

Krebsvorsorge

Eine kritische Bestandsaufnahme Teil 2: Das Prostatakarzinom

CHRISTIAN WEYMAJR, KLAUS KOCH

Der Nutzen der Krebsvorsorge scheint auf der Hand zu liegen. Doch bei genauem Hinsehen zeigt sich, dass die entsprechenden Früherkennungsmassnahmen einer kritischen Überprüfung bedürfen. Der erste Teil dieser Serie erläuterte die Grundlagen. Dieser zweite Teil diskutiert die Früherkennung des Prostatakarzinoms.

Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der zweithäufigste Tumor des Mannes, für den zwei Früherkennungsmethoden diskutiert werden: das Abtasten und der PSA-Test. Während in Deutschland das Abtasten von den Krankenkassen bezahlt wird, gehören in der Schweiz keine der beiden Methoden zu den Leistungen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung. Und während in Deutschland jährlich Millionen von PSA-Tests in einem so genannten opportunistischen, also nicht qualitätskontrollierten Screening vertrieben werden, gibt es in der Schweiz nach Aus-

sage von Felix Gurtner vom Bundesamt für Gesundheit keine Daten für die Verbreitung. Dafür beteiligt sich die Schweiz, ebenfalls anders als Deutschland, an einer grossen europäischen Studie, der ERSPC (European Randomized Screening Study of Prostate Cancer).

Von der Studie erhoffen sich die Autoren Aussagen darüber, ob das Screenen die tumorbedingte Sterblichkeit verringert. Diese ist bislang nicht nachgewiesen. Aufgrund der ungenügenden Datenlage und der möglichen Schäden an gesunden Screening-Teilnehmern durch Fehlalarme, Überdiagnosen und Übertherapien raten viele Experten zur Zurückhaltung bei der Früherkennung, bis die europäische und eine US-Studie abgeschlossen sind (1). So kam das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierter Medizin in einer Stellungnahme zu dem Schluss (2): «Einer Empfehlung für ein Screening nach Prostatakarzinom, insbesondere der Neueinführung des PSA-Screenings, müssten sehr überzeugende Argumente hinterlegt werden, die alle vorliegenden negativen Ergebnisse relativieren und den fehlenden direkten Nutzenbeleg ersetzen. Solche zwingenden Argumente sind nicht bekannt.» Auch der Leiter der ERSPC-Studie in der Schweiz, Franz Recker vom Kantonsspital Aarau, lehnt ein Massenscreening derzeit ab (3). Wer dennoch einen PSA-Test machen möchte, sollte deshalb ausführlich über die unsichere Bilanz sowie über Limitierungen des Tests aufgeklärt werden. Doch in der Praxis kollidiert der Appell zu Zurückhaltung und Aufklärung mit der immensen Hoffnung, die viele Ärzte und Patienten bereits jetzt in den PSA-Test setzen. Dass es manchmal die bessere Alternative ist, nichts zu tun, ist gerade ihnen nur schwer zu vermitteln. Vorerst keine Früherkennung wahrzunehmen hiesse,

S E R I E

**Krebs-
vorsorge**

*In einer lockeren Folge von
Beiträgen richten unsere Autoren
Klaus Koch und Christian Weymajr
einen kritischen Blick
auf Nutzen und Schaden der
Krebs-Früherkennung.
Die Serie wendet sich gleicher-
massen an Ärzte und Patienten.*

sich dem Schicksal zu ergeben, sagen vor allem in Prostata-Selbsthilfegruppen organisierte Männer, die zu den stärksten Befürwortern des PSA-Tests gehören. Viele dieser Männer leben mit der Diagnose eines fortgeschrittenen Tumors und machen sich selbst und ihren Ärzten nun Vorwürfe, dass ihr Tumor nicht früher entdeckt wurde. Aus Sicht eines solchen Kranken scheint kein Preis zu hoch zu sein – er nimmt auch in Kauf, dass viele Gesunde geschädigt würden (4).

Diagnose

Prostatakarzinome kommen in mehreren Varianten vor: Die Extreme reichen vom langsam wachsenden Tumor, der spät auftritt, keine Probleme verursacht und, wenn überhaupt, nur zufällig entdeckt wird, bis hin zum aggressiven, innerhalb weniger Jahre tödlichen Tumor, der junge Männer befällt und erst bemerkt wird, wenn er bereits Tochtergeschwüre gebildet hat.

Wie der Tumor entsteht, ist beim Prostatakarzinom noch schlechter verstanden als bei anderen Tumoren. Er entwickelt sich aber wohl aus Vorstadien, die sich

Krebsvorsorge

Merk- punkte

- Bislang ist nicht nachgewiesen, dass Massnahmen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms die Sterblichkeit senken.
- Der Nutzen des PSA-Tests ist sehr umstritten, ob seine Einführung für den Rückgang der Todesfälle in manchen Ländern verantwortlich ist, lässt sich derzeit nicht beantworten. Der PSA-Test sollte, wenn überhaupt, nur nach abwägender Aufklärung des Patienten durchgeführt werden.
- Die Wirksamkeit der verfügbaren Therapien ist bislang insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit dokumentiert.

bereits etliche Jahre vor dem Tumor bilden. Es lässt sich allerdings im Einzelfall nicht sicher vorhersagen, welche Geschwülste sich aggressiv verhalten und welche langsam wachsen werden.

Der Mann selbst bemerkt das Karzinom meist nicht durch einen schwachen Harnstrahl wie bei der gutartigen Prostatavergrößerung, sondern durch Blut im Urin, plötzliche Impotenz oder durch Kreuzschmerzen, die von einem Metastasenbefall der unteren Wirbelsäule und des Beckens herrühren.

Für eine sichere Abklärung eines auffälligen Tast- oder PSA-Befunds ist eine Biopsie erforderlich. Für die Gewebeentnahme sticht der Arzt – manchmal unter Ultraschallkontrolle – mit einer langen Nadel unter Betäubung mehrfach an verschiedenen Stellen jeweils auf beiden Seiten in die Prostata, um insgesamt sechs bis zehn Gewebeprobe zu entnehmen. Trotz dieser mehrfachen Probennahme kann bei der einmal ausgeführten Biopsie jede vierte Wucherung unerkannt bleiben. Nach einem Bericht der US Preventive Services Task-Force zum Prostata-Screening führen von 1000 Nadelbiopsien 3 bis 50

zu Infektionen, 6 zu Blutvergiftungen und 1 zu schweren Blutungen (5). In der ERSPC-Studie in der Schweiz kam es bei 372 Biopsien in 3 Fällen zu Blutvergiftungen (Urosepsis), die stationär behandelt werden mussten (6). Weitere Methoden zur Charakterisierung der Veränderungen sind die Kernspintomografie, eingeschränkt auch die Computertomografie und die Knochenszintigrafie zum Nachweis von Metastasen. In jüngster Zeit suchen Forscher verstärkt nach Genen und Proteinen, die spezifische Hinweise auf die weitere Entwicklung der Zellveränderung geben könnten.

Therapie

Besonders beim Prostatakarzinom müssen sich Ärzte die Frage stellen: Ist Heilung notwendig bei den Männern, bei denen sie möglich wäre, und ist Heilung möglich bei den Männern, bei denen sie notwendig ist (7)? Denn es gilt die Regel: Es sterben mehr Männer mit als an ihrem Prostatakarzinom. Bei frühen Tumoren kommen vor allem Entfernen der Prostata, Strahlentherapie oder blosses Beobachten, das so genannte kontrollierte Zuwarten, in Frage. Bislang ist für keine der Methoden die Effektivität überzeugend nachgewiesen. So konstatiert die US Task-Force (5): «Auch wenn die Notwendigkeit einer Behandlung akzeptiert ist, ist die Effektivität verfügbarer Therapien unbelegt.» Werde ein Tumor entdeckt, wenn er bereits Metastasen gebildet hat, sei er nicht mehr therapierbar. Männer mit einem Prostatakrebs, der die ganze Prostata besiedelt, aber noch keine Tochtergeschwüre abgsondert hat, hätten zwar eine normale Lebenserwartung, aber ob die den Therapien zugeschrieben werden könne, sei unklar.

Auch der Medizinische Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen in Deutschland ist von der Wirksamkeit der Therapien nicht überzeugt (8): «Es ist unklar, welche Therapiewahl das krankheitsbedingte Leiden oder die Sterblichkeit beeinflussen kann, und es fehlt bislang der eindeutige Nachweis, dass eine Behandlung dem Zuwarten überlegen ist.»

Im Herbst 2002 sorgte eine skandinavische Studie an 695 Männern mit Prostatakrebs für Aufsehen (9). Diese so genannte Holmberg-Studie werten manche Experten, wie auch Franz Recker aus Aarau, als Hinweis auf die Überlegenheit der Behandlung, da in der Operationsgruppe nur halb so viel Männer an einem Prostata-Tumor starben. Der Überlebensvorteil hinsichtlich des Prostatakarzinoms schlug sich jedoch nicht in einer Verbesserung der Gesamt mortalität nieder.

Während eine Lebensverlängerung durch die radikale Prostatektomie also durchaus fraglich ist, ist die Komplikationsrate relativ hoch (5): Eine Entfernung der Prostata endet bei 2 bis 10 von 1000 Operationen wegen Komplikationen tödlich. Zwischen 20 und 85 von 100 Operierten verlieren die Potenz.

Eine weitere schwere Nebenerscheinung der radikalen Prostataentfernung ist die Inkontinenz: Die Angaben darüber, wie viele Männer nach einer Operation das Wasser nicht mehr halten können und Windeln tragen müssen, schwanken erheblich: Während einer deutschen Studie zufolge in den ersten drei Monaten nach einer laparoskopische-radikalen Prostataentfernung die Hälfte der Patienten und im ersten Jahr noch 15 Prozent der Patienten inkontinent waren (10), spricht Franz Recker von einer Inkontinenzrate von 0 bis 5 Prozent, die durch verbesserte Operationsmethoden erreicht werden (3). Des Weiteren können Herz-Kreislauf-Probleme, Harnleiterverengungen und Verletzungen anderer Gewebe auftreten. Bei relativ jungen, anderweitig gesunden Patienten ist die Komplikationsrate geringer. Nebenwirkungen lassen sich teilweise mit weiteren Eingriffen korrigieren.

Die Komplikationsrate der Strahlentherapie ist ähnlich der der Prostataentfernung: Von 1000 bestrahlten Patienten sterben 2 bis 5 an der Therapie, 80 bis 430 bekommen Probleme mit dem Verdauungstrakt, 400 bis 670 werden impotent, aber «nur» 10 bis 20 inkontinent (5).

Auch die Hormontherapie ist wohl weniger harmlos als bislang angenommen: Eine Studie von Forschern der University of Pittsburgh Medical Center hat kürzlich

Krebsvorsorge

gezeigt, dass die Behandlung mit GnRH-a (Gonadotropin-releasing Hormon Agonist), einem zunehmend in frühen Stadien und über längere Zeit eingesetzten Präparat, zu massivem Knochenschwund führt (11). Im ersten Jahr der Hormonbehandlung verliert der Patient so viel Knochenmasse wie Gesunde in zehn Jahren. «Indem wir Männer früher und länger mit dieser Therapie behandeln, versetzen wir sie in einen Menopause-ähnlichen Zustand und liefern sie ernstem Knochenschwund aus – einer Krankheit, die schwerere Folgen als früher Prostata-Tumor haben kann», sagt Susan Greenspan, Leiterin der Studie. «Da jährlich bei fast 200 000 Männern in den USA Prostatakrebs diagnostiziert wird, könnte eine Welle von schwer wiegenden Knochenbrüchen bei Männern auf uns zukommen.»

In Zukunft wird die Palette der Therapieoptionen vielleicht um verschiedene Arten der Impfung bereichert. Darunter ist allerdings keine vorbeugende Immunisierung zu verstehen, sondern eine unterstützende Stimulierung des Immunsystems, wenn die Krankheit bereits ausgebrochen ist. Erste Versuche mit solchen Impfstoffen laufen bereits.

Neuerkrankungen und Todesfälle

In der Schweiz werden jährlich 3500 neue Fälle von Prostatakarzinom diagnostiziert. 1200 Männer sterben daran. Somit ist der Prostata-Tumor bei Männern die zweithäufigste Krebstodesursache (12).

Prostatakrebs ist vom Alter abhängig wie kaum ein anderer Tumor: Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr sind selten.

Gewebeuntersuchungen haben ergeben, dass bereits jeder dritte Mann ab 50 Jahren und jeder zweite Mann ab 80 einen Prostata-Tumor in sich trägt, wenngleich nur ein Teil davon tatsächlich entdeckt wird. Vorstufen des Tumors finden sich in fast jedem zehnten 20- bis 30-jährigen Mann. Das lässt die Folgerung zu: Ein Prostata-Tumor entwickelt sich über den Lauf von Jahrzehnten und bleibt in den meisten Fällen unentdeckt und ohne gesundheitliche Folgen (5).

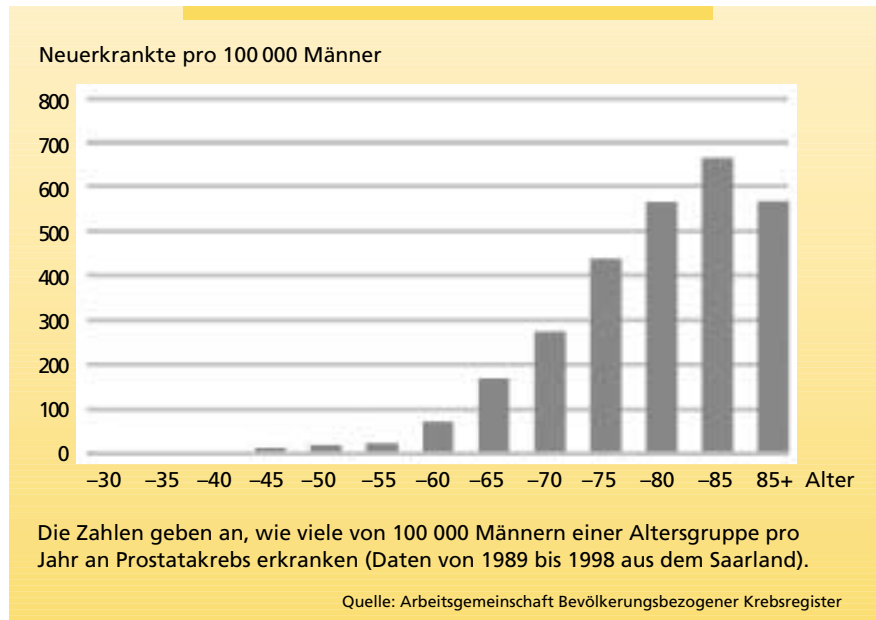


Abbildung 1: Altersverteilung der Prostata-Neuerkrankungen (aus: Weymayr, S. 152)

Altersgruppe	Anzahl der Prostatakrebstoten	anteilig an Prostatakrebstoten	Sterberisiko pro Jahr
vor 40	4	0	1 zu 5 240 000
40 bis 50	29	0	1 zu 210 000
50 bis 60	383	3	1 zu 13 000
60 bis 70	1989	18	1 zu 2400
70 bis 80	4068	37	1 zu 620
über 80	4634	42	1 zu 620
Gesamt	11 107	100	

Quelle: Statistisches Bundesamt, 2000

Abbildung 2: Prostatakrebs-Todesfälle und individuelles Risiko (aus: Weymayr, S. 153)

Auch bei den Todesfällen macht sich die starke Altersabhängigkeit bemerkbar: Von den 11 107 Prostatakrebstoten in Deutschland im Jahr 2000 waren nur 416, also einer von 27, jünger als 60 Jahre (13).

In den USA liegt das Todesalter bei rund 77 Jahren (5). Obwohl Prostatakrebs dort als zweithäufigste Todesursache unter den Tumoren gilt, rangiert er, gemessen an den potenziell verlorenen Lebensjahren, an 21. Stelle. Das bedeutet, dass 20 Tumorarten, von denen viele Nicht-Mediziner wahrscheinlich noch nie gehört haben, den Männern mehr Lebensjahre rauben als der von allen Männern ge-

fürchtete Prostata-Tumor. Bevor der PSA-Test eingeführt wurde, nahm die Öffentlichkeit den Prostata-Tumor deshalb auch nicht als «drängendes Gesundheitsproblem» wahr (14).

Früherkennung

Auf der European Cancer Conference in Lissabon im Oktober 2001 unterstrich Fritz H. Schröder von der Erasmus-Universität in Rotterdam, Leiter der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), wie notwendig es sei, sich mit dem Thema kritisch aus-

Krebsvorsorge

einander zu setzen (15): Die Mediziner müssten ihren Patienten erklären, warum die Ärzteschaft bei der Frage des Screenens gespalten sei. «Ein Testen ohne diese Informationen», so Schröder, «ist unethisch». Er hoffe, dass die europäische und die US-Studie gesicherte Erkenntnisse bringen werden, die endlich das Einführen des Screenens rechtfertigen. Bis es so weit ist, dürfte frühererkennungswilligen Männern der Test nicht vorenthalten werden, allerdings nur, wenn sie gut informiert würden.

Doch selbst Ärzte, die in der Öffentlichkeit als Spezialisten auftreten, halten sich nicht an die geforderte «informierte Zustimmung». So meinte kürzlich in der deutschen Fernsehsendung «Rundum gesund» der Studio-Experte Günther Jacobi, «eine robuste Aufklärung würde den Patienten überfordern». Der Test selbst sei ungefährlich, also habe es auch «keinen Sinn, über ungelegte Eier zu reden». Sein Fazit: Aufklärung ja, aber erst nach dem PSA-Test.

Auch Ärzte, die den Nutzen des Tests keineswegs als erwiesen ansehen, gehen dennoch nicht so weit, von ihm abzuraten. Der Basler Urologe Georg Rutishauser, der die Unwägbarkeiten und Nachteile des Screenens betont, antwortete der Ärztezeitung auf die Frage, ob man dann lieber auf das Screenen verzichten solle, prompt: «Natürlich nicht!» (16)

Palpation

Die Palpation, auch als »digitale rektale Untersuchung« (DRU) bezeichnet, ist die älteste Form der Früherkennung von Prostatakrebs. Seit 1971 steht sie in Deutschland jedem Versicherten vom Beginn des 45. Lebensjahres an zu. Im Jahr 1990 wurden laut dem Gesundheitsbericht für Deutschland bei den 1,4 Millionen abgetasteten Männern mehr als 3000 verdächtige Befunde erhoben, von denen sich 428 Verdachtsfälle bestätigten hätten. Bei gut 30 000 neuen Tumorfällen jährlich wird somit etwa 1 von 70 Tumoren durch die Palpation entdeckt (17). Eine neue Konsensus-Leitlinie aus Deutsch-

land kommt zu folgendem Schluss (18): «Die Palpation entdeckt nur einen geringen Prozentsatz der Karzinome und ist untauglich als Massnahme zur Früherkennung.»

PSA-Test

Der PSA-Test hat eine steile Karriere hinter sich: Wenige Jahre nach seiner Zulassung als Verfahren zur Nachsorgekontrolle von Prostatapatienten in den USA im Jahr 1986 priesen ihn der Hersteller Hybritech und die American Cancer Society als Scree-

Die Palpation entdeckt nur einen geringen Prozentsatz der Karzinome und ist untauglich als Massnahme zur Früherkennung

ning-Verfahren an. Der Test veränderte so nicht nur «auf dramatische Weise die Art, wie wir Patienten mit Prostatakrebs diagnostizieren, die Stadien ermitteln und Nachsorge betreiben» (19), sondern er trieb in den Neunzigerjahren in den USA auch die Zahl entdeckter Tumore in die Höhe. Ihm zu Ehren führten die Ärzte sogar ein bis dahin unbekanntes Tumorstadium ein: das Stadium T1c, definiert als PSA-positiver, DRE-negativer, also nicht tastbarer Befund. Schnell entwickelte sich T1c zum häufigsten klinischen Erscheinungsbild des Prostata Tumors.

Mittlerweile halten zwei gegenläufige Strömungen die weitere Karriere des Tests in der Schwebe. Die eine Strömung treibt den Test weiter voran: Die massive Propaganda hat offensichtlich dazu geführt, dass sich nach und nach die Notwendigkeit, neben dem eigenen Cholesterin auch seinen PSA-Wert zu kennen, in der Vorstellungswelt der US-amerikanischen Männer einzementiert hat. Deshalb erfreut sich der Test bei Patienten in den USA steigender Beliebtheit und deshalb wächst auch in Europa der Druck auf die Gesundheitsmanager, den PSA-Test als Screening-Instrument zuzulassen.

Die zweite Strömung läuft der Welle der Sympathie entgegen: Experten beobachten bislang zwar einen Anstieg der radikalen Operationen, aber kein Absinken der Sterblichkeitsraten, die nachweislich auf das Screenen zurückzuführen sind. Deshalb empfehlen Expertengremien den PSA-Test als Screening-Instrument gar nicht, oder wenn, dann nur in Verbindung mit einer abwägenden Aufklärung.

Deutliche Impulse wird die Karriere des PSA-Tests erst wieder bekommen, wenn die Aussagen der beiden grossen internationalen Studien vorliegen. Das Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) nimmt an 148 000 Männern und Frauen zwischen 55 und 74 in zehn Medizinentren in den USA unter anderem den PSA-Test in Verbindung mit dem Abtasten zur Früherkennung des Prostata Tumors unter die Lupe. Ergebnisse aus der PLCO-Studie sind jedoch nicht vor dem Jahr 2010 zu erwarten.

Die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) untersucht an 205 000 50- bis 75-jährigen Patienten aus Belgien, Finnland, Italien, Holland, Spanien, Schweden und der Schweiz neben der Senkung der Sterblichkeit durch das Screenen mit dem PSA-Test auch dessen Auswirkungen auf die Lebensqualität. Ergebnisse werden bis zum Jahr 2008 erwartet (5).

Ein Handicap, mit dem die Studien zu kämpfen haben und das ihren Wert in Frage stellen könnte, liegt in der vermutlich hohen Zahl an Tests auch unter den Männern, die dem so genannten Kontrollarm zugewiesen wurden – die sich also bei Eintritt in die Studie verpflichteten, sich nicht testen zu lassen. Schon bei der Planung der Studien gingen die Forscher so von 10 Prozent Verunreinigung des Kontrollarms aus.

Der PSA-Test, der von etlichen Firmen angeboten wird, misst die Konzentration des Prostata-spezifischen Antigens im Blut. Die deutsche Konsensus-Leitlinie sowie die meisten anderen Empfehlungen sehen 4 Nanogramm (ng/Milliardstel Gramm) PSA pro Milliliter Blut als den Grenzwert (Cut-Off-Value) an, ab dem der Arzt be-

Krebsvorsorge

PSA-Intervall (ng/ml)	% Anteil Männer	% Männer mit P-Ca (n = 109)	(%) pT2
0–0,9	50,4		
1–2,9	37,1		
3–3,9	4,4	21,7	84
4–9,9	6,1	23,3	76
10–19,9	1,0	56,3	52
≥ 20	0,3	50,0	0

Abbildung 3: Aargauer Prostatakrebs-Screening-Studie (aus [12])

sorgt sein sollte. Der Grenzwert markiert allerdings keine scharfe Trennung in Tumor und Nicht-Tumor: Die im März dieses Jahres veröffentlichten Ergebnisse des Prostate Cancer Prevention Trial zeigten, dass sich bei 15,2 Prozent aller Männer mit einem PSA-Wert unter 4 ng/ml bei einer Gewebeprobe ein Tumor finden liess (20). Jeder sechste dieser Tumore war bereits in einem hochgradigen Stadium (mindestens Gleason-Score 7). Selbst in der Gruppe mit einem PSA-Wert von unter 0,5 ng/ml fand sich bei 6,6 Prozent der Männer ein Tumor, von denen jeder achte bereits hochgradig war. Dass in der Gruppe von 3,1 bis 4 ng/ml jeder vierte Mann einen Tumor aufwies, entspricht in etwa den Erfahrungen aus der Schweizer ERSPC-Studie.

Auf der anderen Seite bedeuten mehr als 4 ng/ml keineswegs, dass wirklich ein Tumor vorliegt. In der Schweizer Studie bestätigte sich bei einem Wert von 4 bis 9,9 ng/ml nur in jedem vierten Fall der Tumorverdacht. Nach Angaben der US Task-Force stehen 100 richtig erkannten Tumoren 180 bis 250 Fehllarme gegenüber. Wird zusätzlich zum PSA-Wert auch ein Tastbefund erhoben, reduziert sich die Zahl der Fehllarme auf etwa 100, was wiederum bedeutet, dass nur jede zweite Gewebeprobe gerechtfertigt war. Die Leitlinie der deutschen Konsensus-Konferenz geht bei einem Schwellenwert von 4 ng/ml sogar von fünf Biopsien aus, die notwendig sind, um einen Tumor zu finden. Der Grund für die Fehllarme: Auch mechanische Belastungen, eine vorangegangene Ejakulation oder Entzündungen der Prostata können den PSA-Wert in die Höhe treiben. Auch führt jede vierte gut-

artige Prostatavergrösserung, eine unvermeidliche Alterserscheinung beim Mann, zu stark erhöhten PSA-Werten. Es gilt also die Regel: Je höher der PSA-Wert, desto höher die Tumorwahrscheinlichkeit. Einen klaren Grenzwert gibt es nicht. So ist es letztlich eine Frage des Abwägens, ob man möglichst wenige Tumore ver-

passen möchte und dafür viele Ängste, unnötige Biopsien und Behandlungen in Kauf nimmt, oder ob man Wert auf möglichst wenige Fehllarme legt und dafür viele übersehene Tumore in Kauf nimmt. In der Schweiz zeigte sich zudem, dass sich mit steigendem PSA-Wert die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der Tumor bereits metastasiert ist (nicht mehr pT2 [12]). Trotz des relativ niedrigen Grenzwerts von 3 ng/ml fand sich in der Schweiz nur bei 2,5 Prozent der Studienteilnehmer letztlich ein Tumor. Das ist deutlich weniger als die zu erwartende Erkrankungswahrscheinlichkeit von 8 Prozent und sogar weniger als die zu erwartende Mortalität von 3 Prozent. Das sollte aber nicht dazu verleiten, anzunehmen, dass damit keine Überdiagnosen produziert werden oder in der untersuchten Gruppe die Mortalität gar auf 0,5 Prozent sinken wird. Es kann nämlich keineswegs davon ausgegangen werden, dass alle gefundenen Tumore klinisch relevant geworden wären. So haben im holländischen Arm der ERSPC-Studie die Ärzte bei Männern, die gezielt zum PSA-Test eingeladen wurden, bislang sechs- bis siebenmal so viele Tumore gefunden wie bei denen, die nicht eingeladen waren, schilderte Fritz Schröder auf dem Kongress der Federation of Internal Medicine in Berlin (21). «Der Test sorgt für einen massiven Anstieg der Inzidenz.» Schröders Fazit: «Wir müssen davon ausgehen, dass die Mehrzahl der durch den PSA-Test entdeckten Karzinome solche sind, von denen die Männer ohne Früherkennung nie

erfahren hätten.» Unter 100 gefundenen Tumoren, so legt die holländische Studie nahe, wären 50 bis 60 ohne Screenen nie aufgefallen. Und auch von den verbleibenden 40 bis 50 Tumoren, die irgendwann Symptome verursacht hätten, wäre nur ein kleiner Teil tödlich (22).

Bislang lässt sich nicht beurteilen, ob das Screenen unter dem Strich tatsächlich die tumorbedingte Sterblichkeit verringert. Obwohl die meisten Experten grosse Erwartungen in die Ergebnisse der beiden Studien aus Europa und den USA setzen, plädierten andere bereits dafür, die Untersuchungen abzubrechen. Der Grund: In den USA begann wenige Jahre nach der Einführung des Screenens mit PSA Ende der Achtzigerjahre die Zahl der Todesfälle kontinuierlich zu sinken – seit 1993 immerhin um 20 Prozent. Auf den ersten Blick liegt es nahe, den Rückgang der Sterblichkeit dem PSA-Test zuzuschreiben. Deshalb sei es unethisch, so die Befürworter eines Studienabbruchs, den Männern in der Kontrollgruppe den PSA-Test weiter vorzuenthalten.

Auf den zweiten Blick scheint es jedoch wenig plausibel, dass PSA-Test und Todesfälle etwas miteinander zu tun haben (1). Erstes Indiz: Der Tumor besitzt eine so lange Entwicklungszeit, dass kein auf die Prostata begrenzter Krebs bereits in den folgenden Jahren zum Tode führen würde. Frühestens zehn Jahre später, so die Einschätzung der Experten, dürfte sich deshalb ein Effekt des Screenens und frühen Therapierens bemerkbar machen. In den USA sank die Sterblichkeit aber bereits kurz nach der Einführung. Zweites Indiz: Auch in England und Wales sind die

«*Wir müssen davon ausgehen, dass die Mehrzahl der durch den PSA-Test entdeckten Karzinome solche sind, von denen die Männer ohne Früherkennung nie erfahren hätten*»

Krebsvorsorge

Todesraten ähnlich wie in Kanada und den USA gesunken, ohne dass die Männer auf der Insel ein PSA-Screening so massiv wie die US-Amerikaner genutzt hätten. Drittes Indiz: Eine im März 2002 veröffentlichte, elegant konzipierte Studie aus dem kanadischen Quebec teilte an Prostatakrebs gestorbene Männer in 15 Alters- und 15 regionale Gruppen ein (23). Dabei zeigte sich, dass sich der allgemeine positive Trend bei der Sterblichkeit in viele kleine, sehr heterogene Trends auflöste. Bei einem positiven Effekt des Screenens hätten die Trends wesentlich einheitlicher verlaufen müssen. Fazit: «Für unsere Studienpopulation kann das PSA-Screenen den Rückgang der Sterblichkeit nicht erklären.» Viertes Indiz: In Minnesota, wo der PSA-Test wenig verbreitet ist, und in Seattle, wo fünfmal so viele Männer den Test nutzen, ist die Todesrate in den vergangenen Jahren gleich stark gesunken.

Was könnte den Rückgang der Zahl der Todesfälle erklären? Vielleicht schlug die Therapie fortgeschrittener Stadien etwas mehr zu Buche, vielleicht verzögerten bessere Ernährung, ein gesünderer Lebensstil und weniger Umweltbelastungen das Wachstum der Tumore, vielleicht wurden in der Vergangenheit mehr Todesfälle irrtümlich dem Prostata-Tumor zugeschrieben, und schliesslich könnte auch eine allgemein erhöhte Alarmbereitschaft der Männer dazu geführt haben, dass Tumore früher entdeckt wurden und so die Sterblichkeit im Schnitt gesenkt werden konnte.

Eine Studie an insgesamt gut 20 000 Männern zwischen 45 und 80 Jahren aus Quebec, die so genannte Labrie-Studie, bestätigt nach Aussage der Autoren jedoch die Vermutung, dass der starke Rückgang der Prostatasterblichkeit in Nordamerika auf den PSA-Test zurückzuführen ist (24). Während in der nicht untersuchten Kontrollgruppe einer von 192 Männern an einem Prostatakarzinom starb, war es in der PSA-Gruppe (bei einem Grenzwert von 3 ng/ml) nur einer von 735. Erstaunlich ist, dass der deutliche Unterschied bereits bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von

unter acht Jahren eintrat. Die Publikation ist ein Update einer bereits 1999 veröffentlichten Studie, die aufgrund ihrer methodischen Mängel heftig kritisiert wurde. So lag die Teilnehmerate der Probanden bei nur 23 Prozent und in der Kontrollgruppe der Nicht-Eingeladenen liessen sich 6,5 Prozent trotzdem untersuchen. Für ihre Auswertung verglichen die Autoren dann nicht die randomisierten Gruppen, sondern tatsächlich Gescreente und Nicht-Gescreente. Hält man sich jedoch an die korrekte Aufteilung, ist kein Unterschied in der Mortalität feststellbar. Deshalb kommt die US Task-Force zum Schluss, dass diese einzige bislang abgeschlossene «randomisierte», prospektive Studie keine Evidenz für die Befürwortung des Screenens liefert (25).

Auch im Tirol, wo die Universität Innsbruck ein PSA-Screening anbietet, wurde ein Mortalitätsrückgang beobachtet. Da der Rückgang jedoch sehr früh eintritt und es sich um keine randomisierte, prospektive Studie handelt, sind die Daten wenig aussagekräftig. Auch wird vermutet, dass ein so genannter Attribution Bias vorliegt: Im Vergleichszeitraum wurden mehr Prostatakarzinome als Todesursache angesehen als im Untersuchungszeitraum (3).

Patienten mit diagnostizierten Tumoren werden behandelt und – wenn sie überleben – als geheilt dank frühem Entdecken angesehen. Die Schäden, die durch überflüssige Operationen, Bestrahlungen und Hormonbehandlungen an nicht lebensbedrohlichen Tumoren entstehen, sind das grösste Problem des Screenens mit PSA. Denn der Test erkennt ganz überwiegend Tumore in einem frühen Stadium, in dem nicht abgesehen werden kann, wie sich der Krebs weiter entwickeln wird, sodass alle gleich intensiv therapiert werden. Viele Behandlungen betreffen zudem Männer über 70 Jahre, für die der Nutzen besonders fragwürdig, die Risiken aber besonders hoch sind.

Das zwar psychisch, aber nicht körperlich belastende «aufmerksame Zuwarten» ist gerade für die frühen Tumorstadien eine anerkannte Therapieoption, doch «wird kein Patient, bei dem aufgrund eines Blut-

tests ein Prostatakarzinom entdeckt wurde, dies akzeptieren» (14). Denn wozu hätte sich der Mann dem PSA-Test und der Biopsie unterziehen sollen, wenn ihn der Arzt dann nicht behandelt? Für Whelan bedeutet deshalb die Abkürzung PSA auch «Promotes Stress and Anxiety».

Empfehlungen

Die im Oktober 2002 veröffentlichte Leitlinie einer deutschen Konsensus-Konferenz empfiehlt den PSA-Test «nach sorgfältiger Information über Nutzen und Risiko» für Patienten zwischen 50 und 75 Jahren, die den Wunsch zur Prostata-Früherkennung äussern.

Seit die American Urologic Association (AUA) den PSA-Test als Screening-Instrument empfahl und die Zulassungsbehörde FDA 1994 auch den Einsatz als Screening-Instrument erlaubte (5), ist es dort beinahe zur moralischen Pflicht eines jeden Mannes geworden, seinen PSA-Wert zu kennen. Auch das American College of Radiology und die American Foundation for Urological Disease empfehlen jährliche Tests ab 50 für Weisse und ab 40 für Männer afrikanischer Abstammung.

Allerdings raten die AUA, wie auch die American Academy of Family Physicians, die American Cancer Society und das American College of Physicians, den Test auf einer individuellen Basis und nur in Verbindung mit einer eingehenden Beratung über die möglichen Schäden anzubieten. Zu einer ähnlichen Haltung hat sich auch die britische Gesundheitsorganisation NHS durchgerungen: Zwar erkennt sie den Wert eines PSA-Screenens nicht an, stellt sich aber andererseits auf dem Standpunkt, dass der Test Männern, die von seinem Vorteil überzeugt sind, nicht vorenthalten werden dürfe.

