



PSA-Screening: endgültig aus?

Is this the End of Prostate Cancer Screening?

Frage

Bereits im vergangenen Jahr hat sich die US Preventive Services Task Force eindeutig und generell gegen das Prostatakrebs-Screening ausgesprochen. Jetzt hat auch das American College of Physicians eine Empfehlung gegen das Screening abgegeben. Soll die Krebsvorsorge auf Prostatakrebs nun in der täglichen Praxis generell unterbleiben?

Antwort

Sowohl die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) als auch das American College of Physicians (ACP) sprechen sich sowohl gegen ein generelles als auch ein opportunistisches Prostatakrebs-Screening aus. Daten aus mehreren randomisiert kontrollierten Studien (RCT), zusammengefasst in der Metaanalyse eines aktuellen Cochrane Reviews, machen deutlich, dass ein allenfalls minimaler Nutzen durch das Screening besteht. In jedem Fall wird dieser geringfügige Nutzen mit erheblichem Schaden durch Überdiagnosen, unnötige Biopsien und unnötige eingreifende Therapiemaßnahmen wie Prostatektomien und Bestrahlungen erkauft. Das ACP relativiert die Empfehlung gegen ein Screening dahingehend, dass Patienten, die ein erhöhtes Prostatakrebs-Risiko aufweisen oder die ein Screening explizit verlangen, nach entsprechender Aufklärung über den marginalen Nutzen bei hohem Risiko gescreent werden können.

Question

About one year ago the U.S. Preventive Services Taskforce published a clear recommendation against prostate cancer screening. Now the American College of Physicians also published a clear recommendation against the screening. Should prostate cancer screening completely be omitted in daily practice?

Answer

The U.S. Preventive Services Taskforce (USPSTF) as well as the American College of Physicians recommend against both a populationwide or opportunistic screening for prostate cancer. Data from several randomized controlled trials have been put together in a meta-analysis of a recently published Cochrane review. The evaluation shows clearly that (if at all) a marginal benefit regarding prostate cancer mortality could be achieved which is shown in only one of the screening RCTs. This marginal benefit, however, is accompanied by significant harm caused by overdiagnosis and invasive treatment like prostatectomy and radiation which outweighs the benefit by far. The ACP weakens its recommendation by stating that screening can be considered in patients at elevated risk for prostate cancer and those explicitly asking for the screening after thorough information regarding the negative risk/benefit ratio.

Evidenz / Evidenz	Evidenzgrad / Grade of Evidence	
Ein generelles oder opportunistisches Prostatakrebs-Screening ist aufgrund eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses nicht zu empfehlen.	1a	Cochrane Review/ Metaanalyse
<i>Due to an unfavorable risk/benefit ratio, population based as well as opportunistic prostate cancer screening cannot be recommended.</i>	1a	<i>Cochrane review/ meta-analysis</i>

Das Prostatakarzinom-Screening wird seit vielen Jahren sehr kontrovers diskutiert. Das Prostatakarzinom ist mit über 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr der häufigste maligne Tumor des Mannes in Deutschland [1]. In Anbetracht der Häufigkeit und der Möglichkeit, den Tumor in einem frühen Stadium zu entdecken,

erscheint es daher sinnvoll, Männer mit einem Prostatakarzinom durch Screening zu identifizieren und einer frühzeitigen (kurativen) Behandlung zuzuführen. Von der Theorie her erscheint dieser Denkansatz also logisch, aber die Hoffnungen haben sich in den Studien leider nicht erfüllt.

Als wichtigste Untersuchungen zum PSA-Screening sind zwei große randomisiert kontrollierte Studien zu nennen, die beide 2009 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden. Eine der Studien wurde in Europa [2, 3], und die andere in den USA [4] durchgeführt, – sie kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

An der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) [2] nahmen 182.000 Männer im Alter von 50–74 Jahren aus sieben europäischen Ländern (Niederlande, Finnland, Schweden, Belgien, Spanien, Italien und Schweiz) teil. Die Probanden wurden randomisiert einer PSA-Screening-Gruppe (im Durchschnitt alle 4 Jahre) bzw. einer Kontrollgruppe (kein PSA-Screening) zugeteilt. Primärer Endpunkt der Studie war die Todesrate durch Prostatakarzinom. Der Follow-up lag bei durchschnittlich 9 Jahren. Die Häufigkeit für das Auftreten von Prostatakrebs lag in der Screening-Gruppe bei 8,2 %, in der Kontrollgruppe bei 4,8 %. Das PSA-Screening reduzierte die Todesrate durch Prostatakrebs um 20 % (relatives Risiko 0,80, 95 % Konfidenzintervall 0,65–0,98, $p=0,04$). Die absolute Risikodifferenz lag bei 0,7 Toten pro 1000 Männern. Das heißt, es müssen 1410 Männer regelmäßig über neun Jahre gescreent werden, um einen Tod durch Prostatakrebs zu verhindern. Diesem möglichen Nutzen des Screenings steht zum einen eine Vielzahl von Biopsien gegenüber, die in 75,9 % der Fälle den erhöhten PSA-Wert als falsch positiv bewerteten. Aber auch im Hinblick auf die Therapie wird der geringe Nutzen bezüglich der Mortalität teuer erkauft: Die Prostatektomie-Rate betrug in der Screening-Gruppe 2,4 % gegenüber 0,9 % in der Kontrollgruppe. Da davon auszugehen ist, dass die Prostatektomie ein schwerwiegender Eingriff ist, entspricht die höhere Prostatektomie-Rate einer NNH (number needed to harm) von 67, bezogen auf die Gesamtheit der Gescreenten. Um einen Todesfall durch Prostatakrebs zu verhindern, müssen über 20 Männer unnötigerweise prostatektomiert werden. Ähnliches gilt auch für die anderen therapeutischen Interventionen (Strahlentherapie etc.). Insgesamt müssen sogar 48 Patienten einer eingreifenden Therapie unterzogen werden, um einen Todesfall durch Prostatakrebs zu vermeiden. Die Gesamtmortalität bleibt ohnehin unbeeinflusst. Im Jahr 2012 wurden Daten der europäischen Studie mit zwei weiteren Jahren Follow-up publiziert [3]. Auch nach insgesamt elf Jahren lag die relative Risikoreduktion für die Prostata-Karzinom-Mortalität bei etwa 20 %, während sich weiterhin kein Unterschied in der Gesamtmortalität zeigte.

Im United States Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial [4] wurden 76.693 Männer randomisiert einem jährlichen PSA-Screening zugeteilt bzw. einer Kontrollgruppe ohne Screening. Das Alter lag zwischen 55 und 74 Jahren. Das jährliche PSA-Screening wurde für sechs Jahre angeboten. Primärer Endpunkt war auch hier die Mortalität durch Prostatakrebs. Nach 7 Jahren ergab sich für die Screening-Gruppe eine Mortalität von 2,0 Todesfällen pro 10.000 Personenjahren im Vergleich zu 1,7 Todesfällen pro 10.000 Personenjahren in der Kontrollgruppe (adjustiertes RR 1,13; 95 % CI, 0,75–1,70). Es lag also sogar eine leichte (nicht signifikante) Übersterblichkeit in der Screening-Gruppe vor. Dabei lag die Follow-up-Rate bei 97 %. Nach 10 Jahren (Follow-Up-Rate 67 %) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität beider Gruppen, weder hinsichtlich der Prostatakarzinom- noch hinsichtlich der Gesamtmortalität. Auch in dieser Studie kam es durch das Screening zu einer erheblichen Überdiagnostik und Übertherapie mit entsprechenden ungünstigen Auswirkungen.

Die beiden besprochenen RCTs und drei weitere, bereits früher durchgeführte, randomisiert kontrollierte Studien wurden in einem aktuellen Cochrane Review metaanalytisch ausgewertet [5]. Die Studien beinhalten sowohl PSA-Screening alleine als auch PSA-Screening in Kombination mit der digital rektalen Untersuchung (DRE). Die insgesamt 341.342 Probanden waren zwischen 45 und 80 Jahren alt, und der Follow-up er-

streckte sich über 7 bis 20 Jahre. Die Autoren des Reviews kommen zu dem Schluss, dass weder durch PSA-Screening noch durch die Kombination aus PSA und DRE die Prostatakarzinom-Mortalität oder die Gesamtmortalität beeinflusst werden. Dieses Ergebnis war in allen Subgruppenanalysen unterschiedlicher Altersgruppen konstant. Das relative Risiko, mit der Diagnose „Prostatakrebs“ konfrontiert zu werden, lag hingegen in der Screening-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 1,3 (95%-KI 1,02–1,65), was einer Überdiagnose von 30 % entspricht. Entsprechend häufiger wurden in der Screening-Gruppe auch Biopsien, radikale Prostatektomien und andere eingreifende Therapiemaßnahmen durchgeführt. In ihren Schlussfolgerungen sprechen sich die Cochrane-Autoren eindeutig sowohl gegen ein Massen-Screening als auch gegen opportunistisches Screening aus. Diese Empfehlung bezieht sich auf alle Formen des Prostatakarzinom-Screenings, also auch auf die DRE, wobei es zur Effektivität der DRE alleine (ohne PSA) keine Daten gibt. Es muss aber auch hier von einem erheblichen Überdiagnose-Risiko ausgegangen werden, und ein Effekt auf die Karzinom-Mortalität erscheint in Anbetracht der vorliegenden Daten aus dem kombinierten PSA/DRE-Screening äußerst unwahrscheinlich.

In Anbetracht der Gesamtdatenlage hatte sich bereits im vergangenen Jahr die US Preventive Services Taskforce (USPSTF) explizit gegen das Prostatakrebs-Screening ausgesprochen [6]. Die USPSTF begründete diese Entscheidung mit dem hohen Risiko für Überdiagno-

Literatur

1. Deutsche Krebsgesellschaft. Krebshäufigkeit – aktuelle Zahlen. http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit_11267.html (letzter Zugriff am 16.4.2013)
2. Schröder FH, Hogosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320–8
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981–90
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310–9
5. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for Prostate Cancer, Cochrane Database Syst Reviews 2013(1): CD004720 Moyer VA on behalf of the USPSTF. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Int Med* 2012; 157: 120–34
6. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, et al. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2013 (online first): <http://annals.org/article.aspx?articleid=1676183> (letzter Zugriff am 16.4.2013)

sen und unnötige eingreifende Therapiemaßnahmen bei fehlendem Nachweis eines Nutzens. Ein Jahr später zog nun auch das American College of Physicians nach und rät – allerdings „durch die Blume“ – vom Prostatakrebs-Screening ab [7]. Es wird empfohlen, nur Männer zu screenen, welche dies expli-

zit wünschen, und diese vorher auf den begrenzten Nutzen und die erheblichen Risiken aufmerksam zu machen. Bei Personen mit hohem Prostatakrebs-Risiko (familiäre Häufung, Schwarzsamerikaner) erscheint der ACP ein Screening nach entsprechender Aufklärung gerechtfertigt. In der täglichen Praxis er-

scheint in Anbetracht des bestehenden Erwartungsdrucks der Patienten die ACP-Empfehlung am ehesten umsetzbar. Entsprechende Patienteninformationsbroschüren sollten zur Verfügung gestellt werden.

Andreas Sönnichsen



Sind ACE-Hemmer den Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern in der Hypertoniebehandlung hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte überlegen?

Are ACE-Inhibitors Superior to Angiotensin-II-Receptor-Blockers in the Treatment of Hypertension Regarding Clinically Relevant Endpoints?

Frage

In einer kürzlich im European Heart Journal publizierten Metaanalyse scheint sich abzuzeichnen, dass Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB, Sartane) den ACE-Inhibitoren (ACEI) in der Hypertoniebehandlung unterlegen sind. Wie ist die entsprechende Evidenzlage zu bewerten?

Antwort

In einer Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien konnte gezeigt werden, dass Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in der Behandlung der Hypertonie sowohl Gesamtmortalität als auch kardiovaskuläre Mortalität senken. Möglicherweise gilt diese Aussage vor allem oder sogar nur für ACE-Hemmer. Aufgrund des Mangels an direkten Vergleichsstudien lässt sich die Frage der Überlegenheit von ACE-Hemmern oder ARB derzeit nicht endgültig beantworten. Die vorliegenden Hinweise auf eine Überlegenheit der ACE-Hemmer im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte sollten jedoch Anlass sein, die Hypertonie-Behandlung bevorzugt mit ACE-Hemmern durchzuführen. Der Einsatz von Sartanen bleibt – nicht nur aus Kostengründen – dem Patienten mit einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit vorbehalten.

Question

A meta-analysis recently published in the European Heart Journal points in the direction that Angiotensin-II-receptor-blockers (ARB) are inferior to ACE-inhibitors (ACEI) in the treatment of hypertension. What is considered current best evidence regarding this comparison?

Answer

The meta-analysis primarily shows that treatment of hypertension with any RAAS-inhibitor leads to a significant reduction in cardiovascular and all-cause mortality. From a subgroup-analysis it may be possible that this effect is restricted primarily or even exclusively to ACEI. Due to a lack of head-to-head-studies comparing ACEI and ARB directly, the question of superiority of ACEI or ARB cannot be answered conclusively. The hints from the recent meta-analysis that ACEI may be superior to ARB regarding clinically relevant endpoints should, however, prompt us to intensify research in this area, and to treat patients with hypertension primarily with ACEI. The prescription of ARB should – not only for economical reasons – be restricted to patients who experience adverse drug reactions to ACEI.