion Pages OP-ED Contributor*; March 9, 2010  
<http://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html> (12.06.2015)
- 3) Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, Naglie G; 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity; *J Natl Cancer Inst.*; 2005; 97:1525-1532
- 4) Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Reding D, Church TR, Grubb RL, Izmirlian G, Ragard LR, Clapp JD, Prorok PC, Gohagan JK; Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial: Findings from the initial screening round of a randomized trial; *J Natl Cancer Inst*; 2005; 97: 433-438
- 5) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys S, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky P, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD: Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening trial; *N Engl J Med*; 2009; 360: 1310-1319
- 6) Ankerst DP, Thompson IM; Sensitivity and specificity of prostate-specific antigen for prostate cancer detection with high rates of biopsy verification; *Arch Ital Urol Androl.*; 2006; 78:125-129
- 7) Barry MJ, Fowler FJ Jr, Bin L, Pitts JC 3rd, Harris CJ, Mulley AG Jr; The Natural History of Patients With Benign Prostatic Hyperplasia as Diagnosed by North American Urologists; *The Journal of Urology*; 1997; 157: 10 - 15

- 8) Barry MJ; Screening for Prostate Cancer: The Controversy That Refuses to Die; N Engl J Med; 2009; 360:1351-1354
- 9) Bhopal R; Concepts of epidemiology: an integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology; J Epidemiol Community Health; 2003; 57: 639-645
- 10) Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schröder FH, Roobol MJ; Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3,0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam; European Urology ; 2011; 59: 498-505
- 11) [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/F/Frueherkennung\\_und\\_Vorsorgeleistungen\\_der\\_GKV/Krebs\\_Vorsorge\\_und\\_Frueherkennungsleistungen.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/F/Frueherkennung_und_Vorsorgeleistungen_der_GKV/Krebs_Vorsorge_und_Frueherkennungsleistungen.pdf) (12.02.2015)
- 12) Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, Gomella LG, Austenfeld M, Stone NN, Miles BJ; The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels; JAMA; 1992; 267: 2227–2228
- 13) Crawford ED, Grubb R, Black A, Andriole GL, Chen MH, Izmirlian G, Berg CD, D'Amico AV; Comorbidity and mortality results from a randomized prostate screening trial; J Clin Oncol; 2010; 29: 355-361
- 14) Curtis R, Groarke AM, Sullivan F; Stress and self-efficacy predict psychological adjustment at diagnosis of prostate cancer; Sci Rep.; 2014; 4: 1-5
- 15) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) e.V.; Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S 3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; 2009  
[http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf) (10.05.2014)
- 16) Fathollah K, Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA; Pathology of carcinoma of the prostate; Cancer; 1992; 70: 235-253

- 17) Frey AU, Sønksen JO, Østergren PB, Fode M; Sexual side effects after radical prostatectomy are not limited to erectile dysfunction; *Ugeskr Laeger* 2015; 177: 2-5
- 18) Gann PH; Risk Factors for Prostate Cancer; *ScD Rev Urol.*; 2002; 4: 3–10
- 19) Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H; Mortality results from the Gothenburg randomised population-based prostate-cancer screening trial; *Lancet Oncol* 2010; 11: 725–732
- 20) Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kriehoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U; Krebs in Deutschland 2009/2010; [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/krebs\\_in\\_deutschland\\_2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile) (14.03.2015)
- 21) Kjellman A, Akre O, Norming U, Törnblom M, Gustafsson O; 15-year follow up of a population based prostate cancer screening study; *J Urol*; 2009; 181: 1615-1621
- 22) Koch, Klaus; PSA-Test und Prostatakarzinom: Ein Beispiel für das Dilemma der Früherkennung; *Dtsch Arztebl* 2003; 39: A 2486
- 23) Korfage IJ, Hak T, de Koning HJ, Essink-Bot ML; Patients' perceptions of the side-effects of prostate cancer treatment--a qualitative interview study; *Soc Sci Med*; 2006; 63: 911-919
- 24) Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, Chevrette E, Lévesque J; Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec Prospective randomized controlled trial; *Prostate*; 2004;15; 59: 311-318

- 25) Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, Turner EL, Neal DE, Donovan JL; Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: The CAP and ProtecT studies; *European Journal of Cancer*; 2010; 46; 3095-3101
- 26) Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, Bjartell AS, Scardino PT, Ulmert D, Vickers AJ; Prediction of Significant Prostate Cancer Diagnosed 20 to 30 Years later With a single Measure of Prostate-Specific Antigen at or before Age 50; *Cancer*; 2011;117: 1210-1219
- 27) Pepe P, Aragona F; Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores; *Urology* 2013; 81:1142-1146
- 28) Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M, Howick J; Levels of evidence; Oxford Centre for Evidence-based Medicine; <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (13.11.2014)
- 29) Porzsolt F, Braubach P, Flurschütz P, Göller A, Sailer M, Weiss M, Wyer P; Medical Students Can Help Avoid the Expert Bias in Medicine; *Creative Education*; 3: 1115-1121
- Copyright c2012 SciRes, CC BY 4.0,  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>
- 30) Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten;  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html) (15.7.2015)
- 31) Sackett D L; Screening for early detection of disease: to what purpose?; *Bull N Y Acad Med.*; 1975; 51: 39–52
- 32) Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P: Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up; *BMJ* 2011: 342: d1539

- 33) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela T, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study; *N Engl J Med*; 2009; 360:1320-1328
- 34) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ; Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up; *N Engl J Med*; 2012; 366: 981-990
- 35) Stattin P, Carlsson S, Holmström B, Vickers A, Hugosson J, Lilja H, Jonsson H; Prostate Cancer Mortality in Areas With High and Low Prostate Cancer Incidence; *J Natl Cancer Inst*; 2014; 106: 1-9
- 36) Taneja S; Optimizing Prostate Biopsy Strategies for the Diagnosis of Prostate Cancer; *Rev Urol*; 2003; 5: 149-155
- 37) Wilson JMG, Jungner G; "Principles and practice of screening for disease"; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/1/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/1/WHO_PHP_34.pdf)
- 38) Yong PL, Saunders RS, Olsen LA; The Healthcare Imperative: Lowering Costs and Improving Outcomes: Workshop Series Summary; Institute of Medicine (US) Roundtable on Evidence-Based Medicine; editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. 6,

Danksagung aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt