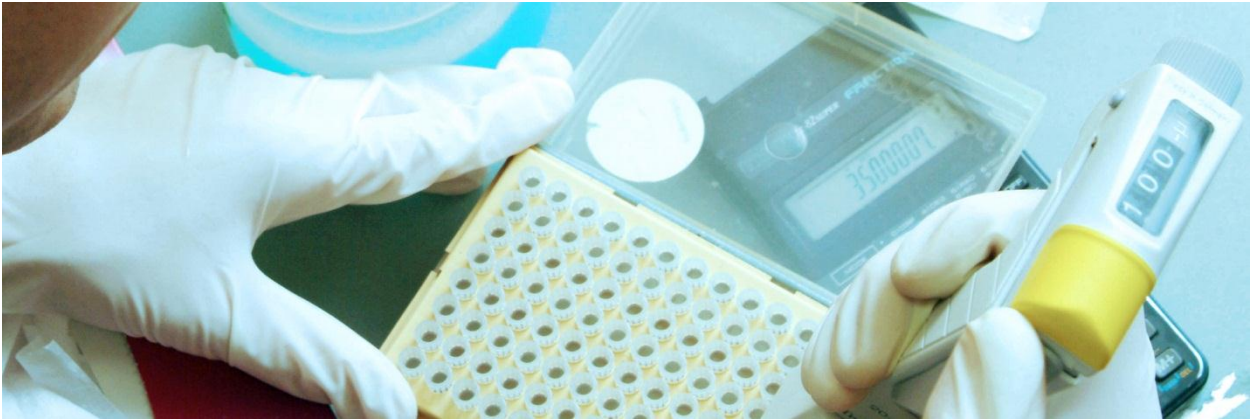


# Stellenwert des PSA-Wertes bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms



Bericht vom 31. Oktober 2011

---

## Kurzfassung

Prostatakrebs ist mit ca. 30% aller Krebsneuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung beim Mann. In der Schweiz werden pro Jahr ca. 5'700 Männer mit Prostatakrebs diagnostiziert. Mit rund 1'300 Todesfällen pro Jahr ist Prostatakrebs die zweithäufigste Krebstodesursache beim Mann. Mit der Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens ("PSA-Wert") besteht die Möglichkeit, ein Prostatakarzinom frühzeitig zu erkennen.

Im vorliegenden Bericht wird die Frage bearbeitet, ob eine Bestimmung des PSA-Wertes im Rahmen von individuellen Früherkennungsuntersuchungen zur Diagnose eines Prostatakarzinoms bei diesbezüglich symptomlosen Männern ohne Risikofaktoren sinnvoll ist. Dabei wird der diagnostische Wert der PSA-Bestimmung nicht isoliert, sondern gesamtheitlich betrachtet. Dazu gehören auch die Konsequenzen, die sich durch ein positives oder negatives Testergebnis ergeben können. Schliesslich wird das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet.

Auf Basis der bestehenden Literatur lässt sich feststellen, dass die Bestimmung des PSA-Wertes im Rahmen der Früherkennung die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren. Offensichtlich hält sich dabei aber die Diagnose von behandlungsbedürftigen Karzinomen im Frühstadium mit der Diagnose von nicht behandlungsbedürftigen Karzinomen die Waage. Des Weiteren wird trotz Bestimmung des PSA-Wertes eine Reihe von behandlungsbedürftigen Karzinomen *nicht* entdeckt, so dass sich insgesamt kein oder kein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität ergibt und der Effekt auf die krankheitsspezifische Mortalität gering ist. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Bestimmung des PSA-Wertes auch mit zum Teil erheblichen unerwünschten Wirkungen (Folgeuntersuchungen) verbunden ist. Diese führen insgesamt zu weniger Lebensqualität bei Durchführung des Tests. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ist negativ. Dies bedeutet, dass infolge der Bestimmung des PSA-Wertes insgesamt mehr Kosten anfallen und weniger Wirkung erzielt wird, als wenn die PSA-Bestimmung unterlassen würde. Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

- 1 Die Bestimmung des PSA-Wertes in Hinblick auf die Früherkennung eines Prostatakarzinoms bei diesbezüglich symptomlosen Männern ohne Risikofaktoren (erbliche, familiäre Belastung) ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht gerechtfertigt.
- 2 Wird die Bestimmung des PSA-Wertes von einem Mann ohne Risikofaktoren eingefordert, muss durch den Arzt eine umfassende Aufklärung über die Vor- und Nachteile des Tests und der möglichen Konsequenzen der Testdurchführung erfolgen. Die Kosten für die Durchführung des Tests sind in diesem Falle vom Einfordernden selbst zu tragen und sollen nicht über die Grundversicherung abgerechnet werden.

## Abrégé

Le cancer de prostate représente environ 30% des maladies cancéreuses chez les hommes. Avec 1'300 décès par an, le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité due à une maladie cancéreuse chez les hommes en Suisse. L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une enzyme sécrétée par le tissu de la prostate. Des taux sanguins élevés de PSA suggèrent la présence d'un cancer de la prostate (sans le prouver). C'est pourquoi le taux sanguin de PSA est souvent déterminé dans le cadre d'un dépistage précoce.

Cet étude a pour but d'analyser le rapport coût/efficacité de la détermination du taux de PSA dans le cadre du dépistage précoce du cancer de la prostate chez les hommes sans symptômes et sans antécédents familiaux. Elle prend non seulement en compte la valeur diagnostique du test, mais aussi les conséquences potentielles du résultat de cet examen, qu'il soit positif ou négatif.

Se fondant sur la littérature scientifique, on peut dire que la détermination du PSA dans le dépistage précoce augmente les chances de diagnostiquer un cancer de la prostate. Le diagnostic d'un cancer dans les premiers stades nécessitant un traitement s'équilibre toutefois avec ceux n'en exigeant pas. Par ailleurs, la détermination du PSA ne permet pas de détecter tous les cancers devant être traités, de sorte que dans l'ensemble, on ne constate aucun effet significatif sur la mortalité globale et celui sur la mortalité spécifique reste faible. Par ailleurs, il convient de noter que la détermination du PSA est également associée à des effets négatifs considérables. Le rapport coût/efficacité est globalement négatif. Cela signifie que la détermination du PSA va de pair avec des coûts supplémentaires, mais moins d'effet est obtenu.

Les conclusions de cette étude conduisent aux recommandations suivantes<sup>1</sup>:

- 1 Compte tenu des données disponibles, la détermination de PSA en termes de détection précoce du cancer de la prostate chez les hommes asymptomatiques sans autres facteurs de risque (antécédents familiaux) n'est pas justifiée.
- 2 Si un patient sans facteurs de risque souhaite la détermination du taux de PSA, le médecin est obligé de l'informer en détail des avantages, inconvénients et conséquences possibles du test. Le cas échéant, les frais doivent être pris en charge par le patient et ne peuvent pas être facturés à la charge de la LAMal.

---

<sup>1</sup> Uniquement la version allemande fait foi

## Vorwort

Das Medical Board ist ein von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängiges Gremium. Es besteht aus dem Expertenrat und dem interdisziplinären Team der Geschäftsstelle. Themenspezifisch werden externe Fachspezialisten beigezogen.

Aufgabe des Medical Board ist es, diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts zu analysieren. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel. Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 30. April 2009)" verwiesen. Dieser kann auf der Webseite des Medical Board eingesehen werden ([www.medical-board.ch](http://www.medical-board.ch)).

Der vorliegende Bericht "Stellenwert des PSA-Wertes bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms" wurde im Zeitraum von März bis September 2011 erarbeitet. Die Literatursuche und –auswertung, die inhaltliche Bearbeitung der einzelnen Kapitel sowie die Formulierung des Berichts erfolgten durch das Team der Geschäftsstelle. Die Berichtsentwürfe wurden durch den Expertenrat geprüft und gemeinsam mit dem Team der Geschäftsstelle im Rahmen von drei Workshops des Medical Board diskutiert. Die Schlussfassung des Berichts mit den Empfehlungen wurde im Oktober 2011 durch das Medical Board verabschiedet.

Für die Bearbeitung des vorliegenden Berichts wurden auf Vorschlag der FMH und FAMH folgende Fachspezialisten beigezogen:

- Prof. Dr. med. Franz Recker, Kantonsspital Aarau
- Prof. Dr. med. George Thalmann, Inselspital Bern
- Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein, Universitätsspital Zürich

Dies umfasste je ein rund zweistündiges Interview zu den medizinischen Aspekten der Fragestellung durch zwei Vertreter des Teams der Geschäftsstelle sowie eine Stellungnahme insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts (Kapitel 1 bis 4). Das Medical Board dankt den Fachspezialisten für ihre wertvollen Beiträge. Sie waren nicht in die Erstellung der Schlussfassung des Berichts eingebunden. Der Bericht und insbesondere die Empfehlungen wurden durch das Medical Board erarbeitet und geben nicht notwendigerweise die Meinung der Fachspezialisten wieder.

**Medical Board***Expertenrat:*

- Nikola Biller-Andorno, Prof. für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, PhD Nursing Science, Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Stefan Felder, Prof. für Gesundheitsökonomie, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. für klinische Epidemiologie, Universität Bern
- Peter Meier-Abt, Prof. für klinische Pharmakologie, Präsident der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Urs Metzger, Prof. em. Chefarzt Chirurgische Klinik des Stadtspitals Triemli, Zürich
- Brigitte Tag, Prof. für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

*Team der Geschäftsstelle:*

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. theol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Christoph Cottier, PD Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Andreas U. Gerber, Prof. Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. med., MPH, Ernst Basler + Partner

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Ausgangslage .....	1
1.2	Fragestellung .....	4
1.3	Literatursuche .....	5
2	Medizinische Wirkungen .....	9
2.1	Erwünschte Wirkungen .....	9
2.1.1	Sensitivität und Spezifität des PSA-Wertes .....	9
2.1.2	Studienergebnisse .....	11
2.1.3	Diskussion .....	18
2.2	Unerwünschte Wirkungen .....	20
2.2.1	Studienergebnisse zu direkten unerwünschten Wirkungen .....	20
2.2.2	Studienergebnisse zu indirekten unerwünschten Wirkungen .....	20
2.3	Bestimmung der QALY .....	22
2.3.1	Studienergebnisse .....	22
2.3.2	Annahmen und Berechnungen .....	22
2.3.3	Diskussion .....	27
3	Kosten .....	29
4	Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen .....	32
4.1	Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis .....	32
4.2	Diskussion .....	33
4.3	Einfluss auf die Gesundheitskosten .....	33
5	Abwägung der ethischen Aspekte .....	35
5.1	Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen .....	35
5.2	Sozialethische Abwägung .....	37
5.3	Individauethische Abwägung .....	39
6	Abwägung der rechtlichen Aspekte .....	41
6.1	Rechtliche Ausgangslage .....	41
6.2	Zur WZW-Konformität der PSA-Wert-Bestimmung .....	41
6.3	Patientenaufklärung und Behandlung .....	42
6.4	Haftungsfragen .....	44
6.5	Zusammenfassung der rechtlichen Aspekte .....	44
7	Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen .....	45
7.1	Zusammenfassung und Gesamtwürdigung .....	45
7.2	Empfehlungen .....	49

## **Anhang**

- A1 Erläuterung von Fachbegriffen zur Beschreibung der diagnostischen Güte
- A2 Quellennachweis

# 1 Einleitung

## 1.1 Ausgangslage

Prostatakrebs ist mit ca. 30% aller Krebsneuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung beim Mann. In der Schweiz werden pro Jahr bei ca. 5'700 Männern Prostatakrebs diagnostiziert. Mit rund 1'300 Todesfällen pro Jahr ist Prostatakrebs die zweithäufigste Krebstodesursache beim Mann [Nationales Institut für Krebsepidemiologie und Registrierung, 2011]. Im internationalen Vergleich liegt die Schweizer Inzidenzrate eher hoch, allerdings deutlich niedriger als in den USA (dort sind insbesondere auch afroamerikanische Männer betroffen). An Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom werden einerseits eine genetische Disposition (familiäre Häufung), andererseits aber auch bestimmte Ernährungsgewohnheiten [Giovannucci et al., 1993; Kolonel., 2001; Michaud et al., 2001] und Lebensweisen [Giles et al., 2003] genannt.

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu sterben, ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Neben den genannten Risikofaktoren ist die Ausdehnung des Karzinoms im Moment der Diagnose ein entscheidender Faktor für die Prognose. Ist das Karzinom zu diesem Zeitpunkt auf die Prostata beschränkt, so beträgt die Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit praktisch 100%. Damit ist verständlich, dass in den letzten Jahren der Möglichkeit einer Früherkennung des Prostatakarzinoms vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Die Methodik der **Früherkennung** im Einzelfall stützt sich auf die folgenden tragenden Elemente:

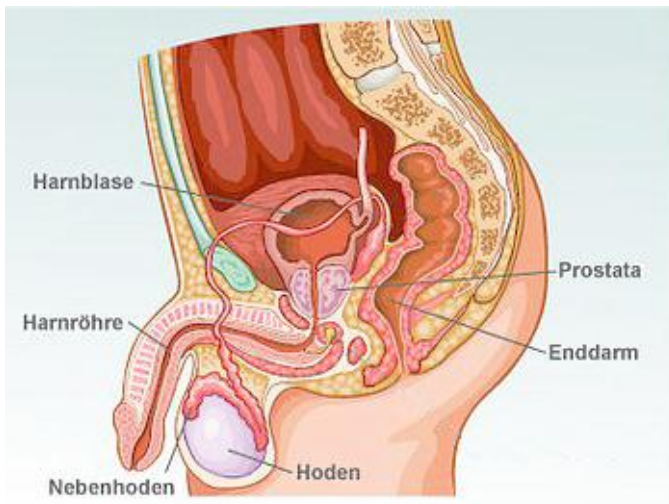
- Die digitale rektale Untersuchung der Prostata (in der Folge als "DRE" bezeichnet, als Akronym für die englische Bezeichnung "**d**igital **r**ectal **e**xamination")
- Die Bestimmung des **prostataspezifischen Antigens** ("PSA-Wert") im Serum
- Bei pathologischen Werten des PSA-Wertes erfolgt in der Regel zunächst eine zeitlich versetzte Kontrollbestimmung. Sollte auch dieser Wert erhöht sein, wird meistens eine Biopsie des Prostatagewebes durchgeführt, auf Grund derer über das weitere Vorgehen entschieden wird.

Bedingt durch den Fortschritt der Medizin wird derzeit auch die Verwendung von anderen Indikatoren der Früherkennung diskutiert. Diese sind jedoch zum grossen Teil noch Gegenstand der Grundlagenforschung und werden in diesem Bericht nicht behandelt. Ebenfalls nicht behandelt wird die Frage der PSA-Wert-Bestimmung bei Patienten mit einem erhöhten Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (z.B. erbliche Belastung) sowie die Rolle der PSA-Wert-Bestimmung bei Patienten, die bereits an einem Karzinom erkrankt sind (Therapie und Verlaufskontrolle).

In der Schweizerischen Gesundheitsbefragung 2008 gaben 59% der Männer im Alter von 50 bis 74 Jahren an, dass sie schon einmal eine Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs durchgeführt hatten. Allerdings wurde in der Befragung nicht nach Untersuchungsmethoden differenziert.



Die Prostata (Vorsteherdrüse) zählt zu den inneren Geschlechtsorganen des Mannes. Die Prostata produziert Sekrete, die bei der Ejakulation in die Harnröhre abgegeben werden. Das Prostatasekret enthält zum einen das Protein Spermin, welches bewegungsfördernd auf die Spermien wirkt; zum anderen wird von den Prostatazellen das prostataspezifische Antigen (PSA) produziert, welches das Ejakulat durch Spaltung bestimmter Eiweiße dünnflüssiger macht. Die Prostata gleicht in Größe und Form einer Kastanie, liegt unterhalb der Harnblase und umschließt den Anfangsteil der Harnröhre (Urethra) bis zum Beckenboden. An die Rückseite der Prostata grenzt der Enddarm (Rektum). Das gesamte Organ wird von einer Kapsel aus Bindegewebe umkleidet (*Abbildung 1*).



*Abbildung 1: Anatomische Lage der Prostata*

Im Alter kommt es typischerweise zu einer gutartigen Vergrößerung der Prostata, welche als benigne Prostatahyperplasie (BPH) bezeichnet wird. Diese gutartige Drüsenvergrößerung geht oft mit Symptomen wie beispielsweise nächtlichem Drang zum Wasserlassen, Harnverhalt oder abgeschwächtem Harnstrahl bei gleichzeitig erhöhtem Blasenentleerungsdruck einher. Deutlich abzugrenzen von der gutartigen Vergrößerung ist das Prostatakarzinom. Hierbei handelt es sich um eine bösartige Neubildung von Drüsengewebe der Prostata, die insbesondere im Frühstadium der Erkrankung symptomlos verlaufen kann.

Die Problematik der klassischen Früherkennungsuntersuchung für diesbezüglich symptomlose Männer geht darauf zurück, dass beide Verfahren (DRE und PSA, auch in der Kombination) sehr unpräzise sind, also nur über eine niedrige Sensitivität und Spezifität verfügen (vgl. Anlage 1 zur Begriffserläuterung). Bei der rektalen Untersuchung können nur Karzinome erfasst werden, die nahe der bindegewebigen Organgrenze ("kapselnah") wachsen. Zudem ist der PSA-Wert kein Krebsmarker im eigentlichen Sinne, da auch die gesunde Prostata PSA bildet und sich erhöhte PSA-Werte auch bei der zuvor genannten gutartigen Prostatavergrößerung (BPH) finden, die aber primär keine (neoplastische, tumorrelevante) Krankheitsbedeutung haben.

Ein zusätzliches Problem ist der individuell sehr unterschiedliche Verlauf eines (diagnostizierten) Prostatakarzinoms. Insbesondere bei älteren Patienten nimmt das Prostatakarzinom oft einen zeitlich

sehr langsamen Krankheitsverlauf (zum Teil über 15 Jahre, möglicherweise länger). Somit werden viele Patienten, bei denen das Karzinom im 6. oder 7. Lebensjahrzehnt auftritt und diagnostiziert wird, nicht *an* diesem Karzinom, sondern einer anderen Alterskrankheit versterben (zum Beispiel an einer kardiovaskulären Erkrankung). In diesen Fällen wäre das Karzinom trotz seiner Existenz nicht behandlungsbedürftig. Allerdings gibt es auch Karzinome, die aggressiv und schnell infiltrierend wachsen, bevor spezifische Symptome auftreten. Solche Karzinome könnten zumindest teilweise mit der Früherkennungsuntersuchung frühzeitig erfasst werden, was einen echten Vorteil für die Patienten darstellt. Für die Früherkennung bei jüngeren Patienten (40 oder 50 Jahre) steht die Problematik der niedrigen Sensitivität und Spezifität im Vordergrund. So können Prostatakarzinome, die mit einer frühzeitigen Therapie geheilt werden könnten, trotz der Früherkennungsuntersuchung "übersehen" werden (falsch negative Befunde infolge schlechter Sensitivität des Tests). Andererseits können positive Befunde der Früherkennungstests weitere Untersuchungen oder gar Behandlungen mit den behandlungsimmanenten Risiken für Komplikationen nach sich ziehen, obwohl eigentlich gar kein behandlungsbedürftiges Karzinom vorgelegen hat. Wesentlich für die Beurteilung der Früherkennungstests des Prostatakarzinoms ist also nicht nur, inwiefern sie Karzinome generell zu erkennen vermögen, sondern darüber hinaus, ob sie zwischen behandlungsbedürftigen und nicht-behandlungsbedürftigen Karzinomen unterscheiden können. Für diese Unterscheidung werden Prostatakarzinome aufgrund ihrer Grösse und Ausdehnung in Stadien eingeteilt. Hierzu gibt es mehrere Klassifikationssysteme. Die folgende *Tabelle 1* zeigt sie mit den zutreffenden Erläuterungen.

VACURG <sup>1</sup>	TNM-System	Amerikanisches System	Erläuterung
I	T <sub>1</sub>	A	Karzinom als Zufallsbefund
	T <sub>1a</sub>	A <sub>1</sub>	Drei oder weniger mikroskopische Karzinomherde
	T <sub>1b</sub>	A <sub>2</sub>	Mehr als drei mikroskopische Karzinomherde
II	T <sub>1-2</sub>	B	Intrakapsuläre Ausdehnung
	T <sub>2a</sub>	B <sub>1</sub>	Tumor ≤ 1.5 cm
	T <sub>2b</sub>	B <sub>2</sub>	Tumor > 1.5 cm
III	T <sub>3-4</sub>	C	Extrakapsuläre Ausdehnung
	T <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	Infiltration der Kapsel, des Blasenhalses oder der Samenblasen
	T <sub>4</sub>	C <sub>2</sub>	Infiltration weiterer benachbarter Strukturen
IV	T <sub>0-4</sub>	D	Mit Metastasen Nachweis
	N <sub>1</sub>	D <sub>1</sub>	Metastase mit solitärem Lymphknoten ≤ 2 cm
	N <sub>2</sub>		Solitärer oder multipler Lymphknotenbefall > 2 cm, ≤ 5 cm
	N <sub>3</sub>		Lymphknotenbefall > 5 cm
	M <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	Knochen und Organmetastasen

<sup>1</sup> Veterans Administration Cooperative Urological Research Group

*Tabelle 1: Stadieneinteilung des Prostata-Karzinoms*

Darüber hinaus wird die "Aggressivität" des Karzinoms aufgrund einer mikroskopischen Beurteilung von Prostatagewebeprobeen eingeschätzt. Die Einschätzung wird mit Hilfe eines 10-Punkte-Scores dokumentiert, der nach dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason benannt ist. Ein Gleason-Score von 2 bis 4 steht für gut differenzierte und wenig aggressive Tumoren, ein Score von 5 bis 6 beschreibt mittelgradig differenzierte Tumoren, ein Score von 7 steht für mittelgradig bis schlecht differenzierte und ein Score von 8 bis 10 für schlecht- bis entdifferenzierte Tumoren, denen der höchste "Aggressivitätsgrad" zugeordnet wird. Das Prostatagewebe wird für die Bestimmung des Gleason-Scores durch mehrere Stanzbiopsien der Prostata gewonnen<sup>2</sup>. Da die Proben im Vergleich zur Grösse des Gesamtorgans sehr klein sind, hängt es vor allem von der Erfahrung des Untersuchers ab, ob die Proben auch aus dem als "suspekt" eingeschätzten Organbereich entnommen wurden.

Die Therapie des Prostatakarzinoms ist abhängig von diesen zuvor beschriebenen Untersuchungsergebnissen. Heute stehen im Wesentlichen folgende Optionen zur Verfügung:

- Der Ansatz der "active surveillance", d.h. eine engmaschige Kontrolle des weiteren Krankheitsverlaufs ohne direkten therapeutischen Eingriff
- Operative Entfernung der Prostata (radikale Prostatektomie)
- Bestrahlungstherapie
- Hormontherapie
- Chemotherapie
- Kombination mehrerer der beschriebenen Verfahren

Die genannten Verfahren können zum Teil mit erheblichen unerwünschten Wirkungen einhergehen. Die optimale Therapie eines Prostatakarzinoms ist noch Gegenstand der Forschung.

Vor diesem Hintergrund kommt bei der Entscheidung für oder gegen eine Bestimmung des PSA-Wertes im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung sozial- und individualethischen Gesichtspunkten eine besondere Bedeutung zu.

## 1.2 Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wird die Frage bearbeitet, ob eine Bestimmung des PSA-Wertes im Rahmen von individuellen Früherkennungsuntersuchungen zur Diagnose eines Prostatakarzinoms bei diesbezüglich symptomlosen Männern ohne Risikofaktoren sinnvoll ist. Hierzu werden nicht nur die Durchführung des Tests selbst, sondern auch die Konsequenzen, die sich durch ein positives oder negatives Testergebnis ergeben können sowie das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet.

---

<sup>2</sup> Es wird generell zwischen einer Stanzbiopsie und einer (Fein-)Nadelbiopsie unterschieden. Bei der Stanzbiopsie werden Gewebezylinder mittels Nadeln mit einem Durchmesser von 1.1 bis 1.2 mm Durchmesser gewonnen, die dann histologisch untersucht werden können. Der Nadeldurchmesser bei der Nadelbiopsie ist geringer. Die Untersuchung eignet sich eher für die Gewinnung und anschließende Beurteilung von Zellen.

Grundlage der Beurteilung ist das Dokument "Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 30. April 2009".

Dementsprechend werden in einem ersten, deskriptiven Teil:

- Daten und Fakten gesammelt und geprüft,
- die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) ermittelt,
- die Kosten ermittelt und
- Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse gebildet.

Wir stützen uns dabei, soweit möglich, auf Studien und Erhebungen ab. Um konkrete Aussagen machen zu können, werden quantitative Grössen für Wirkungen und Kosten ermittelt bzw. abgeschätzt. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen. Diese Ergebnisse werden in einem wertenden Teil diskutiert bezüglich ihrer

- ethischen Aspekte und
- rechtlichen Aspekte

Auf der Basis dieser Erkenntnisse wird eine Gesamtwürdigung vorgenommen und Empfehlungen formuliert.

### **1.3 Literatursuche**

Zur Beurteilung der Wirkung der PSA-Bestimmung wurde auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zurückgegriffen, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Darüber hinaus wurde auch nach systematischen Reviews und Meta-Analysen als Grundlage für die Beurteilung gesucht.

Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach Publikationen verwendet:

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

unter Verwendung der Suchbegriffe (und Kombinationen, als freier Text, in Titel und Abstract und als MeSHterm)<sup>3</sup>:

---

<sup>3</sup> Das Suchprotokoll für die Datenbank PubMed stellt sich beispielsweise wie folgt dar: ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR

- 
- Prostate
  - Cancer
  - Prostatic neoplasms
  - Diagnosis
  - Mass-Screening
  - Screening
  - Early detection of cancer
  - mortality
  - PSA

Die Auswahl der Publikationen wurde auf englisch-, französisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suche erfolgte jedoch nur mit den obengenannten englischsprachigen Begriffen. Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen wurden auf Hinweise zu weiteren Publikationen geprüft.

Die Literatursuche mit den oben genannten Suchbegriffen ist sehr weit gefasst. Sie ergibt damit zahlreiche Publikationen, die für die Bearbeitung der Fragestellung nicht relevant sind, da sie gar keine Studienergebnisse beschreiben, so zum Beispiel Editorials, Studienprotokolle oder Guidelines. Des Weiteren werden mit der Suchstrategie auch Beobachtungsstudien, Studien zur Therapie des Prostatakarzinoms und andere Publikationen identifiziert, die das von uns gewählte Einschlusskriterium nicht erfüllen. Die meisten Publikationen können schon an Hand des Titels als "nicht relevant" für die Fragestellung identifiziert werden. Bei einer Reihe von Publikationen ist das erst nach Beurteilung des Abstracts möglich, und bei einigen Studien ist hierzu die Beurteilung des Volltextes notwendig. Die Reduktion von ursprünglich 1'933 identifizierten Publikationen auf 8 Publikationen, die in die Bewertung eingeflossen sind, ist also nicht auf eine restriktive Auswahl zurückzuführen, sondern der Breite der Suchkriterien geschuldet. Der Verlauf der Literatursuche ist in *Abbildung 2* dargestellt.

Eine Liste mit als relevant eingestuften Publikationen wurde den oben genannten Fachspezialisten zur Begutachtung vorgelegt sowie im Vernehmlassungsverfahren den Dekanaten der fünf Schweizerischen Medizinfakultäten zur Kenntnis gebracht. Das Vernehmlassungsverfahren ergab Hinweise auf weiterführende Sekundärliteratur. Hinweise auf weitere Publikationen von Studien, die die Einschlusskriterien erfüllen, ergaben sich nicht.

In die Beurteilung eingeschlossen wurden alle Publikationen zu RCT, die mit der Zielsetzung durchgeführt wurden, den Einfluss der Früherkennung mittels des PSA-Wertes auf die Mortalitätsrate zu untersuchen und bei denen in der Interventionsgruppe eine Früherkennungsuntersuchung mittels Bestimmung des PSA-Wertes durchgeführt worden war und in einer Kontrollgruppe keine

Bestimmung des PSA-Wertes geplant war ("Einschlusskriterium"). Gibt es zu einer Studie mehrere Veröffentlichungen (zum Beispiel mit Publikation von Zwischenergebnissen), wurde jeweils lediglich die letzte Veröffentlichung zur Studie berücksichtigt.

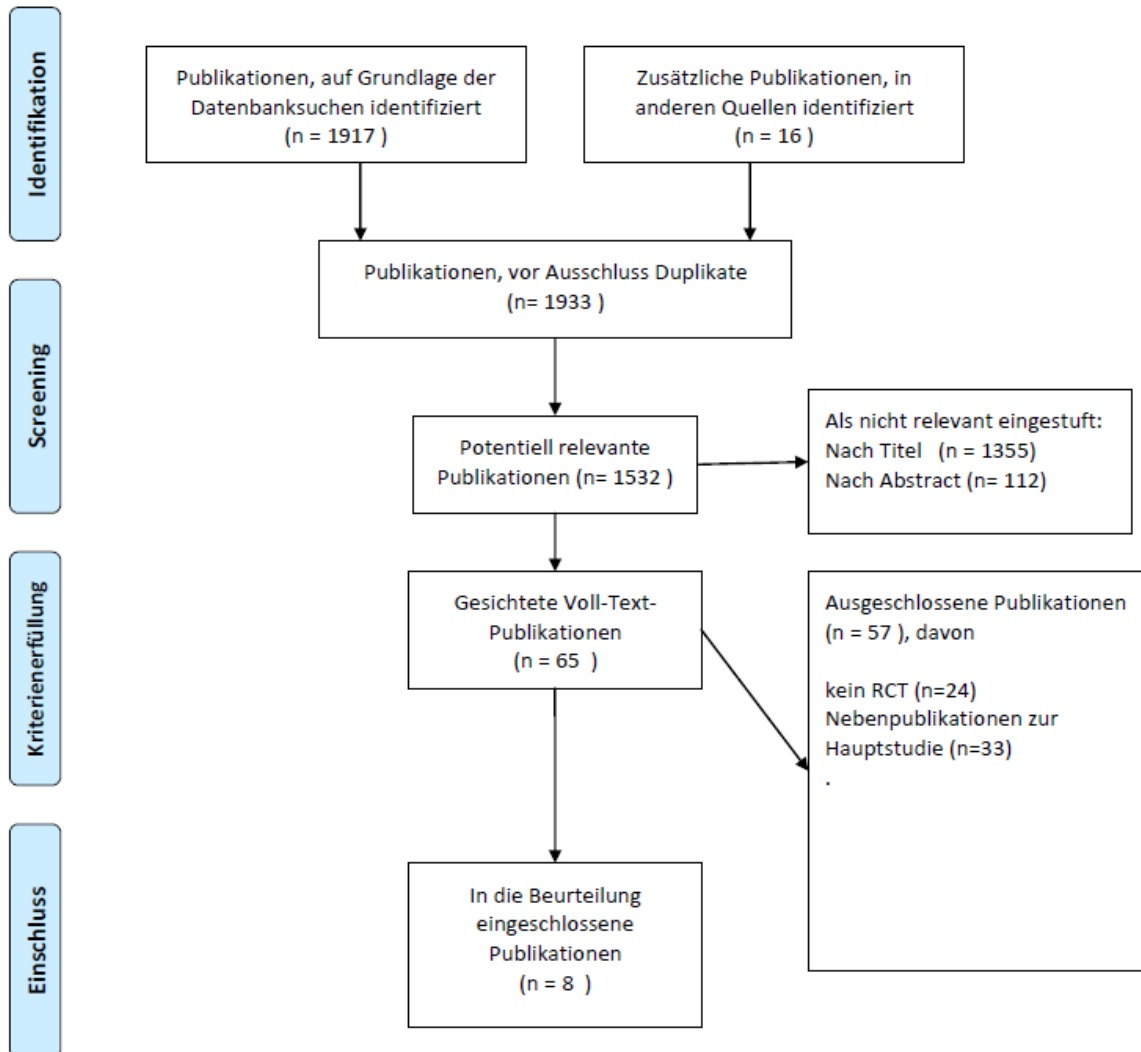


Abbildung 2: Verlauf der Literatursuche (Stichtag 27.05.2011)

Die Qualitätsbewertung der identifizierten und in die Bewertung eingeschlossenen Literatur erfolgte gemäss einer leicht modifizierten Form des Vorgehens des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>4</sup> durch zwei voneinander unabhängige Begutachter und wurde dann einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet:

<sup>4</sup> <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

<b>Geringe Bias-Vermutung</b>	<b>A</b>	Alle oder der überwiegende Teil der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews nicht zu erwarten.
<b>Niedrige bis mässige Bias-Vermutung</b>	<b>B1</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews kaum zu erwarten.
<b>Mässige bis hohe Bias-Vermutung</b>	<b>B2</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews evtl. zu erwarten.
<b>Hohe Bias-Vermutung</b>	<b>C</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews zu erwarten.

Tabelle 2: Kategorien für die Qualitätsbeurteilung

---

## 2 Medizinische Wirkungen

### 2.1 Erwünschte Wirkungen

Bei den erwünschten Wirkungen sind einerseits die diagnostische Güte des PSA-Wertes allgemein und andererseits die Ergebnisse von klinischen Studien, in denen der PSA-Wert als Früherkennungsuntersuchung eingesetzt wurde, zu betrachten. Diese werden im Folgenden getrennt dargestellt.

#### 2.1.1 Sensitivität und Spezifität des PSA-Wertes

Die meisten bisher durchgeführten Studien zur diagnostischen Güte des PSA-Wertes (vgl. Anhang A1) unterliegen einem sogenannten "verification bias": Patienten mit einem abnormen Testergebnis erhalten in der Regel eine Biopsie mit dem Ziel, das Testergebnis histologisch zu verifizieren, während Patienten mit einem normalen Testergebnis lediglich "klinisch" überwacht werden.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse einer 2003 veröffentlichten Meta-Analyse von 13 Publikationen, die alle einem verification bias unterlagen, mit grosser Vorsicht zu interpretieren. Mistry und Cable gaben die Sensitivität mit 72.1%, die Spezifität mit 93.2% und den Positive Predictive Value (PPV) mit 25.1% an [Mistry et al., 2003].

Thompson et al. versuchten, das Problem des verification bias zu umgehen, indem sie in einer Studie zur Effektivität der medikamentösen Prävention von Prostatakarzinomen bei allen Patienten eine Prostatabiopsie durchführten, unabhängig von der gewählten Therapie. Bei einem angenommenen PSA-Grenzwert von 4 ng/ml betrug die Sensitivität 20.5% und die Spezifität 93.8% [Thompson et al., 2005].

Der Bestimmung des Grenzwertes, ab dem ein PSA-Wert als pathologisch gewertet wird, ist von grosser klinischer Bedeutung und hat auch einen Einfluss auf die Werte der diagnostischen Güte.

Holmström et al. haben in einer Fall-Kontrollstudie in einer schwedischen Population diese Werte abhängig vom PSA-Grenzwert bestimmt. Bei PSA-Grenzwerten von 3, 4 und 5 ng/ml betrug die Sensitivität 59%, 44% und 33%, die Spezifität 87%, 92% und 95%, welche in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen liegen [Holmström et al., 2009]. Die Autoren heben hervor, dass zur Beurteilung der Wertigkeit eines Screening-Tests die "Likelihood-Ratios" von besonderer Bedeutung sind, da diese im Gegensatz zum PPV (Positive Predictive Value) nicht abhängig von der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung sind (vgl. Anhang A1). Bei einer negativen Likelihood-Ratio von  $\leq 0.1$  kann das Vorliegen einer Erkrankung mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Dieser Wert wurde in der genannten Studie jedoch für die jeweiligen Cut-off-Punkte überschritten, so dass die Bestimmung des PSA-Wertes nicht die Anforderungen an einen Screening-



Test erfüllt (Tabelle 3). Hierfür müsste die Sensitivität und Spezifität (und damit verbunden die negative und positive Likelihood-Ratio) deutlich besser liegen, als dies zurzeit der Fall ist.

Cut-off des PSA-Wertes (ng / ml)	Sensitivität	Spezifität	LR -	LR +
3	0.59	0.87	0.47	4.5
4	0.44	0.92	0.61	5.5
5	0.33	0.95	0.70	6.6

Tabelle 3: Negative (LR -) und Positive (LR +) Likelihood-Ratio in Abhängigkeit des PSA-Schwellenwertes (Cut-off)

Auch die Bestimmung von Fraktionen des PSA-Wertes (z.B. das Verhältnis von freiem PSA zum Gesamt-PSA-Wert (f/t PSA) oder von cPSA) führt offensichtlich nur bedingt zu einer Verbesserung der diagnostischen Güte [Roddam et al., 2005].

Darüber hinaus besteht neu die Möglichkeit der Berechnung des Prostate Health Index (phi). Dieser resultiert aus der Kombination aus Gesamt PSA, freiem PSA und einer neuen Unterfraktion des PSA, dem p2PSA. Im Spezifitätsvergleich mit PSA und freiem PSA hat sich gezeigt, dass phi eine signifikante Verbesserung der klinischen Spezifität bei der Erkennung von Prostatakrebs darstellen kann. Es handelt sich aber um vorläufige, erste Ergebnisse, die noch in einer grösseren Patientenpopulation zu bestätigen sind [Le et al., 2010].

Gemäss einer Meta-Analyse von Hoogendam et al. [Hoogendam et al., 1999] ist die digitale rektale Untersuchung (DRE) als alleinige Untersuchung nicht ausreichend. Auch in der Kombination mit dem PSA-Wert erhöht sich die diagnostische Güte der Früherkennungsuntersuchung nicht wesentlich. Trotzdem wird die Kombination beider Verfahren empfohlen, da in seltenen Fällen palpatorisch ein Karzinom entdeckt werden kann, obwohl der PSA-Wert unauffällig ist [Catalona et al., 1994].

Relevant ist auch die Anzahl der sich auf dem Markt befindlichen unterschiedlichen Testverfahren für die Bestimmung des PSA-Wertes. Zurzeit gibt es schätzungsweise 10 bis 20 Testverfahren (im Sinne von Test-Kits), die sich auf zwei Standards beziehen (Hybritech oder WHO-Standard). Je nach verwendeter Bestimmungsmethode, respektive Hersteller können die Ergebnisse um 15 - 20% variieren. Nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten zeigen qualitätssichernde Labor-Ringversuche, dass die Ergebnisse der Einzeltests verglichen mit dem Wert der Standardprobe durchaus um  $\pm 2.0$  ng/ml abweichen können. Aus labormedizinischer Sicht ist somit die Festlegung eines Cut-off-Punktes von 3 oder 4 ng/ml nicht sinnvoll, da ein "Graubereich" von 2 - 10 ng/ml besteht, in dem nicht sicher festgelegt werden kann, ob das Testergebnis wirklich als pathologisch einzustufen ist. Der bisher auch in den Studien verwendete "Schwellenwert" von 3, respektive 4 ng/ml hat sich rein klinisch durchge-

setzt. Damit die Testergebnisse verglichen und eingeordnet werden können, sind in jedem Fall bei der Dokumentation der Testergebnisse nicht nur der Zahlenwert mit dem entsprechenden Referenzbereich, sondern auch die Herstellerfirma des Testsystems und die Testgeneration anzugeben.

Weitere Einflussmöglichkeiten auf die Höhe des PSA-Wertes liegen in der Probenverarbeitung. Gemäss der offiziellen Empfehlung der Academy of the American Association for Clinical Chemistry muss die Blutprobe innerhalb von 3 Stunden zentrifugiert sein und kann dann bis zu 24 Stunden vor der Analyse im Kühlschrank aufbewahrt werden. Andernfalls muss die Probe eingefroren werden, da sonst der Verlust von Immunreaktivität des PSA zu verfälschten Werten führt.

### 2.1.2 Studienergebnisse

Es konnten insgesamt sechs randomisierte Studien<sup>5</sup> identifiziert werden. Dabei handelt es sich um

- den Quebec Prospective Randomized Trial,
- den PLCO Cancer Study Trial,
- die ERSPC (European Randomised Screening for Prostate Cancer) – Studie,
- die Stockholm – Studie,
- die Norrköping – Studie,
- die CAP (Comparision Arm for ProtecT) – Studie.

Zur CAP-Studie liegen noch keine Ergebnisse vor. Die Erkenntnisse der anderen fünf Studien sind in acht Publikationen beschrieben.

Der **Quebec Prospective Randomized Trial** (oder Laval University Prostate Cancer Screening Program) startete im Jahr 1988 und hatte zum Ziel, den Einfluss des Screenings auf Prostatakarzinom auf die Krebs-spezifische Mortalitätsrate zu untersuchen. Insgesamt wurden 46'486 Männer im Alter von 45 – 80 Jahren randomisiert einer Screening-Gruppe oder einer Kontrollgruppe zugewiesen. In der Studie wurden die Männer in der Screening-Gruppe sowohl mit den Männern in der Kontrollgruppe, als auch mit den Männern in der Screening-Gruppe verglichen, die die Durchführung des Tests verweigerten.

Die wesentlichen Charakteristika dieser Studie sind in der folgenden *Tabelle 4* zusammengefasst.

---

<sup>5</sup> Es ist zu berücksichtigen, dass in diesen Studien sowohl Patienten ohne als auch mit einer familiären Belastung eingeschlossen wurden.

Studie	Charakteristika
Quebec-Studie [Labrie et al., 2004]	<p>Anzahl der Männer: 46'486; Altersspektrum der Teilnehmer: 45 - 80 Jahre</p> <p>Patientenrekrutierung: 1988</p> <p>Screening-Gruppe: 31'133 eingeladen, davon 7'348 teilnehmend.</p> <p>Kontrollgruppe: 15'353 eingeladen, davon 14'231 eingeschlossen</p> <p>Screening-compliance<sup>6</sup>: 24%</p> <p>Kontaminationsrate<sup>7</sup> in der Kontrollgruppe: nicht erfasst (mindestens &gt; 7.3%)</p> <p>Primärer Studienendpunkt: Prostatakarzinom-Letalität (durch offizielle Todesstatistikstelle erfasst)</p> <p>Median des follow-up: 7.93 Jahre (1988-1999)</p> <p>Erstuntersuchung: Durchführung PSA-Bestimmung + DRE; Folgeuntersuchungen: nur PSA-Bestimmung.</p> <p>Zusätzliche diagnostische Massnahme bei PSA-Werten &gt; 3.0 ng/ml, PSA-Zunahme um 20% und/oder auffälliger DRE: transrektaler Ultraschall</p> <p>Untersuchungsintervall: nicht berichtet</p>

Tabelle 4: Charakteristika der Quebec-Studie [Labrie et al., 2004]

Der **PLCO Cancer Study Trial** begann im Jahr 1993. Es handelt sich hier um eine zwei-armige, randomisierte Multicenter-Studie, die in den USA durchgeführt wird. Ziel ist es, die Wirkung des Screenings auf Prostata-, Lungen-, Colorectal- und Ovarialkarzinome auf die krankheitsspezifische Mortalität zu untersuchen. Bezüglich Prostatakarzinom wurden insgesamt über 70'000 Männer in die Studie eingeschlossen. Die wesentlichen Charakteristika der Studie sind in *Tabelle 5* zusammengefasst:

Studie	Charakteristika
PLCO-Studie [Andriole et al., 2009]	<p>Anzahl der Männer: 76'693; Altersspektrum der Teilnehmer: 55 bis 74 Jahre</p> <p>Patientenrekrutierung: 1993-2001</p> <p>Screening-Gruppe: 38'343; Kontrollgruppe: 38'350</p> <p>Screening-Compliance: 85%. Kontaminationsrate in der Kontrollgruppe: 40-52%</p> <p>Primärer Studienendpunkt: Prostatakarzinom-Letalität (durch gezielte Rückfragen und offizielle Todesstatistikstelle (blinded) erfasst)</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Karzinominzidenz inkl. Stadium und Überleben</p> <p>Median des follow-up: 11.5 Jahre; Range: 7.2-14.8 Jahre</p> <p>Erstuntersuchung: PSA-Bestimmung, teilweise DRE; Folgeuntersuchung: PSA-Bestimmung</p> <p>Weitergehende Diagnostik bei PSA-Werten &gt; 4.0 ng/ml (individuell nach Absprache zwischen Patient und Hausarzt; Details nicht berichtet).</p> <p>Untersuchungsintervall: PSA-Bestimmung jährlich für 6 Jahre; DRE jährlich für 4 Jahre</p>

Tabelle 5: Charakteristika der PLCO-Studie [Andriole et al., 2009]

<sup>6</sup> Screening-Compliance = Prozentsatz der zum Screening Eingeladenen, welche tatsächlich auch in der Studie gescreent wurden

<sup>7</sup> Kontaminationsrate in der Kontrollgruppe steht für den Prozentsatz der Männer in der Kontrollgruppe, bei denen eine selbstgewählte PSA-Bestimmung (und/oder weitere diagnostischen Massnahmen) z.B. beim Hausarzt oder praktizierenden Urologen durchgeführt wurde

Die **ERSPC (European Randomised Screening for Prostate Cancer) - Studie** ist eine Europäische Multicenterstudie, die in 7 Ländern durchgeführt wird (Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, Portugal und Spanien). Teilweise wurde das Studiendesign auch für andere Länder übernommen (z.B. die Schweiz). Bis heute wurden über 260'000 Männer in die Studie aufgenommen. Von einigen Studienarmen liegen gesonderte Publikationen der Ergebnisse vor. Diese sind in der folgenden *Tabelle 6* dargestellt:

Studie	Charakteristika
ERSPC-Studie, Göteborg Arm [Hugosson et al., 2010]	Anzahl der Männer: 19'904; Altersspektrum der Teilnehmer: 50 - 64 Jahre Patientenrekrutierung: 1995 Screening-Gruppe: 9'952, davon 7'578 teilnehmend. Kontrollgruppe: 9'952 Screening-Compliance: 76% Kontaminationsrate in der Kontrollgruppe: nicht erfasst Primärer Studienendpunkt: Absolute und relative Risikoreduktion bezüglich der kumulativen Prostatakarzinom-Mortalität (gezielte erfasst durch die Studienleiter sowie durch eine offizielle Karzinomregistrierungsstelle) Sekundärer Endpunkt: Karzinominzidenz inkl. Stadium, Verlauf, Therapie und Überleben sowie Screening Compliance Median des follow-up: 14 Jahre (1995-2008) Erstuntersuchung: PSA-Bestimmung; Folgeuntersuchungen: PSA-Bestimmung Weitergehende Diagnostik bei PSA-Werten > 2.5 bis 3.4ng/ml (im Studienverlauf wechselnde Grenzwerte): DRE, transrektaler Ultraschall, Biopsie. Untersuchungsintervall: alle 2 Jahre
ERSPC-Studie, Finnischer Arm [Kilpelainen et al., 2010]	Anzahl der Männer: 80'144; Altersspektrum der Teilnehmer: 55 - 67 Jahre Patientenrekrutierung: 1996-1999 Screening-Gruppe: 31'866, davon 10'327 an allen Screening Runden teilnehmend Kontrollgruppe: 48'278. Screening Compliance (mind. einmal gescreent): 74.6% Kontaminationsrate in der Kontrollgruppe: nicht erfasst Studienendpunkt: Erfassen der Prostatakarzinom-Prävalenz resp. Inzidenz (implizit), inkl. Tumorstadium und Tumorgade. Median des follow-up: Screening-Gruppe 9.2 Jahre, Kontrollgruppe 9.3 Jahre Erstuntersuchung: PSA-Wert; Folgeuntersuchungen: PSA-Wert Weitergehende Diagnostik bei PSA-Werten > 4.0ng/ml : DRE, transrektaler Ultraschall, Biopsie Untersuchungsintervall: alle 4 Jahre.
ERSPC-Studie, Schweizer Arm [Kwiatkowski et al., 2004]	Anzahl der Männer: 7'124; Altersspektrum der Teilnehmer: 55 - 70 Jahre Patientenrekrutierung 1998-? Screening-Gruppe: 3'562, Kontrollgruppe: 3'562 Screening-Compliance: nicht berichtet Kontaminationsrate in der Kontrollgruppe: nicht berichtet Median des follow-up: Nicht berichtet Erstuntersuchung: PSA-Wert; Folgeuntersuchungen: PSA-Wert Weitergehende Diagnostik bei PSA-Werten > 3.0ng/ml : DRE, transrektaler Ultraschall, Biopsie Untersuchungsintervall: PSA-Bestimmung alle 4 Jahre.

*Tabelle 6: Charakteristika der gesondert berichteten Arme der ERSPC-Studie*

Darüber hinaus gibt es zur ERSPC-Studie eine Publikation von Schroder et al. [Schroder et al., 2009], in der die Ergebnisse aller beteiligten Studienarme in summarischer Form dargestellt sind. In dieser Publikation sind also auch Daten zusammengefasst, die teilweise bereits in den Publikationen in *Tabelle 6* beschrieben worden sind. Die wesentlichen Charakteristika der Publikation von Schroder et al. sind in der folgenden *Tabelle 7* zusammengefasst:

Studie	Charakteristika
ERSPC-Studie, gesamt [Schroder et al., 2009]	Anzahl der Männer: 182'160; Altersspektrum der Teilnehmer: "Core-age" Gruppe 55 – 69 Jahre: 162'387) Screening-Gruppe: 82'816 (72'890); Kontrollgruppe: 99'184 (89'353) Screening-Compliance: variabel, nach Studienzentrum (62% - 100%) Kontaminationsrate in der Kontrollgruppe: 20% (Annahme) Median des follow-up: Screening-Gruppe: 8.8 Jahre, Kontroll-Gruppe: 9.0 Jahre Untersuchungs-Intervall 2 bis 7 Jahre, je nach Studienzentrum Erstuntersuchung: Bestimmung des PSA-Wertes, teilweise DRE, je nach Studienzentrum Folgeuntersuchung: Bestimmung des PSA-Wertes, teilweise DRE, je nach Studienzentrum Weitergehende Diagnostik bei PSA-Werten > 3.0 bis >4.0ng/ml, je nach Studienzentrum. Untersuchungsintervall: unterschiedlich, je nach Studienzentrum

*Tabelle 7: Charakteristika der ERSPC-Studie [Schroder et al., 2009]*

In der **Stockholm-Studie** wurden aus einer Bevölkerungsstichprobe 2400 Männer randomisiert einem Interventionsarm (Prostata-Screening) zugeteilt, während 24'202 Männer als Kontrollgruppe dienten. Inzwischen liegen die 15-Jahre-Daten der 1988 begonnenen Studie vor.

Studie	Charakteristika
Stockholm Studie [Kjellman et al., 2009]	Anzahl der Männer: 26'602; Altersspektrum der Teilnehmer: 55 - 70 Jahre Patientenrekrutierung: 1988 Screening-Gruppe: 2'400, davon 1'782 teilnehmend. Kontrollgruppe: 24'202 Screening-Compliance: 74% Kontaminationsrate in der Kontrollgruppe: nicht erfasst Median des follow-up: 12.9 Jahre Erstuntersuchung: PSA, DRE, transrektaler Ultraschall; Folgeuntersuchungen: keine Weitergehende Diagnostik bei PSA-Werten > 7.0 ng/ml: transrektaler Ultraschall, bei PSA-Werten > 10.0 ng/ml: Biopsie

*Tabelle 8: Charakteristika der Stockholm-Studie [Kjellman et al., 2009]*

Die **Norrköping Studie** stellt ein zur Stockholm-Studie analoges Studiendesign ebenfalls aus Schweden dar mit 1'494 Männern in der Interventionsgruppe (Prostata-Screening) und 7'532 Patienten in der Kontrollgruppe. Hier wurden inzwischen die 20-Jahre-Daten der 1987 initiierten Studie publiziert.

Studie	Charakteristika
Norrköping Studie [Sandblom et al., 2011]	Anzahl der Männer: 9'026; Altersspektrum der Teilnehmer: 50 - 69 Jahre Patientenrekrutierung: 1987 Screening-Gruppe: 1'494; Kontrollgruppe: 7'532 Screening-Compliance: 77.7% (Erstscreening), 70% (Zweitscreening); 74% (Drittscreening) Kontaminationsrate der Kontrollgruppe: nicht berichtet. Median des follow-up: 6.25 Jahre Erstuntersuchung: 1987 bis 1993: DRE; ab 1993 DRE und PSA; Folgeuntersuchung: idem Weitergehende Diagnostik bei PSA-Werten > 4.0 ng/ml: Biopsie Untersuchungsintervall: alle 3 Jahre

Tabelle 9: Charakteristika der Norrköping-Studie [Sandblom et al., 2011]

Die **CAP (Comparison Arm for ProtecT)** ist eine Cluster-randomisierte Multicenterstudie im Vereinigten Königreich, in der in den Jahren 2002 bis 2008 450'000 Patienten in 550 Zentren in acht Regionen einer PSA-Wert Messung oder standardisierten Behandlung zugeteilt wurden. Ziel der Studie ist es, den Effekt der PSA-Wert Messung auf die krankheitsspezifische Mortalität zu ermitteln. Ergebnisse werden für das Jahr 2016 erwartet [Lane et al., 2010].

### Übersicht über die Studienergebnisse

Zu den ersten fünf Studien sind inzwischen eine Reihe von Publikationen mit berichteten Zwischenergebnissen veröffentlicht worden. Die Ergebnisse der CAP-Studie und einiger weiterer Studien mit kleinerer Fallzahl werden bis Ende des Jahrzehnts erwartet. Für die hier vorzunehmende Beurteilung wurden jedoch nur die Publikationen mit dem letzten oder umfassendsten Stand der Datenanalyse berücksichtigt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, karzinom-spezifische Mortalität sowie Tumorstadien bei den karzinom-bedingten Todesfällen sind (soweit berichtet) in *Tabelle 10* zusammengefasst.

Studie	Ergebnisse
Quebec-Studie [Labrie et al., 2004]	<p><b>Gesamtmortalität:</b> nicht berichtet.</p> <p><b>Karzinom-spezifische Mortalität:</b> Screening-Gruppe: 10 Todesfälle / 7'348 Männer (19.8 / 100'000 Mannjahre) Kontrollgruppe: 74 Todesfälle / 14'231 Männer (52.3 / 100'000 Mannjahre) Relatives Risiko (RR), adjustiert für Follow-up Dauer: 0.49 (95% CI 0.25 – 0.99), p = 0.047</p> <p><b>Tumorstadien</b> Bei den 10 Todesfällen in der Screening Gruppe: 4 Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (C,D); 4 Patienten mit Intermediär-Stadium (B). 2 Patienten unbekanntes Stadium. Kontrollgruppe: Nicht berichtet</p>
PLCO-Studie [Andriole et al., 2009]	<p><b>Gesamtmortalität :</b> Screening-Gruppe: 3'953 Todesfälle auf 38'343 Männer (10.31%); Kontrollgruppe: 4'058 Todesfälle auf 38'350 Männer (10.58%)</p> <p><b>Karzinom-spezifische Mortalität:</b> Screening-Gruppe: 92 Todesfälle (27 / 100'000 Mannjahre) Kontrollgruppe: 82 Todesfälle (24 / 100'000 Mannjahre)</p> <p><b>Tumorstadien:</b> Screening- Gruppe Grad I: 0.5%, Grad II: 95.5%, Grad III: 1.4%, Grad IV: 2.1% Kontrollgruppe: Grad I: 0.5%, Grad II: 93.8%, Grad III: 1.9%, Grad IV: 2.7%</p>
ERSPC-Studie, gesamt [Schroder et al., 2009]	<p><b>Gesamtmortalität:</b> nicht berichtet</p> <p><b>Karzinom-spezifische Mortalität:</b> Screening-Gruppe: 214 Todesfälle / 72'890 Männer (0.29%) Kontrollgruppe: 326 Todesfälle / 89'353 Männer ( 0.37%) (jeweils bezogen auf die "core-age-Gruppe") Absolute Differenz zwischen Screening- und Kontrollgruppe: 0.71 Prostatakarzinom Todesfälle pro 1000 Männer. Die number-needed-to-screen beträgt 1410 bei durchschnittlich 1.7 Screening-Konsultationen pro Mann in einer 9 Jahres Periode. Von den durch Screening diagnostizierten Prostatakarzinom-Fällen müssten 48 behandelt werden, um einen Karzinom-spezifischen Todesfall zu verhindern.</p>
ERSPC-Studie, Göteborg Arm [Hugosson et al., 2010]	<p><b>Gesamtmortalität:</b> Kein Unterschied zwischen den Gruppen</p> <p><b>Karzinom-spezifische Mortalität:</b> Screening-Gruppe: 44 Todesfälle / 9'952 Männer Kontrollgruppe: 78 Todesfälle / 9'952 Absolute, kumulierte Risikoreduktion zwischen Screening- und Kontrollgruppe: 0.40% ( 95% CI: 0.39 – 0.82, p= 0.002) Die number-needed- to screen beträgt 293. Von den durch Screening diagnostizierten Prostatakarzinom-Fällen müssten 12 behandelt werden, um einen Karzinom-spezifischen Todesfall zu verhindern.</p> <p><b>Tumorstadien</b> Screening Gruppe: Insgesamt 11.4% der Patienten mit Prostatakarzinom diagnostiziert 6.1% Patienten im Frühstadium 4.6% Patienten mit Intermediärstadium. 0.5% Patienten im fortgeschrittenen Stadium 0.3% Patienten unbekanntes Stadium. Kontrollgruppe: Insgesamt 7.2% der Patienten mit Prostatakarzinom diagnostiziert 2.0% Patienten im Frühstadium 3.8% Patienten mit Intermediärstadium. 0.9% Patienten im fortgeschrittenen Stadium 0.6% Patienten unbekanntes Stadium.</p>

Studie	Ergebnisse
ERSPC-Studie, Finnischer Arm [Kilpelainen et al., 2010]	<p><b>Gesamtmortalität:</b> Nicht berichtet</p> <p><b>Karzinom-spezifische Mortalität:</b> Nicht berichtet</p> <p>Screening Gruppe: Insgesamt 2'655 der Patienten mit Prostatakarzinom diagnostiziert Inzidenz für lokalisiertes Karzinom 7.5 / 1'000 Personenjahre Inzidenz für fortgeschrittenes Karzinom 1.1 / 1'000 Personenjahre</p> <p>Kontrollgruppe: Insgesamt 2'796 der Patienten mit Prostatakarzinom diagnostiziert Inzidenz für lokalisiertes Karzinom 4.6 / 1'000 Personenjahre Inzidenz für fortgeschrittenes Karzinom 1.5 / 1'000 Personenjahre</p>
ERSPC-Studie, Schweizer Arm [Kwiatkowski et al., 2004]	<p><b>Gesamtmortalität:</b> Nicht berichtet</p> <p><b>Karzinom-spezifische Mortalität:</b> Nicht berichtet</p> <p><b>Tumorstadien</b> Screening Gruppe: 89 Patienten mit Prostatakarzinom diagnostiziert, 93% mit lokalisiertem Karzinom, 7% mit fortgeschrittenen Karzinom Kontrollgruppe: Nicht berichtet</p>
Stockholm Studie [Kjellman et al., 2009]	<p><b>Gesamtmortalität :</b> Screening-Gruppe: 30.4 Todesfälle / 1'000 Personenjahre Kontrollgruppe: 30.5 Todesfälle / 1'000 Personenjahre</p> <p><b>Karzinom-spezifische Mortalität:</b> Screening-Gruppe: 1.72 Todesfälle / 1'000 Personenjahre Kontrollgruppe: 1.57 Todesfälle / 1'000 Personenjahre</p>
Norrköping Studie [Sandblom et al., 2011]	<p><b>Gesamtmortalität:</b> Screening-Gruppe: 69 Todesfälle / 85 Männer mit Prostatakarzinom (81%) Kontrollgruppe: 252 Todesfälle / 292 Männer mit Prostatakarzinom (86%)</p> <p><b>Karzinom-spezifische Mortalität:</b> Screening-Gruppe: 30 Todesfälle / 85 Männer mit Prostatakarzinom (35%) Kontrollgruppe: 130 Todesfälle / 292 Männer mit Prostatakarzinom (45%)</p> <p><b>Tumorstadien:</b> Screening- Gruppe Grad I: 50.6%, Grad II: 36.5%, Grad III: 12.9%, unbekannt: 0% Kontrollgruppe: Grad I: 32.2%, Grad II: 51.0%, Grad III: 14.7%, Grad IV: 2.1%</p>

Tabelle 10: Ergebnisse der RCT zum Einfluss des PSA-Wertes auf die Mortalität

### Weitere Publikationen

Des Weiteren wurden ein Cochrane Review [Ilic et al., 2006] und eine Meta-Analyse zu randomisierten Studien [Djulbegovic et al., 2010] sowie zwei Übersichtsarbeiten zu US-amerikanischen Daten [Harris et al., 2002; Lin et al., 2008] beigezogen.

Das Cochrane Review schloss in die Meta-Analyse Daten aus fünf randomisierten klinischen Studien (Quebec, PLCO, ERSPC, Stockholm und Norrköping) mit insgesamt 341'351 Patienten ein. Es ergab sich hinsichtlich der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Männern in der Screening-Gruppe und nicht gescreenten Studienteilnehmern (Relatives Risiko 0.95, 95% Konfidenzintervall 0.85 bis 1.07). Die Subgruppenanalyse zeigte, dass die spezifische



Mortalität auch nicht vom Alter abhing, in dem die Studienteilnehmer gescreent wurden. Die Meta-Analyse von 2 Studien zur Gesamtmortalität [Ilic et al., 2006] zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Screening- und der Kontrollgruppe (Relatives Risiko 1.00, 95% Konfidenzintervall 0.98 bis 1.02). Allerdings war die Wahrscheinlichkeit der Diagnose eines Prostatakarzinoms in der Screening-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko 1.35, 95% Konfidenzintervall 1.06 bis 1.72).

Diese Ergebnisse wurden in der kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse von Djulbegovic und Mitarbeitern [Djulbegovic et al., 2010] zu 6 randomisierten Studien mit 387'286 Patienten in der Tendenz bestätigt. Das Relative Risiko für die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität betrug 0.88 (95% Konfidenzintervall 0.71 bis 1.09,  $p=0.25$ ), für die allgemeine Mortalität 0.99 (95% Konfidenzintervall 0.97 bis 1.01,  $p=0.44$ ).

Auch die Übersichtsarbeiten für die U.S. Preventive Service Task Force [Harris et al., 2002; Lin et al., 2008] konnten wohl potenziell unerwünschte Wirkungen der Früherkennung mittels PSA-Wert, nicht aber die Grössenordnung des potenziellen Nutzens ermitteln. Beide Arbeiten haben aber keine (meta-analytischen) Berechnungen vorgelegt.

### 2.1.3 Diskussion

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde wie folgt eingeschätzt (vgl. *Tabelle 11*).

Publikation	Rating
Quebec Studie [Labrie et al., 2004]	B2
PLCO-Studie [Andriole et al., 2009]	B1
ERSP-Studie [Schroder et al., 2009]	B1
Stockholm-Studie [Kjellman et al., 2009]	C
Norrköping-Studie [Sandblom et al., 2011]	B2

*Tabelle 11: Bias-Risiko der Hauptpublikationen, die die Einschlusskriterien erfüllten*

A: Geringe Bias-Vermutung; B1, B2: mässige Bias-Vermutung; C: hohe Bias-Vermutung. Vgl. *Tabelle 2*

Diese Heterogenität ist durch die Studienfrage bedingt, die viele Studienteilnehmer und lange Untersuchungszeiträume erfordert, womit bei Studien ein grosses Potenzial für systematische Verzerrungen einhergeht. Entsprechend sind alle grossen Studien zum Stellenwert des PSA-Wertes in der Früherkennung des Prostatakarzinoms wegen bestehender methodischer Schwächen kritisiert worden.

---

In der Quebec-Studie wurde keine "Intention-to-treat-Analyse" durchgeführt und fehlende Daten zur Gesamtmortalität legen die Möglichkeit eines "publication bias" nahe. Auch gab es in der (eigentlich untersuchungsfreien) Kontrollgruppe einen hohen Anteil von Männern, bei denen de facto ein PSA-Test durchgeführt worden war (sogenannte "Kontamination" des Kontrollarmes).

In der PLCO-Studie war die sogenannte "Kontamination" der Kontrollgruppe besonders hoch, was die Aussagekraft zur Wirksamkeit des Screenings deutlich reduziert, da die beobachtete Kontaminationsrate viel höher als ursprünglich erwartet war und die Studie nun statistisch "underpowered" ist.

Die ERSPC-Studie ist durch eine grosse Variabilität der Screening-Intervalle, Screening-Methoden, follow-up-Zeiten und unterschiedliche Randomisierungsverfahren in den einzelnen Studienzentren gekennzeichnet, was ebenfalls die Aussagekraft einschränkt.

Die Norrköping-Studie muss als "Sondierungsstudie" beurteilt werden, welche primär auf die Screening-Methodologie ausgerichtet war. Die eingeschlossenen Männer wurden z.T. über einen sehr langen Zeitraum beobachtet (bis 20 Jahre), doch wurde das methodische Vorgehen im Verlauf der Patientenrekrutierung wiederholt angepasst.

Generell ist bei den veröffentlichten Publikationen zu beachten, dass es sich um Interimsreporte handelt und sich eine klare Aussage zur Wirkung des Screenings vielleicht erst nach längeren Zeiträumen machen lässt. Anzeichen hierfür ergeben sich in der Publikation von Hugosson, in der sich in einer Darstellung der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität eine Schere zwischen Screening- und Kontrollgruppe erst nach 12 Jahren öffnet [Hugosson et al., 2010].

Auf Basis der bestehenden Literatur lässt sich nur feststellen, dass die Bestimmung des PSA-Wertes im Rahmen der Früherkennung die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren. Offensichtlich halten sich aber die in der Folge eines pathologischen PSA-Wertes diagnostizierten, aggressiv wachsenden – und damit behandlungsbedürftigen - Karzinome im Frühstadium mit latenten, nicht behandlungsbedürftigen Karzinomen die Waage. Die Diagnose von latenten Karzinomen hat den Nachteil, dass sie oft mit unnötigen Folgeuntersuchungen oder gar Behandlungen und den entsprechenden Nebenwirkungen einhergehen (im Englischen wird dieser Effekt auch als "overdiagnosis" oder "overdetection" bezeichnet [Draisma et al., 2003]). Des Weiteren wird trotz Bestimmung des PSA-Wertes eine relevante Anzahl von behandlungsbedürftigen Karzinomen *nicht* entdeckt, so dass sich insgesamt kein oder kein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität nachweisen lässt und der Effekt auf die krankheitsspezifische Mortalität höchstens gering ist. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass beide Mortalitäts-Parameter (Gesamt- und krankheitsspezifische Mortalität) für sich alleine wenig geeignet sind, ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis zu ermitteln, da für dieses eher die qualitätsadjustierte Lebenserwartung relevant ist. Die mittlere Überlebensdauer von Männern mit und ohne Screening ist nur in einer Nebenpublikation zur Göteborg-Studie erwähnt [Bergdahl et al., 2009]. Die mittlere Zeit von der Diagnose eines Prostatakarzinoms bis zum dadurch bedingten Tod betrug hier 4.8 Jahre in der Gruppe der Männer, bei denen eine Früherkennungsuntersuchung durchgeführt wurde und 4.0 Jahre bei den Männern, bei denen keine Früherkennungsuntersuchung mittels Bestimmung des PSA-Werts erfolgte.

## 2.2 Unerwünschte Wirkungen

Bei den unerwünschten Wirkungen der Bestimmung des PSA-Wertes ist zwischen direkten und indirekten unerwünschten Wirkungen zu unterscheiden:

1. Direkte unerwünschte Wirkungen, die durch die Blutabnahme selbst, die Probenbehandlung und die laborchemischen Charakteristika des PSA-Wertes entstehen oder bedingt sind.
2. Indirekte, kurzfristige unerwünschte Wirkungen, die durch falsch positive und falsch negative Ergebnisse des PSA-Testes entstehen können, oder indirekte, langfristige unerwünschte Wirkungen, die durch Komplikationen der weitergehenden Diagnostik oder einer unnötigen Behandlung eines Prostatakarzinoms bedingt sind, welche auf Grund eines positiven PSA-Wertes durchgeführt wurde. Hier sind auch die langfristigen Effekte zu berücksichtigen, die auf Grund von falsch negativen Ergebnissen eines PSA-Testes entstehen können.

### 2.2.1 Studienergebnisse zu direkten unerwünschten Wirkungen

Der PSA-Wert wird im Blutserum bestimmt, welches durch eine einfache venöse Blutabnahme aus einer peripheren Vene gewonnen wird. Direkte Komplikationen einer solchen Blutabnahme sind sehr selten [Jepsen et al., 2001] und können vernachlässigt werden.

Zu berücksichtigen ist ferner, dass es eine interindividuelle und eine intraindividuelle Grund-Variabilität bei der Höhe des PSA-Wertes gibt (ersteres z.B. bedingt durch den BMI, das Alter, die Prostatagröße) Ursachen für die intraindividuelle Grundvariabilität des PSA-Wertes sind Aktivitäten des täglichen Lebens (bestimmte Sportarten wie Velofahren oder sexuelle Aktivität mit Ejakulation), medikamentöse Therapien (z.B. starke Absenkung des PSA-Wertes bei Therapie mit 5-alpha-Reduktasehemmern wie Finasterid und Dutasterid), das Vorliegen anderer Erkrankungen (gutartige Prostatavergrößerung, Prostatentzündung) oder Manipulationen im Uro-Genitalbereich (im Sinne von Biopsien, Kolonoskopien) [Gray., 2005; Klein et al., 1997].

Alle oben genannten Faktoren, welche die Höhe des PSA-Wertes beeinflussen, können zu einem falsch negativen oder falsch positiven Testergebnis führen, deren Auswirkungen im nächsten Abschnitt dargestellt werden. Die Größenordnung dieser direkten unerwünschten Wirkungen ist aber im Einzelfall kaum quantifizierbar, so dass diese nicht bei der Berechnung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses berücksichtigt werden können. Diese müssen bei der Bewertung der ethischen Aspekte (siehe Kapitel 5) bedacht werden.

### 2.2.2 Studienergebnisse zu indirekten unerwünschten Wirkungen

Angaben zur Sensitivität und Spezifität des PSA-Testes und damit der Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Testergebnisse sind bereits in Kapitel 2.1.1 beschrieben worden.

---

Falsch negative Testergebnisse (niedrige Sensitivität des Testes) führen in der Regel dazu, dass ein Prostatakarzinom gar nicht oder erst in einem fortgeschrittenen Stadium klinisch diagnostiziert wird. Diese unerwünschte Wirkung bildet sich indirekt über die Überlebenszeit ab. Im Folgenden müssen also im Wesentlichen die Konsequenzen eines positiven Testergebnisses (niedrige Spezifität des Testes) diskutiert werden. Neben den psychologischen Auswirkungen eines positiven Testergebnisses ist es von besonderer ethischer und rechtlicher Relevanz, wenn auf Grund eines positiven Testergebnisses bei einem eigentlich nicht behandlungsbedürftigen Prostatakarzinom eine weitergehende Diagnostik und Behandlung<sup>8</sup> erfolgt und diese Behandlung mit Komplikationen einhergeht. Die Behandlungsspezifische Mortalitätsrate ist zwar niedrig (in der Grössenordnung von 0.1 bis 0.2%), nicht jedoch die Morbidität. Die häufigsten Komplikationen der Behandlung eines Prostatakarzinoms sind die dauerhafte Inkontinenz, die erektile Dysfunktion und (dauerhafte) Beeinträchtigungen der Darmfunktion. Die Komplikationsraten der unterschiedlichen Therapien sind schwierig zu quantifizieren, variieren in Abhängigkeit von der jeweiligen Behandlungsmethode und hängen sowohl von der Erfahrung des Behandelnden, als auch von einer Reihe externer Faktoren ab (z. B. Vorerkrankungen, Alter).

Erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie tritt gemäss zwei neueren Reviews bei 11 bis 91% der operierten Patienten auf; nach alleiniger Bestrahlungstherapie liegen die Werte etwas besser (3 bis 72%) [Alvizatos et al., 2005; Ruiz-Aragon et al., 2010]. Gemäss den Ergebnissen der Prostate Cancer Outcomes Study [Stanford et al., 2000] liegen diese Werte eher im 60% Bereich [Potosky et al., 2004; Hamilton et al., 2001; Bill-Axelson et al., 2011].

Die Inkontinenzraten betragen bis zu 66% [Alvizatos et al., 2005], die Angaben zur beeinträchtigten Darmfunktion (Diarrhoe, Krämpfe) schwanken um 35% [Potosky et al., 2004; Hamilton et al., 2001]. Gemäss Aussage der konsultierten Fachspezialisten soll die Inzidenz für die dauerhafte Inkontinenz inzwischen jedoch deutlich niedriger sein, als in der Literatur beschrieben (5 – 15%). Die Fachspezialisten weisen zusätzlich darauf hin, dass es sowohl für die Inkontinenz (z.B. Schliessmuskelplastik) als auch für die erektile Dysfunktion (z.B. PDE-5-Hemmer wie Sildenafil) effektive Behandlungsmöglichkeiten gibt.

---

<sup>8</sup> Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine Behandlung in der Regel nicht auf Grundlage einer einzelnen PSA-Wert Bestimmung eingeleitet wird, sondern zunächst eine Kontrollbestimmung und Biopsie erfolgt. Zudem bestehen auch individuelle Risikokalkulatoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, mit denen das Risiko von unnötigen Biopsien weiter gesenkt werden kann. Einer dieser Kalkulatoren ist auch frei im Internet zugänglich (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/via.html>)

## **2.3 Bestimmung der QALY**

### **2.3.1 Studienergebnisse**

Keine der eingeschlossenen Publikationen beschreibt detailliert die Lebensqualität. Aus der Literatur ist hingegen bekannt, dass ein positives Testergebnis (im Sinne eines als pathologisch eingestuften PSA-Wertes) bei einem grossen Teil der untersuchten Männer zu verstärkten Angstgefühlen und damit zu einer verminderten Lebensqualität führen kann [Carlsson et al., 2007; Fowler, Jr. et al., 2006; Madalinska et al., 2001], und zwar selbst dann, wenn eine nachfolgende Biopsie negativ ausfällt [McNaughton-Collins et al., 2004]. Andererseits scheint die Angst vor einem Prostatakarzinom eine starke Motivation für eine Früherkennungsuntersuchung zu sein [Consedine et al., 2006].

Ku und Mitarbeiter beschrieben in einer prospektiven Studie über 12 Monate, dass die Lebensqualität während der Behandlungsphase eines Prostatakarzinoms (radikale Prostatektomie) scharf absinkt, sich in der Folge aber dem Basiswert wieder annähert, sofern keine interventionsbedingten Nebenwirkungen (erektile Dysfunktion, Inkontinenz, Darmbeschwerden) auftreten [Ku et al., 2009]. Dieser Effekt ist offensichtlich weitgehend unabhängig von der gewählten Behandlungsmethode, obwohl in den einzelnen Bereichen der Lebensqualität graduelle Unterschiede durchaus beschrieben werden können, wie in einer australischen Studie gezeigt werden konnte [Smith et al., 2009]. Eine deutlich reduzierte Lebensqualität bei symptomatischen Prostatakarzinomen (z.B. bedingt durch Knochenmetastasen) ist in einer populationsbasierten Studie aus Schweden beschrieben worden. Die Lebensqualität (gemessen auf einer Skala von 0 (= Tod) bis 1 (= perfekte Gesundheit) betrug bei den symptomatischen Patienten im Endstadium nur noch 0.54, während sie bei den übrigen Patienten 0.7 betrug [Sandblom et al., 2004].

### **2.3.2 Annahmen und Berechnungen**

Gemäss des methodischen Ansatzes des Medical Board wird für die Bestimmung der Lebensqualität der Karnofsky-Index zu Grunde gelegt [Karnofsky et al., 1949].

1.0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
0.9	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
0.8	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
0.7	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
0.6	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.
0.5	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
0.4	Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt.
0.3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
0.2	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
0.1	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0.0	Tod.

Abbildung 3: Definition des Lebensqualitätsgrads gemäss Karnofsky-Index

Für die Berechnung der QALY werden bezüglich der Lebensqualität 4 Gruppen unterschieden:

- Gruppe 1: Patienten ohne Prostatakarzinom oder mit einem nicht diagnostizierten, symptomlosen Karzinom.
- Gruppe 2: Patienten ohne Prostatakarzinom mit einem positiven Testergebnis (falsch positives Testergebnis).
- Gruppe 3: Patienten mit einem Karzinom im Frühstadium, welches im Beobachtungszeitraum nicht zum Tod führt.
- Gruppe 4: Patienten mit einem Karzinom im fortgeschrittenen Stadium, welches im Beobachtungszeitraum zum Tod führt.

Basis der Berechnungen sind die Zahlenangaben aus der Göteborg-Studie [Hugosson et al., 2010], die folgende Vorteile besitzt:

- Es handelt sich um eine auf einem Populationsregister basierende Studie, bei der alle Männer in der Altersgruppe von 50 bis 64 Jahre (Median 56 Jahre) entweder einer PSA-Kohorte (n=9'952) oder einer Kontroll-Kohorte (n=9'952) zugelost wurden. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms und Todesursache aller Teilnehmenden wurden ebenfalls über Register erhoben. Die Männer der PSA-Kohorte wurden erst nach der Randomisierung um einen informed consent gebeten, was letztlich dazu führte, dass in der PSA-Kohorte 2'374 Patienten die Teilnahme an einer Untersuchung verweigerten und lediglich 7'578 an dem Früherkennungsprogramm teilnahmen, was die Verhältnisse in der realen Welt reflektieren dürfte.
- Die Inzidenzraten des Prostatakarzinoms sind am ehesten mit den schweizerischen Inzidenzzahlen vergleichbar.

- Bei der Früherkennungsuntersuchung wurde lediglich der PSA-Wert bestimmt; eine digitale rektale Untersuchung wurde nur im Rahmen von weitergehenden Untersuchungen durchgeführt, wenn der PSA-Wert höher als 3 ng/ml lag (Schwellenwert).
- Die Spezifität des PSA-Wertes beträgt bei einem Schwellenwert von 3 ng/ml 87% [Holmstrom et al., 2009].

In der PSA-Kohorte der Göteborg-Studie wurden bei den 9'952 Männern 44 Todesfälle beschrieben, bei denen ein Prostatakarzinom ursächlich war (0.4%, entsprechend der o.g. Gruppe 4) sowie 1'094 weitere Fälle von Prostatakarzinom (11%, entsprechend der o.g. Gruppe 3). Bei 8'814 Männern (88.56%) lag kein Prostatakarzinom vor. Allerdings ist die Rate der falsch-positiven Testergebnisse zu berücksichtigen. Ausgehend von einer Spezifität von 87% ist also von 872 Männern (13% von 6'711 tatsächlich getesteter und gesunden Männern) auszugehen, bei denen ein falsch positives Testergebnis zu beobachten ist. Das entspricht einem Anteil von 11.5% (entsprechend der o.g. Gruppe 2) an der Gesamtkohorte (n= 9'952). Damit beträgt die Zahl der Männer in der PSA-Kohorte, bei denen kein Prostatakarzinom vorlag oder dies nicht diagnostiziert wurde 7'668, was bezogen auf die Gesamtkohorte einem Wert von 77.1% (Gruppe 1) entspricht.

In der Kontroll-Kohorte wurden bei den 9'952 Männern 78 Todesfälle beschrieben, bei denen ein Prostatakarzinom ursächlich war (0.8%, entsprechend der o.g. Gruppe 4) sowie 640 weitere Fälle von Prostatakarzinom (6.4%, entsprechend der o.g. Gruppe 3). Bei 9'234 Männern (92.8%) lag kein (diagnostiziertes) Prostatakarzinom vor (Gruppe 1).

Da keine der in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Publikationen den Karnofsky-Index zur Beschreibung der Lebensqualität verwendet hat, werden an dieser Stelle folgende Annahmen getroffen:

- Den 4 oben genannten Gruppen kann im Analogieschluss zu der unter 2.3.1 genannten Literatur ein durchschnittlicher Wert nach dem Karnofsky-Index zugeordnet werden (siehe *Tabelle 12*).
- Die für Gruppe 3 und 4 festgelegten Werte für die Lebensqualität in der *Tabelle 12* stellen einen geschätzten Mittelwert dar. Patienten in diesen Gruppen können eine grosse Spannweite an Lebensqualität aufweisen (0.9 für Patienten unter "active surveillance" bis 0.5 für Patienten mit einem metastasierenden Karzinom). Patienten im Frühstadium (Gruppe 3) haben dabei im Mittel eine höhere Lebensqualität als Patienten im Spätstadium (Gruppe 4). Da durch den PSA-Test insgesamt mehr Karzinome (unabhängig von der Dignität) diagnostiziert werden, ist die Gruppe 3 in der PSA Gruppe grösser, als in der Kontrollgruppe.
- Falsch positive Testergebnisse führen bis zur endgültigen Widerlegung durch weitere Abklärungen zu einer verminderten Lebensqualität (während 2 Jahre). Geht man allerdings von einem zweijährigen Screening-Intervall aus (siehe auch Kapitel 3), werden nach 2 Jahren wiederum Patienten (nicht notwendigerweise dieselben) ein falsch positives Testergebnis aufweisen. Aus diesem Grunde wird in der Modellannahme davon ausgegangen, dass der Prozentsatz von Männern mit einer auf Grund falsch positiver Testergebnisse reduzierten Lebensqualität über den gesamten Zeitraum konstant bleibt.
- Die prozentuale Aufteilung der Männer in diese vier Gruppen entspricht der Verteilung in der Göteborg Kohorte. In der Gruppe 3 der Kontrollgruppe finden sich weniger Patienten als in der

PSA-Gruppe, da bei diesen Patienten Karzinome klinisch diagnostiziert werden und sich aus diesem Grund mehr Karzinome in einem fortgeschrittenen Stadium finden.

- Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose eines Prostatakarzinoms, welches auch zum Tode führt, beträgt in der PSA-Kohorte im Mittel 4.8 Jahre, in der Kontroll-Kohorte 4.1 Jahre [Bergdahl et al., 2009]. Dies reflektiert die Tatsache, dass sich die klinisch diagnostizierten Karzinome im Vergleich zu den in einer Früherkennungsuntersuchung diagnostizierten Karzinome in einem weiter fortgeschrittenen Stadium befinden.
- Die Gesamtmortalität in der Göteborg-Studie unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Aus diesem Grund wird der Berechnungszeitraum auf 5 Jahre beschränkt.

Gruppe	Beschreibung	Wert nach Karnofsky	% Anteil in der PSA- Gruppe	% Anteil in der Kontrollgruppe
1	Patienten ohne Prostatakarzinom oder mit einem nicht diagnostizierten, symptomlosen Karzinom	1.0	77.1	92.8
2	Patienten ohne Prostatakarzinom mit einem positiven Testergebnis ("falsch positives Testergebnis")	0.9	11.5	n.a.
3	Patienten mit einem Karzinom im Frühstadium, welches im Beobachtungszeitraum nicht zum Tod führt	0.85	11.0	6.4
4	Patienten mit einem Karzinom im fortgeschrittenen Stadium, welches im Beobachtungszeitraum zum Tod führt	0.7	0.4	0.8

*Tabelle 12: Patientengruppen und prozentualer Anteil der Patienten in der jeweiligen Gruppe gemäss den Angaben in der Göteborg-Studie*

Alle Gruppen ausser Gruppe 2 können sowohl in der PSA-Gruppe als auch in der Kontroll-Gruppe auftreten.

Grafisch lassen sich die Modellannahmen zur Lebensqualität wie folgt darstellen:



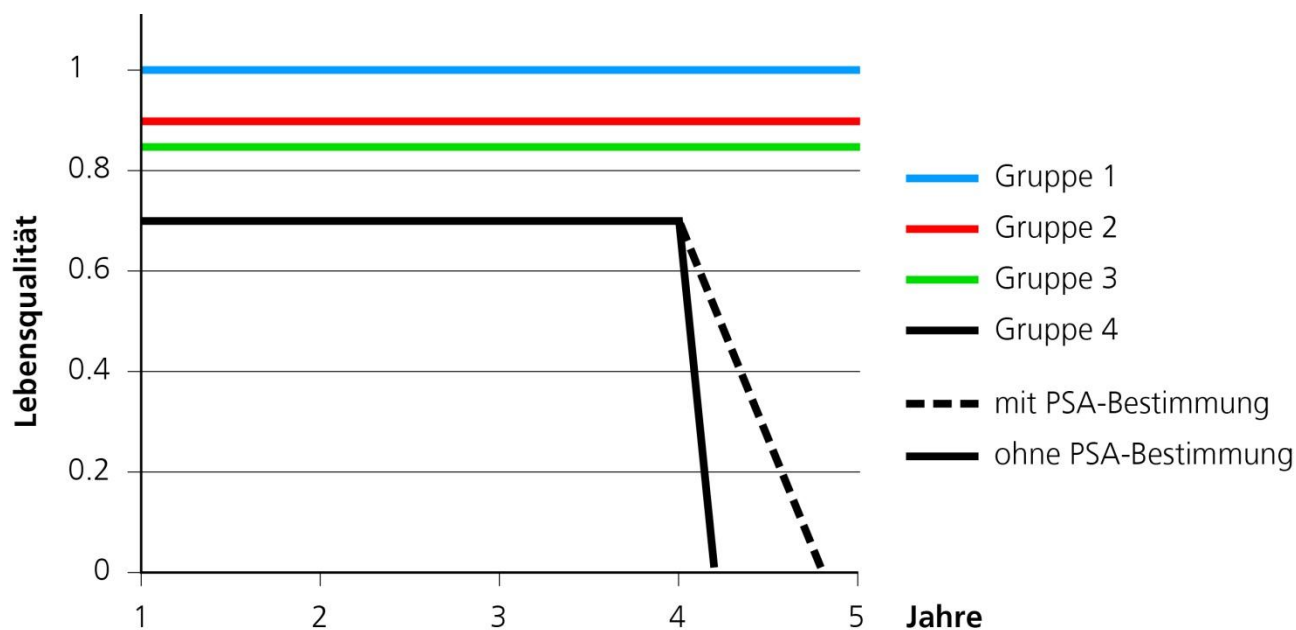


Abbildung 4: Modellannahme der Lebensqualität bei Bestimmung des PSA-Wertes und Verzicht auf die PSA-Wert-Bestimmung (Gruppeneinteilung gemäss Tabelle 12)

Gestützt auf die formulierten Annahmen und die Ergebnisse aus der Göteborg-Studie ergeben sich für die Berechnung der QALY folgende Werte:

Bei Durchführung eines PSA-Testes:

$$\begin{aligned} & \sum [\% \text{ der Männer in der respektiven Gruppe} \times \text{Karnofsky-Wert} \times \text{Lebenserwartung}], \text{ also} \\ & [\% \text{ der Männer Gruppe 1} \times 1.0 \times 5 \text{ Jahre}] + [(\% \text{ der Männer Gruppe 2} \times 0.9 \times 5 \text{ Jahre})] + [\% \text{ Patienten} \\ & \text{Gruppe 3} \times 0.85 \times 5 \text{ Jahre}] + [\% \text{ Patienten Gruppe 4} \times 0.7 \times 4.8 \text{ Jahre}] \\ & = [0.771 \times 1.0 \times 5] + [(0.115 \times 0.9 \times 5)] + [0.11 \times 0.85 \times 5] + [0.004 \times 0.7 \times 4.8] \\ & = 3.855 + 0.5175 + 0.4675 + 0.0134 \\ & = 4.85 \end{aligned}$$

Bei Verzicht auf einen PSA-Test:

$$\begin{aligned} & \sum [\% \text{ der Männer in der respektiven Gruppe} \times \text{Karnofsky-Wert} \times \text{Lebenserwartung}], \text{ also} \\ & [\% \text{ der Männer Gruppe 1} \times 1.0 \times 5 \text{ Jahre}] + [\% \text{ Patienten Gruppe 3} \times 0.85 \times 5 \text{ Jahre}] + [\% \text{ Patienten} \\ & \text{Gruppe 4} \times 0.7 \times 4.1 \text{ Jahre}] \\ & = [0.928 \times 1.0 \times 5] + [0.064 \times 0.85 \times 5] + [0.008 \times 0.7 \times 4.1] \\ & = 4.64 + 0.272 + 0.023 \\ & = 4.94 \end{aligned}$$

Die Durchführung des PSA-Testes führt insgesamt zu einem (geringen) Verlust an qualitätsadjustierten Lebensjahren (0.08 QALY). Dies ist im Wesentlichen dadurch bedingt, dass in der PSA-Testgruppe tatsächlich mehr Prostatakarzinome diagnostiziert (und behandelt) werden und darüber hinaus falsch positive Testergebnisse vorliegen, die ebenfalls die Lebensqualität vermindern.

### **Sensitivitätsbetrachtung zur diagnostischen Güte des PSA-Wertes**

Unter der hypothetischen Annahme, dass die Spezifität der PSA-Wert Bestimmung bei 100% liegt und somit keine falsch positiven Testergebnisse vorliegen (also die Männer der Gruppe 2 in die Gruppe 1 integriert werden können), berechnen sich die QALY in der PSA-Gruppe wie folgt:

[% der Männer Gruppe 1 x 1.0 x 5 Jahre] + [% Patienten Gruppe 3 x 0.85 x 5 Jahre].+ [% Patienten Gruppe 4 x 0.7 x 4.8 Jahre]

= [0.886 x 1.0 x 5]+ [0.11 x 0.85 x 5] + [ 0.004 x 0.7 x 4.8]

= 4.43 + 0.4675 + 0.0134

= 4.91

Selbst bei einem "perfekten" Test für die Diagnose des Prostatakarzinoms (bezüglich der Spezifität) würden sich rechnerisch weiterhin weniger QALY (0.03) ergeben, als wenn der Test nicht durchgeführt wird.

### **2.3.3 Diskussion**

Die Berechnung der QALY beruht auf einer Reihe von Annahmen.

Die angegebenen Mittelwerte zur Lebensqualität beziehen sich auf eine Gesamtpopulation von Männern und decken sich sowohl mit den in der Literatur angegebenen Werten als auch mit der Einschätzung der konsultierten Fachspezialisten.

Die Differenz an qualitätsadjustierten Lebensjahren ist gemäss den Berechnungen weitgehend unabhängig von der diagnostischen Güte des Testverfahrens. Die Differenz besteht deshalb, weil nicht alle entdeckten Prostatakarzinome tödlich sind und daher die Mortalität auch nicht beeinflussen.

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass es in der Gruppe 3 Subgruppen von Männern gibt, bei welchen die utility-Werte leicht höher ausfallen können und nicht den oben dargestellten mittleren Annahmen entsprechen. Dies gilt insbesondere für Männer, welche auf Grund ihrer Lebenssituation oder infolge eines hohen Sicherheitsbedürfnisses bereit sind, die Nebenwirkungen einer Therapie eher zu akzeptieren, als das Risiko, möglicherweise an einem unentdeckten respektive unbehandelten Prostatakarzinom zu leiden. Für diese Subgruppe kann sich die Berechnung der QALY geringfügig zu Gunsten der Bestimmung des PSA-Wertes verschieben.

Die Sensitivität des PSA-Wertes wurde bei der Berechnung der QALY nicht berücksichtigt, da die Früherkennungsuntersuchung keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität hat und hier zudem der Spezifität die grössere Bedeutung zukommt.

### 3 Kosten

Bei den vorliegenden Berechnungen werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten, welche bei der Diagnose und einer allfälligen Behandlung einer Person anfallen. Dazu gehören sämtliche Kosten für Spitalaufenthalte, ärztliche Konsultationen, Diagnostik und Therapie. Die Kosten für die Behandlung von unerwünschten Wirkungen werden aus den in Kapitel 2.2 genannten Gründen nicht berücksichtigt. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (d.h. bei Versicherungen, Kantonen, Patienten (Selbstbehalt, Franchise)) anfallen. Die indirekten Kosten (z.B. infolge Arbeitsausfalls) sind in dieser Untersuchung nicht gesondert analysiert worden. Das Auftreten und die Behandlung eines Prostatakarzinoms fallen ganz überwiegend in einen Lebensabschnitt, in dem die betroffenen Männer nicht mehr im Erwerbsleben stehen.

Die intangiblen Kosten werden teilweise durch die Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt. Sie werden hier nicht gesondert berücksichtigt, sondern im Kapitel zu den ethischen Erwägungen behandelt.

Die Kosten der Diagnose und einer allfälligen Behandlung sind von einer Reihe von Faktoren abhängig; die Behandlungsart ist abhängig von der Ausdehnung und Dignität (Gleason-Score) des Karzinoms, der Erfahrung des Behandelnden und der Präferenz des Patienten.

Wie bereits bei der Ermittlung der QALY basiert die Berechnung der Kosten auf Daten aus der Göteborg-Studie [Hugosson et al., 2010] in der Annahme, dass die Verteilung der erkrankten Patienten auf die unterschiedlichen Behandlungsarten auf schweizerische Verhältnisse übertragbar ist. Darüber hinaus werden die folgenden Annahmen getroffen:

- Die Durchführung der PSA-Wert-Bestimmung wird alle 2 Jahre durchgeführt. Inklusive Konsultationskosten werden die Kosten einer PSA-Bestimmung auf CHF 150 geschätzt. In einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren werden also 3 PSA-Wert-Bestimmungen durchgeführt (Jahr 0, 2 und 4). Der Aufwand für die PSA-Wert-Bestimmung beträgt insgesamt  $3 \times \text{CHF } 150 = \text{CHF } 450$ .
- Eine "active surveillance" wird ebenfalls während der gesamten Zeit von 5 Jahren durchgeführt, was bei Jahreskosten von ca. CHF 800 Gesamtkosten von CHF 4'000 entspricht.
- Erfolgt eine chirurgische Therapie (radikale Prostatektomie), ist nur ein Eingriff notwendig. Die Gesamtkosten inklusive der Nachsorge betragen einmalig CHF 20'000.
- Erfolgt eine Bestrahlungstherapie ist auch hier nur ein Behandlungszyklus notwendig. Die Gesamtkosten inklusive der Nachsorge betragen einmalig CHF 20'000.
- Erfolgt eine Hormontherapie, wird diese über den gesamten Berechnungszeitraum von 5 Jahren durchgeführt. Dies ergibt bei Jahrestherapiekosten von CHF 3'000 Gesamtkosten von CHF 15'000.

Die Aufteilung der erkrankten Patienten auf die einzelnen Behandlungstypen in der Göteborg-Studie ist in *Tabelle 13* dargestellt:

	Behandlungstyp	Prozentualer Anteil pro Behandlungstyp	Kosten pro Behandlungstyp	Anteilige Behandlungskosten pro Fall	Durchschnittliche Kosten in dieser Kohorte
PSA-Kohorte (n = 1'138)	"active surveillance"	27.6	4'000	1'104	
	Chirurgie	53.6	20'000	10'720	
	Strahlentherapie	8.2	20'000	1'640	
	Hormontherapie	9	15'000	1'350	
	keine Behandlung	1.6	0	0	
	<b>TOTAL</b>				
Kontroll-Kohorte (n = 718)	"active surveillance"	21.2	4'000	848	
	Chirurgie	38.6	20'000	7'720	
	Strahlentherapie	10.4	20'000	2'080	
	Hormontherapie	25.4	15'000	3'810	
	keine Behandlung	4.5	0	0	
	<b>TOTAL</b>				

*Tabelle 13: Behandlungstyp in der Gruppe mit PSA-Testung und in der Kontrollgruppe in der Göteborg-Studie<sup>9</sup>*

In der Göteborg-Studie wurden insgesamt 11.4% der Männer in der PSA-Kohorte (1'138 Patienten) wegen eines Prostatakarzinoms einer Behandlungsform zugeteilt (einige wurden trotz Erkrankung nicht behandelt). 88.6% der Männer wiesen kein Prostatakarzinom auf und bedurften somit keiner Therapie. In der Kontroll-Kohorte betrug die Zahl der Behandelten 7.2% (718 Männer) und 92.8% ohne Therapienotwendigkeit. Der Kostenunterschied bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsformen innerhalb der beiden Gruppen beträgt CHF 356, die in der PSA-Kohorte zusätzlich aufgewendet werden.

Somit lassen sich folgende Gesamtkosten errechnen:

Bei Durchführung eines PSA-Testes:

$([\text{Kosten der PSA-Wert-Bestimmung}] \times [\% \text{ der nicht behandelten Männer}]) + ([\text{Kosten der PSA-Wert-Bestimmung}] + [\text{Durchschnittliche Kosten in der Kohorte}] \times [\% \text{ der behandelten Patienten}])$

$= \text{CHF } ([450] \times [0.886]) + ([\text{CHF } 450] + [\text{CHF } 14'814] \times [0.114])$

$= \text{CHF } 399 + \text{CHF } 1'740$

$= \text{CHF } 2'139$

Bei Verzicht auf den PSA-Test:

$([\text{Durchschnittliche Kosten in der Kohorte}] \times [\% \text{ der behandelten Patienten}])$

<sup>9</sup> Chemotherapie und Kombinationen von mehreren Behandlungsmöglichkeiten sind in der Göteborg – Studie nicht gesondert ausgewiesen

= CHF 14'458 x 0.072

= CHF 1'041

Die Kosten liegen in der Gruppe mit PSA-Bestimmung insgesamt höher als in der Kontrollgruppe. Dies hängt einerseits damit zusammen, dass in der Gruppe mit PSA-Testung insgesamt öfters behandelt wird und andererseits mit der grösseren Häufigkeit einer (teureren) chirurgischen Behandlung in dieser Gruppe. Zusätzlich addieren sich die Kosten für die PSA-Bestimmung.

## 4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen

### 4.1 Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Insgesamt ergibt sich bei Durchführung eines PSA-Testes im Vergleich zum Verzicht auf die Testung ein Mehraufwand von

$$\Delta \text{Kosten} = (\text{CHF } 2'139 - \text{CHF } 1'041) = \text{CHF } 1'098$$

Die Differenz in der Wirkung  $W$ , ausgedrückt in qualitätsbereinigten Lebensjahren (QALY) beträgt auf Grund der getroffenen Annahmen

$$\Delta W = (4.85 - 4.94) = -0.09 \text{ QALY (zu Ungunsten der Durchführung eines PSA-Testes).}$$

Rechnerisch ergibt sich ein negatives Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von CHF  $-12'200$ . Dies bedeutet, dass bei der Bestimmung des PSA-Wertes mehr Kosten anfallen und weniger Wirkung erzielt wird, als wenn auf die PSA-Bestimmung verzichtet würde.

Grafisch lässt sich das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis wie folgt darstellen:

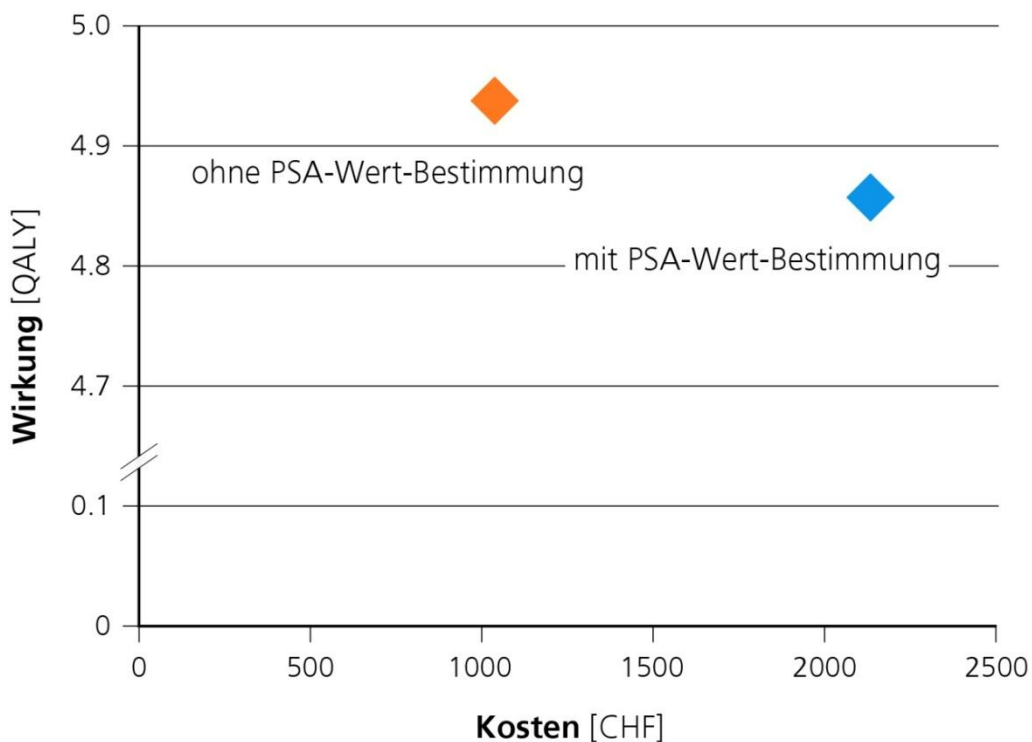


Abbildung 5: Kosten-Wirksamkeits-Diagramm der PSA-Bestimmung

Auch bei Annahme eines "perfekten" PSA-Testes (vgl. Sensitivitätsbetrachtung in Kapitel 2.3.2) bleibt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis negativ.

## 4.2 Diskussion

Es gibt nur wenige Publikationen, die sich mit der Kosteneffektivität der PSA-Wert Bestimmung befassen haben. Imamura und Yasunaga konnten in einer Übersichtsarbeit insgesamt neun Studien identifizieren, die enorm unterschiedliche Ergebnisse aufzeigen [Imamura et al., 2008]. Dies ist unter anderem durch die unterschiedliche Methodik der identifizierten Studien bedingt.

Einige Studien errechnen die Kosten pro potenziell heilbares Karzinom (z.B. Sennfalt mit ~ CHF 49'000, Schweden, 2004 [Sennfalt et al., 2004]), andere Studien die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr (z.B. Barry mit ~ CHF 12'000, USA 1995 [Barry et al., 1995]).

In einer Studie von Krahn führten zwar alle Screening Strategien zu einem geringfügigen Gewinn an Lebenserwartung (monetarisiert ergeben sich 113'000 bis 729'000 US \$ pro gewonnenes Lebensjahr), aber auch zu einem Verlust an Lebensqualität. Unter Berücksichtigung der Lebensqualität wurde die Screening-Strategie von einer Nicht-Screening-Strategie dominiert, das heisst, dass mit der PSA-Bestimmung weniger QALYs bei höheren Kosten erzielt wurden [Krahn et al., 1999].

In einer neueren Studie aus Japan wurde bestätigt, dass bei einer PSA-Bestimmung bei allen Männern im zweijährigen Rhythmus keine Kosteneffektivität zu erzielen ist. Eine generelle Untersuchung aller Männer unabhängig vom PSA-Wert würde gemäss den Autoren ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von 165'938 US \$ pro QALY ergeben. Um ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis zu erreichen, muss die PSA-Wert Bestimmung auf definierte Personengruppen (Risikogruppen) beschränkt werden [Kobayashi et al., 2007].

Zwei Kosten-Nutzen-Analysen (CUA), die - wie in unserem Ansatz - die Wirksamkeit in Form von QALY ausdrücken, weisen also in die Richtung der vorliegenden Ergebnisse. Beide Arbeiten beruhen allerdings auch auf Modellrechnungen und sind nur bedingt mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar.

## 4.3 Einfluss auf die Gesundheitskosten

Zur Darstellung des Einflusses der Bestimmung des PSA-Wertes auf die Kosten des Schweizerischen Gesundheitssystems werden folgende Annahmen getroffen:

- Die Bestimmung des PSA-Wertes wird nur bei Männern in der Altersgruppe von 50 – 69 Jahren (ca. 900'000 Männer in der Schweiz) angeboten.



- 
- Die Bestimmung wird im zweijährlichen Rhythmus durchgeführt, die Partizipationsrate wird mit 70% angenommen.
  - Die Kosten für die Durchführung der PSA-Wert Bestimmung inklusive Konsultationskosten werden mit CHF 150 angenommen.

Basierend auf diesen Annahmen ergeben sich alleine für die Durchführung des PSA-Testes pro Jahr Ausgaben in Höhe von CHF 47 Mio., was ca. 0.08% der jährlichen Schweizerischen Gesundheitskosten entspricht.

Darüber hinaus ist die Durchführung des Tests mit Folgekosten verbunden. Wie in Kapitel 3 ausgeführt, betragen die Folgekosten, die mit der Durchführung des Tests verbunden sind, CHF 356. Unter Berücksichtigung der oben getroffenen Annahmen entspricht dies zusätzlichen Belastungen für das Schweizerische Gesundheitssystem von

$(((900'000 \times 0.7) / 2) \times \text{CHF } 356) = \text{CHF } 112 \text{ Millionen pro Jahr.}$

Die Kosten für die Durchführung des PSA-Tests und die damit verbundenen Folgekosten summieren sich zu insgesamt CHF 159 Mio. pro Jahr, was etwa 0.25% der jährlichen Schweizerischen Gesundheitskosten entspricht.

## 5 Abwägung der ethischen Aspekte

### 5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen

Wie oben dargestellt, wurden seit den 90er-Jahren verschiedene grossangelegte Studien zur Früherkennung des Prostatakarzinoms initiiert. Konkret ging es um die Frage, ob bei symptomlosen Männern einer bestimmten Altersgruppe die Bestimmung des PSA-Wertes geeignet ist, nicht nur Frühstadien von behandlungsbedürftigen Prostatakarzinomen zu erkennen, sondern die krankheitsspezifische Mortalität zu senken und die Lebensqualität von Betroffenen zu verbessern.

Inzwischen liegen die Ergebnisse von fünf grossen randomisierten Studien mit über 240'000 Teilnehmern vor, die allerdings widersprüchliche Ergebnisse aufzeigen. Gründe für diese Widersprüche sind u.a. gewisse komplexe methodische Probleme, die allen Studien eigen sind:

- Das Hauptproblem ist die Heterogenität des Prostatakarzinoms. Das Spektrum reicht von aggressiven, potenziell rasch progredienten Prostatakarzinomen, bis zu Prostatakarzinomen mit benignem Verlauf, welche über den Zeitraum von ein bis zwei Jahrzehnten kaum Progredienz aufweisen und damit keiner spezifischen Behandlung bedürfen. Um für die betroffenen Patienten diagnostisch relevant zu sein, ginge es also darum, *therapiebedürftige* Prostatakarzinome diagnostizieren zu können. Dazu ist der PSA-Wert infolge seiner schlechten Sensitivität und Spezifität kein geeigneter Test.
- Ein wesentliches Problem der klinischen Studien stellt die sogenannte "Kontamination" des Kontrollarms dar. Das heisst, dass über den langen Beobachtungszeitraum nicht sichergestellt werden kann, dass sich die Studienteilnehmer im Kontrollarm – ausserhalb der Studie - nicht doch einer Früherkennungsuntersuchung unterzogen resp. unterziehen.
- Ein weiteres Problem betrifft die Patientenrekrutierung und damit den sogenannten "Selection bias". Da eine "intention-to-treat"-Analyse verlangt, dass alle primär rekrutierten Studienprobanden in die Analyse miteingeschlossen werden, droht auch hier (ähnlich dem oben genannten Kontaminationseffekt) ein "Verdünnungseffekt" hinsichtlich potenzieller Unterschiede. Zudem bleibt unklar, ob sich die Männer, die dem Screeningarm einer Studie zugelost wurden, aber nicht an den Untersuchungen teilnahmen, von den teilnehmenden Männern in bestimmten Punkten (z.B. sozio-ökonomischer Status, Gesundheitsverhalten) unterschieden.
- Allen Studien ist gemeinsam, dass sie (sofern berichtet) auf Grund der oben genannten Problematik keinen Einfluss der PSA-Wert-Bestimmung auf die Gesamtmortalität nachweisen können. Bei der krankheitsspezifischen Mortalität sind die Ergebnisse widersprüchlich. In der PLCO-Studie wurde keinerlei Einfluss beobachtet. In der ERSPC-Studie zeichnet sich dagegen ein positiver Trend ab. In einer Untergruppe dieser Studie (sogenannter Göteborg-Arm) betrug die absolute Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität 0.4%. Diese Daten sind diskussionsbedürftig, weil das Prostatakarzinom einen sehr langsamen Verlauf nehmen kann (s. oben). Der überwiegende Teil der bisherigen Veröffentlichungen berichtet jedoch nur über follow-up-Zeiten bis zu 10 Jahren. Sie müssen deshalb mit Vorsicht interpretiert werden. Aussagen über

einen längeren Zeitraum werden wohl nicht vor Ende dieses Jahrzehnts getroffen werden können. Aus der zurzeit verfügbaren Evidenz kann zunächst nur geschlossen werden, dass mit der Bestimmung des PSA-Wertes tatsächlich auch häufiger Prostatakarzinome diagnostiziert werden. In wie weit dies insgesamt für patientenrelevante Ergebnisse von Bedeutung ist, kann auf Grund der bisher verfügbaren Studienlage nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

- Ein erhebliches Problem besteht in den unterschiedlichen PSA-Testverfahren ("Test-Kits"). Die Ergebnisse zwischen den diagnostischen Systemen der einzelnen Hersteller können variieren. Prinzipiell sind die zu Grunde liegenden laborchemischen Verfahren aber validiert und seit 20 Jahren unverändert.
- Eine Reihe von weitergehenden laborchemischen (und damit gering invasiven) diagnostischen Verfahren befindet sich in der Entwicklung. Über deren Stellenwert kann hier zurzeit keine Beurteilung abgegeben werden.

Schliesslich ist bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse ein wichtiger methodischer Unterschied zu erwähnen. Bei der Auswertung der epidemiologischen Studien wurden alle Patienten berücksichtigt, die sich gemäss der Gruppenzulosung einer Screening-Untersuchung unterziehen sollten ("intention-to-screen-Analyse"), unabhängig davon, ob sie die PSA-Wert-Bestimmung wirklich durchführen liessen oder nicht. Bezüglich der Wertigkeit des PSA-Tests zur Diagnose eines Prostatakarzinoms wäre die "intention-to-diagnose-Analyse" von grösserer Relevanz. In diesem Falle würden alle Männer, die den Test tatsächlich durchführen liessen, mit jenen verglichen, bei welchen der Test nicht durchgeführt wurde. Obwohl die beiden Analyseverfahren also verschiedene Grundgesamtheiten vergleichen, ergibt sich nach unseren Berechnungen auf Basis der verfügbaren Daten nur ein marginaler Unterschied in den Ergebnissen.

Die in diesem Bericht abgegebenen Empfehlungen stützen sich auf den Status Quo der bestehenden klinischen und epidemiologischen Evidenz. Die geringe Sensitivität und Spezifität und die damit verbundenen Unsicherheiten des Testergebnisses führen zwangsläufig zu Überdiagnostik und Übertherapie einerseits und zu "verpassten" Karzinomen und fehlender Therapie andererseits. Bezüglich der Wirksamkeit der PSA-Wert-Bestimmung bestehen also ernst zu nehmende Zweifel. Die unerwünschten Wirkungen, welche mit einer PSA-Wert-Bestimmung einhergehen können, umfassen insbesondere die Belastungen durch Folgeuntersuchungen (z.B. Biopsien), aber auch die Nebenwirkungen einer unnötigen Behandlung von langsam progredienten ("benignen") Prostatakarzinomen, die aufgrund des ermittelten PSA-Wertes durchgeführt werden. Zusätzlich sind die psychologischen Effekte von (möglicherweise falsch) positiven Testergebnissen zu bedenken. Schliesslich ist zu berücksichtigen, dass sich die therapeutischen Modalitäten und Möglichkeiten der unterschiedlichen Formen des Prostatakarzinoms verändert haben und heute nicht mehr unbedingt jenen entsprechen, wie sie bei den Patienten der Studien durchgeführt wurden, über deren Resultate wir heute verfügen. Die PSA-Wert-Bestimmung wirft vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse sozial- und individuelle ethische Fragen auf.

## 5.2 Sozialethische Abwägung

Prostatakrebs ist als zweithäufigste Krebstodesursache beim Mann mit erheblichem Leiden, eingeschränkter Lebensqualität und Kosten zuhanden der Solidargemeinschaft verbunden. Die Prostatakrebskrankung ist daher in sozialethischer Hinsicht relevant. Sozialethisch relevant sind auch die oben genannten Unsicherheiten bezüglich Verlauf, Diagnostik und Therapie der unterschiedlichen Varianten des Prostatakarzinoms. Die damit einhergehende Überdiagnostik und Übertherapie beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität vieler Männer nachhaltig, sondern führen ebenso zu an sich vermeidbaren Folgekosten.

Im Rahmen einer sozialethischen Abwägung muss zunächst das Verhältnis von insgesamt erwünschten und unerwünschten Wirkungen in der gesamten Handlungskette von der Diagnose über die Behandlung bis hin zu potenziellen Komplikationen betrachtet und abgewogen werden. Dabei gilt es, wirkungslose beziehungsweise schädliche Massnahmen zu unterlassen und unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Diese führen zu Exzesskosten, indem sie disproportional zu gesundheitlichen Schäden führen und die Solidargemeinschaft materiell belasten. Dabei gilt es zusätzlich, nicht nur die unerwünschten Wirkungen abzuschätzen, sondern auch diejenigen, die durch allfällige Unterlassungen entstehen [Resnik., 2004; ter Meulen., 2005]

Aus sozialethischer Perspektive geht es also nicht nur um die Bestimmung des PSA-Wertes und die einfache Diagnostik des Prostatakarzinoms. Es stellen sich vielmehr grundsätzliche Fragen:

- Erstens stellt sich die Frage im Hinblick auf die medizinische Wirkung, nämlich ob die Bestimmung des PSA-Wertes die Gesamt-Überlebenszeit verlängert oder deren durchschnittliche Lebensqualität massgeblich verbessert wird. Mit Gesamt-Überlebenszeit ist hier eine Rechtsverschiebung der Lebenszeit-Kurve aller vorsorglich Untersuchten in der männlichen Gesamtpopulation der Schweiz gemeint. Insgesamt geht es also um die Frage, ob mit der Bestimmung des PSA-Wertes letztendlich die Fläche unter der Lebensqualität-Lebenszeit-Kurve der präventiv untersuchten Männer vergrössert werden kann.
- Zweitens stellt sich die Frage nach der sozialen Gerechtigkeit gegenüber allfällig betroffener Subgruppen von Patienten. Könnte z.B. gezeigt werden, dass Dank der vorsorglichen PSA-Wert-Bestimmung nur die 50-60-jährigen Patienten profitieren, so dürfen diese nicht infolge von "Evidenz-Extrapolation" verkannt und vernachlässigt werden.
- Drittens ist auch die Frage zu beantworten, ob die erwünschten Wirkungen die negativen Wirkungen der PSA-Wert-Bestimmung beim Durchschnittspatienten überwiegen, auch wenn diese individuelle Wirkung keinen Einfluss auf die Gesamtpopulation hätte.

Die verfügbare Studienevidenz weist darauf hin, dass kein Unterschied (PLCO-Studie) oder nur ein sehr geringer Unterschied (Göteborg-Studie) in der krankheitsspezifischen Überlebenszeit zwischen den Gruppen mit vorsorglicher PSA-Wert-Bestimmung und einer Kontrollgruppe ohne Test besteht. Daraus kann geschlossen werden, dass sich auch kein Unterschied bezüglich Gesamtmortalität nachweisen lässt. Schliesslich ist zu berücksichtigen, dass die Bestimmung des PSA-Wertes die Lebensqualität der

Untergruppe von Männern verschlechtern kann, bei welchen ein nicht behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom diagnostiziert wird.

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis nimmt einen negativen Wert an (vgl. Kapitel 4.1) und spricht nicht für eine Empfehlung der vorsorglichen Bestimmung des PSA-Wertes: Trotz höherer Kosten wird insgesamt eine geringere Wirkung erzielt. Dies ist sicherlich zum Teil auf die epidemiologische Sachlage zurückzuführen: die Inzidenz von behandlungsbedürftigen Prostatakarzinomen (definiert als solche Karzinome, die ohne Behandlung zu einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung führen) ist in der sechsten (50- bis 60-jährige) und siebten (60- bis 69-jährige) Lebensdekade gering, was sich in der bisher veröffentlichten Literatur u.a. darin zeigt, dass sich bezüglich der Gesamtmortalität keine Unterschiede zwischen der Früherkennungs- und Kontrollgruppe nachweisen lassen.

Sowohl aus Gründen des Lebensschutzes und der Lebensqualität als auch aus Kostengründen wäre es wünschenswert, einen Test für die Prostatakarzinom-Diagnostik zu haben, welcher Prostatakarzinome mit aggressivem biologischen Verhalten möglichst zuverlässig und frühzeitig erfasst und welcher eindeutig zwischen behandlungsbedürftigen und nicht-behandlungsbedürftigen Karzinomen unterscheidet. Ein solcher Test steht allerdings heute noch nicht zur Verfügung.

Aus sozialetischer Sicht stellt sich weiter die Frage, ob die PSA-Wert-Bestimmung als Früherkennungsmassnahme der individuellen Entscheidung zwischen Arzt und Patient überlassen werden soll und ob er von der Solidargemeinschaft zu tragen ist. Konkret gefragt: Soll die Bestimmung des PSA-Wertes von ärztlicher Seite weiterhin angeboten werden und/oder soll der Patient diesen Test einfordern können?

Grundsätzlich haben Menschen in freiheitlich orientierten Staaten Anspruch auf individuelle Risiko-Nutzen-Abwägungen und Anspruch auf Entscheidungsfreiheit. Gleichzeitig hat der Staat die Verantwortung, vorzeitige Todesfälle und gesellschaftlichen Schaden zu verhindern, jedoch dürfen aus Gründen einer gerechten Verteilung stets begrenzter Ressourcen im Rahmen eines Gesundheitswesens, welches auf einer Zwangssolidarität beruht, nur wirksame Massnahmen angeboten werden. Diese ist bei der PSA-Wert-Bestimmung derzeit nicht nachgewiesen. Damit erübrigt sich auch die Frage der Finanzierung durch die Grundversicherung.

Allerdings hat der einzelne Mann die Freiheit, sich Wirkungen einer PSA-Wert-Bestimmung auszusetzen. Die Bezahlung der vorsorglichen PSA-Wert-Bestimmung durch die Grundversicherung aus individuellen Gründen (z.B. wegen aussergewöhnlich grossen Ängsten vor einem Prostatakarzinom) trotzdem einfordern zu können, ist nicht gerechtfertigt, da das Testergebnis zumeist zu einer Scheinsicherheit führt. Zudem sind die Testkosten für den Einzelnen gering und daher diesem zumutbar.

Männer mit einem erhöhten Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (z.B. familiäre Belastung), sowie bei Patienten, die bereits an einem Karzinom erkrankt sind (Therapie und Verlaufskontrolle) sind nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

### 5.3 Individualethische Abwägung

Die Entscheidung für oder gegen eine Bestimmung des PSA-Wertes ist abhängig von der individuellen Persönlichkeit, der Erwartungshaltung, dem Lebensentwurf und den Lebensumständen des betroffenen Mannes. Manche Männer ziehen die Scheinsicherheit eines unauffälligen Testergebnisses dem Nichtwissen vor und fühlen sich dadurch beruhigt. Darüber hinaus sind sie auch von ihrem Lebensentwurf her (auch in ihrer Erwartung an Kontinenz und Sexualität) bereit, die möglichen negativen Wirkungen zu tragen, die sich aus einer PSA-Wert-Bestimmung ergeben können, u.a. nehmen sie auch eine Übertherapie in Kauf.

Andere wiederum machen im Wissen um die Möglichkeiten der negativen Wirkungen einer PSA-Wert-Bestimmung lieber das Recht auf das "Nichtwissen" geltend, da sie ein unauffälliger Wert nicht wirklich beruhigen und ein pathologischer Wert noch mehr ängstigen würde.

In jedem Fall kommt der hinreichenden Information und Aufklärung durch den Arzt erhebliche Bedeutung zu, damit dem Patienten die Möglichkeit zu einer informierten Entscheidungsfindung geboten werden kann (Informed-Decision-Making). Ein informierter Entscheid liegt dann vor, wenn eine Person ausreichend aufgeklärt worden ist, die Aufklärung verstanden hat und freiwillig entscheidet. Dies setzt voraus, dass die Person die Information versteht und in der Lage ist, sie entsprechend ihrem Wertprofil zu verarbeiten und in ihren Lebenskontext und Lebensentwurf zu integrieren. Der behandelnde Arzt, respektive die Ärztin tragen aufgrund ihrer Professionalität und ihres Mehrwissens die Verantwortung für die Gestaltung des gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesses im Sinne des Shared-Decision-Making, sodass ein informierter Entscheid auf Seiten des Patienten möglich ist. Dies ist dann gegeben, wenn der Arzt auf die Persönlichkeit, die Fähigkeiten und Grenzen des Patienten eingeht und Raum gibt für einen selbstbestimmten Entscheid des Patienten.

Folgende Informationsinhalte unterstützen den Entscheidungsfindungsprozess des Patienten:

- Zweck der Früherkennungs-Untersuchung
- Die Wahrscheinlichkeit von pathologischen und nicht pathologischen Ergebnissen
- Die äusseren Umstände, die die Höhe des PSA-Wertes beeinflussen können
- Die Möglichkeit und die Grössenordnung des Risikos, falsch positive oder falsch negative Ergebnisse zu erhalten
- Information über die Folgeuntersuchungen, wie Stanzbiopsie, etc.
- Die Kosten der Untersuchung und ihre Übernahme bzw. Nicht-Übernahme durch die (Grund-)Versicherung
- Die medizinischen, psychologischen und sozialen Auswirkungen der Krankheit und ihrer Behandlungsmöglichkeiten (Chancen und Gefahren)

Bei Patienten, die eher einer paternalistischen Arzt-Patienten-Beziehung zuneigen, ergibt sich eine besondere Verantwortlichkeit des Arztes, weil diese Patienten annehmen, dass der Arzt niemals ein Vorgehen vorschlagen würde, von dem er glaubt, dass es nicht zum Gesamtwohl des Patienten

beiträge. Hier muss der Arzt also auch seine eigene Risikoaversion und seine persönlichen Werthaltungen in dieser Entscheidungssituation kritisch reflektieren [Chan et al., 2006; Edwards et al., 2001].

Aus individualethischer Sicht kann die Durchführung der Bestimmung des PSA-Wertes im Einzelfall gerechtfertigt sein, wenn

- Der Patient die Bestimmung ausdrücklich wünscht und bereit ist, die Kosten zu übernehmen;
- eine umfassende Aufklärung des Patienten erfolgt ist.

Eine "automatische" Mit-Bestimmung des PSA-Wertes (ohne vorhergehende Aufklärung) im Rahmen einer laborchemischen Routinekontrolle ist jedoch in keinem Fall ethisch vertretbar. Denn es handelt sich dabei um eine Integritätsverletzung des Patienten.

Ein besseres Verständnis für die Prognostik des Prostatakarzinoms ist auch aus individualethischer Sicht unabdingbar. Bis diese Bedingungen erfüllt werden können, steht im Hinblick auf ein individuelles risiko-stratifiziertes Management die persönliche Expertise des behandelnden Facharztes im Zentrum.

Männer, bei denen Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom (z.B. familiäre Häufung) vorliegen, sind nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. In diesen Fällen ist die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms deutlich erhöht.

## 6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

### 6.1 Rechtliche Ausgangslage

Die Bestimmung des PSA-Wertes zur Früherkennung eines Prostata-Karzinoms gehört nicht zu den in Art. 12d der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV, SR 832.112.31) aufgeführten "Massnahmen zur frühzeitigen Erkennung von Krankheiten bei bestimmten Risikogruppen". D.h. aus der in diesem Bericht zu beachtenden Perspektive des Krankenversicherungs-Gesetzes (KVG, SR 832.10) ist keine "flächendeckende" Erhebung der PSA-Werte i.S. eines breit angelegten Screenings vorgesehen, was eine routinemässige Erhebung dieses Wertes in allen definierten Fällen zu Lasten der obligatorischen Krankenpflege-Versicherung (OKP) gestatten würde.

Demzufolge ist die Erhebung des PSA-Wertes als diagnostische Leistung i.S. von Art. 25 Abs. 1 KVG zu beurteilen. Als solche hat sie – gemäss Art. 32 Abs. 1 KVG – die sogenannten WZW-Kriterien (wirksam, zweckmässig, wirtschaftlich) zu erfüllen.

### 6.2 Zur WZW-Konformität der PSA-Wert-Bestimmung

Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten ist – trotz umfangreicher und langjähriger Studien (vgl. oben Kapitel 2) – davon auszugehen, dass sich aus einer Erhebung des PSA-Wertes (z.B. bei allen Männern über 50) "insgesamt kein messbarer Effekt auf die Gesamtmortalität ergibt und der Effekt auf die krankheitsspezifische Mortalität gering ist" (vgl. Kapitel 2.1.3). Auch die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie zur Prostatakrebsfrüherkennung (zu finden auf [www.urologie.ch/upload/Prostatafrueherkennung09.pdf](http://www.urologie.ch/upload/Prostatafrueherkennung09.pdf); abgefragt am 12.08.2011) kommen zum Ergebnis, dass "aufgrund der vorliegenden Datenlage ein systematisches Testen der männlichen Bevölkerung mit dem PSA-Test nicht befürwortet werden kann". Im Anhang zu diesen Richtlinien heisst es kurz und bündig: "Der PSA-Test ist ein schlechter Indikator für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms". In den "Informationen zur Prostatavorsorge" für Patienten (ebenfalls zu finden auf [www.urologie.ch](http://www.urologie.ch); abgefragt am 12.08.2011) werden die "Vorteile und Einschränkungen des PSA-Tests" dargestellt, ohne eine klare Stellungnahme dazu abzugeben.

Hinzuzufügen ist, dass die umfangreichen Studien, die zu diesen Ergebnissen geführt haben, ihrerseits in verschiedener Hinsicht hinterfragt werden könnten, so z.B. bezüglich

- ihrer methodischen Qualität
- der uneinheitlichen Festlegung des Cut-off-Punktes
- der unterschiedlichen Test-Standards (Hybridtech oder WHO-Standard)



- der meistens nicht reportierten Angaben über die verwendeten Testverfahren (von 10 bis 20 verschiedenen) und schliesslich
- der Änderung von Schwellenwerten und/oder Untersuchungsverfahren im Verlauf der Studien.

Der ungenügenden Vorhersagekraft (predictability) der Bestimmung des PSA-Wertes stehen zudem massive indirekte unerwünschte Wirkungen gegenüber (vgl. Kapitel 2.2.2), während die direkten unerwünschten Wirkungen (vgl. Kapitel 2.2.1) vernachlässigt werden können. Nebst dem tiefen Positive Predictive Value von nur 25,1% liegt die besondere "Schwäche" des PSA-Wertes im hohen Risiko falsch positiver Testergebnisse (vgl. Kapitel 2.1.2), das sich auch in Kombination mit einer digital rektalen Untersuchung (DRE) nicht wesentlich verringert.

Falsch positive Testergebnisse können zunächst einmal belastende psychologische Auswirkungen auf die davon Betroffenen haben. Dazu kommen die (besser untersuchten) Folgen weiterer Untersuchungen (z.B. mittels Stanzbiopsien etc.) und Behandlungen nicht behandlungsbedürftiger "Patienten". Auch wenn gewisse Folgen derartiger Behandlungen dank neuerer Techniken erheblich gemildert werden können, sind die berichteten Werte für die zu erwartenden unerwünschten Wirkungen einer (unnötigen) Behandlung immer noch hoch:

- bei der erektilen Dysfunktion zwischen 11-91% (bei radikaler Prostatektomie), zwischen 3-72% bei einer Bestrahlungstherapie und gemäss anderen Studien im 60%-Bereich;
- die Inkontinenzraten betragen gemäss den Studien bis zu 66%,
- trotz der erwähnten neuen Techniken und Medikamente liegen die Raten gemäss den Fachspezialisten aber immer noch bei 5-15%, d.h. sie sind immer noch sehr häufig.

Insgesamt ergibt sich daraus, dass der PSA-Test bei Männern ohne besondere Risikofaktoren die WZW-Kriterien nicht erfüllt.

### **6.3 Patientenaufklärung und Behandlung**

Grundsätzlich hat jeder medizinischen Massnahme – auch der diagnostischen – eine für den Patienten verständliche umfassende Aufklärung voranzugehen. Wie ein Arzt aber nicht über alle theoretisch möglichen Risiken aufklären muss, muss er auch nicht alle theoretisch möglichen Diagnoseverfahren und/oder Behandlungsmöglichkeiten erwähnen und dem Patienten erklären. Bei einer Massnahme wie dem PSA-Test, deren WZW-Konformität auf Grund der Datenlage derzeit nicht nachgewiesen ist, sind die Anforderungen an die Aufklärung besonders hoch, zumal hier das Risiko von unerwünschten Wirkungen wie z.B. unnötigen Interventionen oder von psychologischen Beeinträchtigungen (Verursachung unbegründeter Ängste) besteht (vgl. Kapitel 6.2).

Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten zur "diagnostischen Güte" des PSA-Tests, ist aus rechtlicher Sicht folgendes festzuhalten:

- 
- a) Eine routinemässige Bestimmung des PSA-Wertes aus einer zu anderen Zwecken erhobenen Blutprobe ist ohne Einwilligung des Patienten unzulässig.
  - b) Der Behandelnde kann den PSA-Test gar nicht erwähnen. In diesem Fall besteht ein theoretisches Risiko, dass ihm eine Verletzung der Aufklärungspflicht vorgeworfen wird. Angesichts der mangelnden Erfüllung der WZW-Kriterien durch diesen Test sowie der Schwierigkeit des Nachweises weiterer Voraussetzungen (z.B. Nachweis eines Schadens oder eines Kausalzusammenhangs) dürfte eine Haftungsklage nur unter ganz besonderer Voraussetzung zu einer Haftbarkeit des Behandelnden führen. Der Behandelnde setzt sich aber dem Risiko aus, dass ihn sein Patient, der anderweitig (z.B. von Bekannten, aus dem Internet etc.) etwas von diesem Test gehört hat, als "inkompetent" oder "schlecht informiert" einschätzt und vielleicht den Arzt wechselt (für den Fall, dass der Patient von sich aus den PSA-Wert erwähnt, vgl. unten lit. d).
  - c) Der Behandelnde kann den PSA-Test stattdessen erwähnen, muss aber auf dessen Schwächen hinweisen, insbesondere darauf, dass der PSA-Wert ein schlechter Indikator ist, und dass selbst ein hoher PSA-Wert für sich allein keine tragfähige Grundlage für weitere Entscheidungen liefert. Selbstverständlich sind dabei Ergebnisse anderer Tests – z.B. einer DRE – sowie auch das Alter des Patienten etc. zu berücksichtigen. Eine Empfehlung, den PSA-Test vornehmen zu lassen, darf der Arzt – mangels Erfüllung der WZW-Kriterien – nur bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren (wie z.B. familiärer Vorbelastung) abgeben.
  - d) Das soeben Gesagte (lit. c) gilt auch, wenn der Patient von sich aus auf die Möglichkeit eines PSA-Tests zu sprechen kommt.
  - e) Bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren (also z.B. bei bekannter familiärer Belastung mit malignen Prostatakarzinomen z.B. beim Vater, Bruder oder Sohn) ist ein PSA-Test als (zusätzliches) diagnostisches Hilfsmittel vorzuschlagen, um eine mögliche ernsthafte Erkrankung frühzeitig erkennen zu können.

Aus dem vorhin (6.3.2) Gesagten ergibt sich aus rechtlicher Sicht:

- Ein PSA-Test darf in keinem Fall ohne spezifische Aufklärung des Patienten durchgeführt werden, die insbesondere auch die Schwächen dieses Tests in verständlicher Form darzustellen hat.
- Bei Patienten ohne besondere Risikofaktoren ist die Durchführung eines PSA-Tests zu unterlassen. Ein Patient, der dessen Vornahme trotzdem einfordert, ist darauf hinzuweisen, dass er möglicherweise die Kosten des Tests selber bezahlen muss. Dies weil die OKP – gestützt auf Art. 56 KVG – die Übernahme dieser Kosten verweigern kann, weil diese Leistung die WZW-Kriterien nicht erfüllt.
- Angesichts der relativ geringen Kosten der PSA-Wert-Bestimmung ist die finanzielle Belastung für Patienten relativ klein, zumal auf der anderen Seite die Krankenversicherer bei relativ tiefen Beträgen auch eher "grosszügig" sind. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass die Versicherer – wegen der Nichterfüllung der WZW-Kriterien – die Bezahlung des PSA-Tests generell verweigern könnten, wenn keine besonderen Risikofaktoren (vgl. lit. e) nachgewiesen werden können.
- Nach erfolgter Aufklärung soll der Test bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren (vgl. oben lit. e) durchgeführt werden.

## 6.4 Haftungsfragen

Der PSA-Test ist (nach derzeitigem Wissensstand) bei diesbezüglich symptomlosen Patienten ohne besondere Risikofaktoren ein unwirksamer Indikator für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms, so dass dessen Unterlassung – ja sogar die Nichterwähnung im Patientengespräch – nicht als Verletzung der ärztlichen Sorgfaltspflicht bzw. der Aufklärungspflicht zu werten ist.

Umgekehrt muss eine Erwähnung des PSA-Tests von einer ausführlichen Aufklärung über die Schwächen dieses Tests begleitet werden. Hinzuweisen ist insbesondere auf die hohe Rate falsch positiver Ergebnisse (selbst in Kombination mit einer DRE) und der gravierenden unerwünschten Wirkungen einer an sich unnötigen Behandlung. Die Unterlassung dieser Aufklärung wäre als Verletzung der ärztlichen Aufklärungspflicht zu betrachten.

Grundsätzlich verpflichtet die Aufklärungspflicht auch zur Aufklärung über eine möglicherweise fehlende Versicherungsdeckung für eine Leistung. Die diesbezüglichen Haftungsrisiken sind im Einzelfall jedoch gering, zumal die Tests bisher von den Versicherern offensichtlich anstandslos bezahlt worden sind.

## 6.5 Zusammenfassung der rechtlichen Aspekte

Aufgrund der vorliegenden Daten muss der PSA-Test – Fälle mit besonderen Risikofaktoren ausgenommen – als nicht WZW-konforme Leistung bezeichnet werden. Dementsprechend besteht keine Vergütungspflicht nach Art. 25 Abs. 1 KVG in Verbindung mit Art. 32 Abs. 1 KVG.

Zu erinnern ist auch, dass die WZW-Konformität einer Leistung grundsätzlich vom Leistungserbringer nachzuweisen ist, wenn sie in Zweifel gezogen wird. Die derzeitige Datenlage bestätigt die Berechtigung von seit langem bestehenden Zweifeln an der Aussagekraft des PSA-Tests. Unter WZW-Kriterien ist deshalb die Bezahlung dieser Leistung durch die OKP abzulehnen (bei Patienten ohne besondere Risikofaktoren).

## 7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

### 7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Prostatakrebs ist mit ca. 30% aller Krebsneuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung beim Mann. In der Schweiz werden pro Jahr ca. 5'700 Männer mit Prostatakrebs diagnostiziert. Mit rund 1'300 Todesfällen pro Jahr ist Prostatakrebs die zweithäufigste Krebstodesursache beim Mann. Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu sterben, ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Neben bestimmten Risikofaktoren ist die Ausdehnung und "Aggressivität" des Karzinoms im Moment der Diagnose ein entscheidender Faktor für die Prognose. Ist das Karzinom zu diesem Zeitpunkt auf die Prostata beschränkt, so beträgt die Fünfjahres-Überlebenszeit praktisch 100%. Damit ist verständlich, dass in den letzten Jahren der Möglichkeit einer individuellen Früherkennung des Prostatakarzinoms vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Die Methodik der Früherkennung im Einzelfall stützt sich dabei auf die folgenden tragende Elemente:

- Die digitale rektale Untersuchung der Prostata
- Die Bestimmung des **prostataspezifischen Antigens** ("PSA-Wert") im Serum
- Eine zeitlich versetzte Kontrollbestimmung bei pathologischen PSA-Werten, gegebenenfalls Durchführung einer Biopsie des Prostatagewebes, auf Grund derer über das weitere Vorgehen entschieden wird.

Die Problematik dieser Früherkennungsuntersuchung für symptomlose und familiär nicht vorbelastete Männer beruht auf der Tatsache, dass die beiden erstgenannten Verfahren (auch in der Kombination) sehr unpräzise sind, also nur über eine niedrige Sensitivität und Spezifität verfügen. Somit sind bei der Bestimmung des PSA-Wertes immer auch falsch positive und falsch negative Testergebnisse möglich. Zudem ist der PSA-Wert kein "Krebsmarker" im eigentlichen Sinne, da auch die gesunde Prostata PSA bildet und sich erhöhte PSA-Werte auch bei anderen Erkrankungen der Prostata finden. Ein zusätzliches Problem ist der individuell sehr unterschiedliche Verlauf eines (diagnostizierten) Prostatakarzinoms. Insbesondere bei älteren Patienten nimmt das Prostatakarzinom oft einen zeitlich sehr langsamen Krankheitsverlauf (zum Teil über 15 Jahre, möglicherweise länger). Somit werden viele Patienten, bei denen das Karzinom im 6. oder 7. Lebensjahrzehnt auftritt und diagnostiziert wird, nicht *an* diesem Karzinom, sondern einer anderen Alterskrankheit versterben (zum Beispiel an einer kardiovaskulären Erkrankung). In diesen Fällen wäre das Karzinom trotz seiner Existenz nicht behandlungsbedürftig. Allerdings gibt es auch Karzinome, die aggressiv und schnell infiltrierend wachsen, bevor spezifische Symptome auftreten und selbst eine eingeleitete Behandlung kann das Versterben an einem Prostatakarzinom nicht immer verhindern.

Wesentlich für die Beurteilung der Früherkennungsuntersuchung des Prostatakarzinoms ist also nicht nur, inwiefern sie Karzinome generell zu erkennen vermögen, sondern darüber hinaus, ob sie zwischen behandlungsbedürftigen und nicht-behandlungsbedürftigen Karzinomen unterscheiden können.

Im vorliegenden Bericht wurde die Frage bearbeitet, ob eine Bestimmung des PSA-Wertes im Rahmen von individuellen Früherkennungsuntersuchungen zur Diagnose eines Prostatakarzinoms bei diesbezüglich symptomlosen Männern ohne Risikofaktoren sinnvoll ist. Hierzu wurden nicht nur die Durchführung des Tests selbst, sondern auch die Konsequenzen, die sich durch ein positives oder negatives Testergebnis ergeben können sowie das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis im Gesamtkontext betrachtet.

Zur Beurteilung der Wirkung der PSA-Wert-Bestimmung wurde auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zurückgegriffen. Es konnten 6 Studien identifiziert werden. Zu einer Studie sind noch keine Ergebnisse veröffentlicht worden. Die Erkenntnisse der anderen fünf Studien sind in acht Publikationen beschrieben. Folgende Hauptkenntnisse lassen sich daraus gewinnen:

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wird als sehr heterogen eingeschätzt. Dies ist durch die Studienfrage bedingt, die viele Studienteilnehmer und lange Untersuchungszeiträume erfordert, womit bei den Studien ein grosses Potenzial für systematische Verzerrungen entsteht. Entsprechend sind alle grossen Studien zum Stellenwert des PSA-Wertes in der Früherkennung des Prostatakarzinoms wegen bestehender methodischer Schwächen kritisiert worden. Ein besonderes Problem in den Studien besteht in der Tatsache, dass es auch in der (eigentlich untersuchungsfreien) Kontrollgruppe einen hohen Anteil von Männern gab, bei denen entgegen dem bestehenden Studienprotokoll ein PSA-Test durchgeführt worden war (sogenannte "Kontamination" des Kontrollarmes).

Insgesamt ist festzuhalten, dass in keiner der bisher veröffentlichten Studien eine statistisch signifikante Wirkung der PSA-Wert-Bestimmung auf die Gesamtmortalität aufgezeigt werden konnte.

Auf Basis der bestehenden Literatur lässt sich nur feststellen, dass die Bestimmung des PSA-Wertes im Rahmen der Früherkennung die Wahrscheinlichkeit erhöht, ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren. Offensichtlich hält sich dabei aber die Diagnose von behandlungsbedürftigen Karzinomen im Frühstadium mit der Diagnose von nicht behandelungsbedürftigen Karzinomen die Waage. Des Weiteren wird trotz Bestimmung des PSA-Wertes eine Reihe von behandlungsbedürftigen Karzinomen nicht entdeckt, so dass sich insgesamt kein oder kein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität ergibt und der Effekt auf die krankheitsspezifische Mortalität gering ist.

Bei den unerwünschten Wirkungen der Bestimmung des PSA-Wertes ist zwischen direkten und indirekten unerwünschten Wirkungen zu unterscheiden.

Eine Reihe von äusseren Faktoren kann direkt zu einem verfälschten Ergebnis des PSA-Wertes führen. Hierunter zählen die bestehende Grundvariabilität des PSA Wertes (bedingt durch das Alter, die Prostatagrösse, den Body-Mass-Index), eine Variabilität, die auf das laborchemische Testverfahren

---

zurückzuführen ist, medikamentöse Therapien, das Vorliegen anderer Prostataerkrankungen (z.B. einer Prostatentzündung), aber auch Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Velofahren, sexuelle Aktivität). Alle Einflussfaktoren können somit indirekt zu einem falsch positiven oder falsch negativen Testergebnis und den damit eventuell verbundenen Konsequenzen führen.

Falsch negative Testergebnisse führen in der Regel dazu, dass ein Prostatakarzinom gar nicht oder erst in einem fortgeschrittenen Stadium klinisch diagnostiziert wird. Falsch positive Testergebnisse haben neben den psychologischen Auswirkungen eine besondere Relevanz, wenn auf Grund eines falsch positiven Testergebnisses eine weitergehende Diagnostik und eventuelle Behandlung eines eigentlich nicht behandlungsbedürftigen Prostatakarzinoms erfolgt und diese Behandlung mit Komplikationen einhergeht. Die häufigsten Komplikationen durch Behandlung eines Prostatakarzinoms sind eine dauerhafte Inkontinenz, eine erektile Dysfunktion und (dauerhafte) Beeinträchtigung der Darmfunktion. Die Komplikationsraten sind schwierig zu quantifizieren, variieren in Abhängigkeit von der jeweiligen Behandlungsmethode und der Ausdehnung des Karzinoms und hängen sowohl von der Erfahrung des Behandelnden als auch einer Reihe von externen Faktoren ab (z. B. Vorerkrankungen, Alter). Die Angaben zu den Komplikationsraten schwanken stark: für die erektile Dysfunktion werden Werte bis zu 70% angegeben, für die Inkontinenz schwanken die Angaben zwischen 5 bis 66% und für die dauerhaft beeinträchtigte Darmfunktion werden Werte um 35% angegeben. Allerdings bestehen sowohl für die Inkontinenz (z.B. Schliessmuskelplastik) als auch für die erektile Dysfunktion (z.B. PDE-5-Hemmer wie Sildenafil) effektive Behandlungsmöglichkeiten.

Die Lebensqualität ist insgesamt schwierig zu bestimmen. Ein positives Testergebnis (im Sinne eines als pathologisch eingestuften PSA-Wertes) kann bei einem grossen Teil der untersuchten Männer zu verstärkten Angstgefühlen und damit zu einer verminderten Lebensqualität führen. Andererseits scheint die Angst vor einem Prostatakarzinom eine starke Motivation für eine Früherkennungsuntersuchung zu sein, allerdings kann gerade diese Angst mit einer PSA-Bestimmung letztlich nicht reduziert werden. Bei Patienten mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom ist die Bestimmung der Lebensqualität abhängig von einer eventuell durchgeführten Behandlung (und den möglicherweise auftretenden Komplikationen). Hier wird eine gemittelte Lebensqualität für das Früh- und Spätstadium der Erkrankung angenommen. Da für Männer mit einer Bestimmung des PSA-Wertes das Risiko eines (Lebensqualität beeinträchtigenden) falsch positiven Testergebnisses besteht und sich eine höhere Wahrscheinlichkeit ergibt, auch an einem Karzinom operiert zu werden, ergibt sich insgesamt für Männer mit Bestimmung des PSA-Wertes eine geringere Lebensqualität (-0.09 QALYs) als in einer Vergleichsgruppe ohne Testdurchführung.

Auch bei den Kosten fallen die Berechnungsergebnisse zu Ungunsten der PSA-Wert Bestimmung aus. Dies ist einerseits auf die Kosten der Testdurchführung selbst zurückzuführen, andererseits auf die Tatsache, dass Männer in der Gruppe mit Bestimmung des PSA-Wertes in der Folge insgesamt häufiger und insgesamt öfter mit einem (im Vergleich zu anderen Therapieoptionen teureren) chirurgischen Eingriff behandelt werden.

Unter den getroffenen Annahmen ergibt sich insgesamt ein negatives Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis. Dies bedeutet, dass bei der Durchführung einer PSA-Wert-Bestimmung bei Betrachtung des Gesamtprozesses weniger Wirkung (Verlust an qualitätsadjustierten Lebensjahren) bei höheren Kosten erzielt wird. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis würde selbst unter der (hypothetischen) Annahme, dass keine falsch positiven Testergebnisse auftreten, negativ bleiben.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen ist die "Vorläufigkeit" der Datenlage als Problem zu benennen. Die Datenbasis der eingeschlossenen Studien ist zwar mit über 240'000 Patienten sehr breit, aber die Dauer der Nachverfolgung ist mit zum Teil unter 10 Jahren wahrscheinlich zu kurz, um gesicherte Aussagen zur Wirkung der PSA-Wert-Bestimmung auf die krankheitsspezifische und / oder Gesamtmortalität treffen zu können.

Aus sozialetischer Sicht steht die Frage im Vordergrund, ob der PSA-Test als Früherkennungsmaßnahme der individuellen Entscheidung zwischen Arzt und Patient überlassen werden soll und ob er trotz negativem Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von der Solidargemeinschaft zu tragen ist. Grundsätzlich haben Menschen Anspruch auf Entscheidungsfreiheit. Allerdings dürfen im Rahmen eines Gesundheitswesens, welches auf einer Zwangssolidarität beruht, nur Massnahmen angeboten werden, bei denen die möglichen Schädigungen in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten Nutzen stehen. Da dies bei der PSA-Wert-Bestimmung nicht der Fall ist, kann das Testangebot nicht gerechtfertigt werden, solange die bestehenden Unsicherheiten nicht ausgeräumt sind. Damit erübrigt sich auch die Frage der Finanzierung durch die Grundversicherung. Hingegen wäre bei Männern mit einem erhöhten Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (z.B. familiäre Belastung) sowie bei Patienten, die bereits an einem Karzinom erkrankt sind (Therapie und Verlaufskontrolle) eine andere Abwägung vorzunehmen. Diese Fälle waren jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Aus individualethischer Sicht stehen die Patientenautonomie und die medizinische Entscheidungsfindung im Vordergrund. Die Entscheidung für oder gegen eine Bestimmung des PSA-Wertes ist abhängig von der individuellen Persönlichkeit, der Erwartungshaltung, dem Lebensentwurf und den Lebensumständen des betroffenen Mannes. In jedem Falle kommt der hinreichenden Information und Aufklärung durch den Arzt erhebliche Bedeutung zu, damit dem Patienten die Möglichkeit zu einer informierten Entscheidungsfindung (informed decision making) geboten werden kann. Bei Patienten, die eher einer paternalistischen Arzt-Patienten-Beziehung zuneigen, ergibt sich eine besondere Verantwortlichkeit des Arztes, weil diese Patienten annehmen, dass der Arzt niemals ein Vorgehen vorschlagen würde, von dem er glaubt, dass es nicht zum Gesamtwohl des Patienten beitrüge. Somit kann aus individualethischer Sicht die Durchführung der Bestimmung des PSA-Wertes im Einzelfall durchaus gerechtfertigt sein, wenn

- der Patient die Bestimmung ausdrücklich wünscht.
- eine umfassende Aufklärung des Patienten erfolgt.

Eine "automatische" Mit-Bestimmung des PSA-Wertes (ohne vorhergehende Aufklärung) im Rahmen einer laborchemischen Routinekontrolle ist jedoch in keinem Fall ethisch vertretbar. Nicht Gegenstand

des Berichts sind Männer, bei denen Risikofaktoren für ein Prostatakarzinom (z.B. familiäre Häufung) vorliegen.

Aus rechtlicher Sicht ist festzuhalten, dass die Bestimmung des PSA-Wertes zur Früherkennung eines Prostata-Karzinoms nicht zu den in der Krankenpflege-Leistungsverordnung aufgeführten "Massnahmen zur frühzeitigen Erkennung von Krankheiten bei bestimmten Risikogruppen" gehört. Demzufolge ist die Erhebung des PSA-Wertes als rein diagnostische Leistung zu beurteilen. Als solche hat sie – gemäss KVG – die sogenannten WZW-Kriterien (wirksam, zweckmässig, wirtschaftlich) zu erfüllen. Aufgrund der vorliegenden Daten muss die PSA-Wert-Bestimmung als Früherkennungsuntersuchung – Fälle familiärer Vorbelastung ausgenommen – als nicht WZW-konforme Leistung bezeichnet werden. Dementsprechend besteht keine Vergütungspflicht nach KVG.

## 7.2 Empfehlungen

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- 1 Die Bestimmung des PSA-Wertes in Hinblick auf die Früherkennung eines Prostatakarzinoms bei diesbezüglich symptomlosen Männern ohne Risikofaktoren (erbliche, familiäre Belastung) ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht gerechtfertigt.**
- 2 Wird die Bestimmung des PSA-Wertes von einem Mann ohne Risikofaktoren eingefordert, muss durch den Arzt eine umfassende Aufklärung über die Vor- und Nachteile des Tests und der möglichen Konsequenzen der Testdurchführung erfolgen. Die Kosten für die Durchführung des Tests sind in diesem Falle vom Einfordernden selbst zu tragen und sollen nicht über die Grundversicherung abgerechnet werden.**



## A1 Quellennachweis

- [1] Alivizatos G, Skolarikos A. Incontinence and erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review. *ScientificWorldJournal* 2005, 5 : 747-58.
- [2] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009, 360 (13): 1310-9.
- [3] Barry MJ, Fleming C, Coley CM, et al. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part IV: Estimating the risks and benefits of an early detection program. *Urology* 1995, 46 (4): 445-61.
- [4] Bergdahl AG, Aus G, Lilja H, Hugosson J. Risk of dying from prostate cancer in men randomized to screening: differences between attendees and nonattendees. *Cancer* 2009, 115 (24): 5672-9.
- [5] Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011, 364 (18): 1708-17.
- [6] Carlsson S, Aus G, Wessman C, Hugosson J. Anxiety associated with prostate cancer screening with special reference to men with a positive screening test (elevated PSA) - Results from a prospective, population-based, randomised study. *Eur J Cancer* 2007, 43 (14): 2109-16.
- [7] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994, 151 (5): 1283-90.
- [8] Chan EC, Barry MJ, Vernon SW, Ahn C. Brief report: physicians and their personal prostate cancer-screening practices with prostate-specific antigen. A national survey. *J Gen Intern Med* 2006, 21 (3): 257-9.
- [9] Consedine NS, Morgenstern AH, Kudadjie-Gyamfi E, et al. Prostate cancer screening behavior in men from seven ethnic groups: the fear factor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15 (2): 228-37.
- [10] Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010, 341 : c4543.

- 
- [11] Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95 (12): 868-78.
- [12] Edwards A, Elwyn G, Covey J, et al. Presenting risk information--a review of the effects of "framing" and other manipulations on patient outcomes. *J Health Commun* 2001, 6 (1): 61-82.
- [13] Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Walker-Corkery B, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med* 2006, 21 (7): 715-21.
- [14] Giles GG, Severi G, English DR, et al. Sexual factors and prostate cancer. *BJU International* 2003, 92 (3): 211-6.
- [15] Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85 (19): 1571-9.
- [16] Gray MA. Clinical use of serum prostate-specific antigen: a review. *Clin Lab* 2005, 51 (3-4): 127-33.
- [17] Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001, 19 (9): 2517-26.
- [18] Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002, 137 (11): 917-29.
- [19] Holmstrom B, Johansson M, Bergh A, et al. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009, 339 : b3537.
- [20] Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999, 16 (6): 621-6.
- [21] Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010, 11 (8): 725-32.
- [22] Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3 : CD004720.
- [23] Imamura T, Yasunaga H. Economic evaluation of prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *Int J Urol* 2008, 15 (4): 285-8.

- [24] Jepsen JR, Gundolf F. [Nerve affection in connection with bloodletting I. A rare, but potentially serious complication]. *Ugeskr Laeger* 2001, 163 (2): 143-6.
- [25] Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.
- [26] Kilpelainen TP, Auvinen A, Maattanen L, et al. Results of the three rounds of the Finnish Prostate Cancer Screening Trial--the incidence of advanced cancer is decreased by screening. *Int J Cancer* 2010, 127 (7): 1699-705.
- [27] Kjellman A, Akre O, Norming U, et al. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol* 2009, 181 (4): 1615-21.
- [28] Klein LT, Lowe C. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urologic Clinics of North America* 1997, 24 (2): 293-7.
- [29] Kobayashi T, Goto R, Ito K, Mitsumori K. Prostate cancer screening strategies with re-screening interval determined by individual baseline prostate-specific antigen values are cost-effective. *Eur J Surg Oncol* 2007, 33 (6): 783-9.
- [30] Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23 (1): 72-81.
- [31] Krahn MD, Coombs A, Levy IG. Current and projected annual direct costs of screening asymptomatic men for prostate cancer using prostate-specific antigen. *CMAJ* 1999, 160 (1): 49-57.
- [32] Ku J, Krahn M, Trachtenberg J, et al. Changes in health utilities and health-related quality of life over 12 months following radical prostatectomy [In Process Citation]. *Can Urol Assoc J* 2009, 3 (6): 445-52.
- [33] Kwiatkowski M, Huber A, Moschopoulos M, et al. Prostate cancer screening: results of a prospective trial in Canton Aargau, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2004, 134 (39-40): 580-5.
- [34] Labrie F, Candas B, Cusan L, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004, 59 (3): 311-8.
- [35] Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, et al. Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer* 2010, 46 (17): 3095-101.

- [36] Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010, 183 (4): 1355-9.
- [37] Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008, 149 (3): 192-9.
- [38] Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, et al. Health-related quality of life in patients with screen-detected versus clinically diagnosed prostate cancer preceding primary treatment. *Prostate* 2001, 46 (2): 87-97.
- [39] McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Jr., Caubet JF, et al. Psychological effects of a suspicious prostate cancer screening test followed by a benign biopsy result. *Am J Med* 2004, 117 (10): 719-25.
- [40] Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB, et al. A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2001, 12 (6): 557-67.
- [41] Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003, 16 (2): 95-01.
- [42] Nationales Institut für Krebsepidemiologie und Registrierung. Krebs in der Schweiz. Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007. Neuchatel; 2011.
- [43] Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96 (18): 1358-67.
- [44] Resnik DB. The precautionary principle and medical decision making. *J Med Philos* 2004, 29 (3): 281-99.
- [45] Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005, 48 (3): 386-9.
- [46] Ruiz-Aragon J, Marquez-Pelaez S, Luque Romero LG. [Erectile dysfunction in patients with prostate cancer who have undergone surgery: Systematic review of literature]. *Actas Urol Esp* 2010, 34 (8): 677-85.

- [47] Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004, 90 (6): 1163-8.
- [48] Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011, 342 .
- [49] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009, 360 (13): 1320-8.
- [50] Sennfalt K, Sandblom G, Carlsson P, Varenhorst E. Costs and effects of prostate cancer screening in Sweden--a 15-year follow-up of a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 2004, 38 (4): 291-8.
- [51] Smith DP, King MT, Egger S, et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009, 339 : b4817.
- [52] Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000, 283 (3): 354-60.
- [53] ter Meulen RH. The ethical basis of the precautionary principle in health care decision making. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005, 207 (2 Suppl): 663-7.
- [54] Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005, 294 (1): 66-70.

## A2 Erläuterung von Fachbegriffen zur Beschreibung der diagnostischen Güte

Die Güte eines diagnostischen Verfahrens wird üblicherweise mit spezifischen Fachbegriffen beschrieben. Da diese Termini im vorliegenden Bericht häufig verwendet werden (müssen), bieten wir an dieser Stelle für die damit nicht-vertrauten Leser eine Einführung und Zusammenfassung der Definitionen.

Nehmen wir an, dass wir (allwissend) ein Kollektiv von 100 Personen betrachten können, von denen 13 Personen an der Krebserkrankung "X" leiden und dass es einen diagnostischen Test gibt, diese Krebsart zu erkennen.

Da (fast) kein Test eine 100% "Perfektion" aufweist, ergeben sich theoretisch folgende vier Möglichkeiten:

	Personen mit "X" (a + c)	Personen ohne "X" (b + d)
Test positiv (a + b)	Richtig positiv (a)	Falsch positiv (b)
Test negativ (c + d)	Falsch negativ (c)	Richtig negativ (d)

Tabelle 14: Vierfeldertafel zur Berechnung der diagnostischen Güte

Die **Spezifität** (auch **Richtignegativ-Rate**, englisch: *specificity* oder *true negative rate*) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich negativen Sachverhalt auch durch ein negatives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ (= als gesund) erkannten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit Gesunden an.

Die Spezifität entspricht somit der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{negativ erkannt} | \text{tatsächlich negativ}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Falls ein negativer Sachverhalt fälschlicherweise als positiv klassifiziert wird, spricht man von einem Fehler 1. Art.

Die **Sensitivität** (auch **Richtigpositiv-Rate**; englisch: *sensitivity* oder *true positive rate*) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich positiven Sachverhalt auch durch ein positives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als erkrankt erkannten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit Erkrankten an.

Die Sensitivität entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{positiv erkannt}|\text{tatsächlich positiv}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Falls ein positiver Sachverhalt fälschlicherweise als negativ klassifiziert wird, spricht man von einem Fehler 2. Art.

Der **positive Vorhersagewert** eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives *Test-Ergebnis* auch tatsächlich auf einem positiven Ergebnis beruht. Sie gibt also den Anteil der richtig als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an.

Synonyme sind unter anderem: **positiver prädiktiver Wert**; englisch: *precision* oder *positive predictive value*, Abkürzung PPV. Vor allem die Abkürzung *PPV* wird häufig verwendet.

Die Relevanz entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{richtig positiv erkannt}|\text{positiv erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Der **negative Vorhersagewert** eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Test-Ergebnis auch tatsächlich negativ ist. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse an.

Synonyme sind unter anderem: negativ prädiktiver Wert; englisch: *negative predictive value*; Abkürzung NPV)

Die Segreganz entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{richtig negativ erkannt}|\text{negativ erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Bezogen auf das oben genannte Beispiel (100 Personen, davon 13 erkrankt) sind in der folgenden Tabelle für einen imaginären Test die "Güte-Kennzahlen" ausgewiesen:

	Erkrankte Personen (a + c) = 13	Gesunde Personen (b + d) = 87	
Test positiv (a + b)	Richtig positiv (a) 12	Falsch positiv (b) 28	PPV: $a / (a + b) = 30.0\%$
Test negativ (c + d)	Falsch negativ (c) 1	Richtig negativ (d) 59	NPV: $d / (c + d) = 98.3\%$
	Sensitivität: $a / (a + c) = 92.3\%$	Spezifität: $d / (b + d) = 67.8\%$	

Tabelle 15: Vierfeldertafel zur Berechnung der diagnostischen Güte (Beispielrechnung)

In diesem Falle vermag der Test zwar mit einer hohen Wahrscheinlichkeit tatsächlich Erkrankte als solche auch erkennen, es werden aber auch viele Gesunde fälschlicherweise als erkrankt ausgewiesen.

Es ist unbedingt zu beachten, dass der PPV und NPV in einem gegebenen Kollektiv (z.B. Gesamtbevölkerung) nur dann Gültigkeit besitzt, wenn die Prävalenz der betreffenden Erkrankung in diesem Kollektiv mit der Prävalenz in jenem Kollektiv, in dem der PPV erhoben wurde, übereinstimmt. In unserem Beispiel: Wurden zur Bestimmung des PPV 50 Patienten mit der Krebserkrankung X und 50 gesunde Kontrollpatienten untersucht, so entspricht dies nicht der tatsächlichen Prävalenz von "X" in der Gesamtbevölkerung (nicht die Hälfte der Bevölkerung hat diese Krebserkrankung). Die Angabe des in einem solchen, selektiven Kollektiv erhobenen PPV-Wertes ist nicht zulässig und irreführend. In solchen Fällen ist es sinnvoll, die **likelihood ratio** (LR) (positive LR = Sensitivität/[1-Spezifität]; negative LR = [1-Sensitivität]/Spezifität) anzugeben.