In seiner 150 Seiten starken Arbeit «PSA-Screening beim Prostatakarzinom» kommt der Epidemiologe Ludger Pientka von der Universität Bochum zu dem Schluss, dass letztlich die Daten zum Nutzen des PSA-Screenens von allen Experten ähnlich wahrgenommen würden (26). «Die Unterschiede treten nur in der Interpretation der Ergebnisse auf.» Dabei entschieden

Krebsvorsorge

sich Epidemiologen eher gegen das Screenen, Kliniker eher dafür. Pientkas eigenes Fazit: «Wegen der beträchtlichen Probleme bei der Interpretation des PSA-Tests und der allgemein anerkannten Notwendigkeit, vor Durchführung des Tests eine ausführliche Aufklärung beim Patienten vorzunehmen, sollte der unbeschränkte Zugang zu dieser Untersuchung nicht erfolgen.» Nicolaus Becker vom Deutschen Krebsforschungszentrum geht noch weiter (27): Bis neue Studiendaten vorliegen, «sollte von der Anwendung des PSA-Tests zur Prostata-Früherkennung unmissverständlich abgeraten werden.»

In den USA decken die Experten das ganze Meinungsspektrum ab (28): Trotz der Anfangseuphorie widerstand das National Cancer Institute dem Druck der Industrie und der Urologen, da es vor einem positiven Votum Beweise für den Nutzen des Screenens sehen wollte. Die US Task-Force argumentierte lange Zeit so: Da es durchaus sein könne, dass das Screenen doch etwas bringt, könne man bis zum Vorliegen der Ergebnisse aus den beiden grossen Studien die Tests zulassen, wenn nicht die gravierenden Schäden der Tests bereits jetzt feststünden. Deshalb lehnt die US Task-Force das Screening entschieden ab. Ende 2002 passte sie bei unveränderter Datenlage ihre Empfehlung an die bereits weite Verbreitung des PSA-Tests an: Er sei weder zu empfehlen noch abzulehnen. Die Männer müssten aber unbedingt über den fehlenden Nachweis eines Nutzens und die möglichen Schäden aufgeklärt werden.

Gegen ein regelmässiges Screenen haben sich in den USA die American Society of Internal Medicine, Centers for Disease Control and Prevention, die American

Association of Family Physicians und das American College of Preventive Medicine ausgesprochen.

Im Bemühen, die Kosten und die Zahl der Fehlalarme zu reduzieren, haben Forscher die jährlichen Intervalle in Frage gestellt. Mittlerweile scheint sich die Ansicht durchzusetzen, dass ein niedriger erster PSA-Wert längere Zeitabstände bis zum nächsten Test zulässt. Eine auf der Tagung der American Society of Clinical Oncology im Mai 2002 vorgestellte Studie besagt, dass unter 400 Männern mit einem PSA-Wert unter 1 ng/ml nur 1 Mann innerhalb eines Jahres und 6 Männer in den kommenden fünf Jahren den Wert von 4 ng/ml erreichen werden (29). Es sei also durchaus gerechtfertigt, so die Autoren der Studie, Männer mit einem PSA-Wert von unter 1 ng/ml erst in fünf Jahren wieder, Männer mit einem Wert zwischen 1 und 2 ng/ml erst im übernächsten Jahr zu screenen. Die Einsparungen wären beträchtlich: Da über die Hälfte der Arztbesuche überflüssig wären, könnten die Männer sich 15,7 Millionen Arztbesuche pro Jahr und das Gesundheitssystem Kosten zwischen 500 Millionen und einer Milliarde US-Dollar sparen.

Trotz der allgemein geforderten umfangreichen Aufklärung kann ein Arzt, der an die Empfehlungen der Fachgesellschaften hält, in der Praxis Schiffbruch erleiden, wie ein Beispiel aus den USA zeigt (30): Im Jahr 1999 kam ein 53-jähriger, durchaus gebildeter Patient in die Praxis des jungen Arzt Daniel Merenstein aus Baltimore zur allgemeinen Untersuchung. Unter anderem diskutierte der Arzt mit ihm die Vor- und Nachteile des Prostatakarzinom-Screenings. Einige Jahre später veranlasste ein anderer Arzt bei dem Patienten

einen PSA-Test, ohne mit dem Patienten darüber diskutiert zu haben. Der PSA-Test war positiv, und es wurde ein unheilbares Karzinom festgestellt. Der verbreiteten Vorstellung folgend, dass ihn ein früherer PSA-Test gerettet hätte, verklagte der Patient Merenstein. Im Juni 2003 kam es zur Gerichtsverhandlung. Der Anwalt des Klägers warf Merenstein vor, dass er den PSA-Test nicht diskutieren, sondern einfach anordnen hätte sollen. Vier Ärzte bezeugten, dass sie so verfahren. Im Schlussplädoyer griff der Anwalt die evidenzbasierte Medizin als reine Kostensparmethode an. Am Ende wurde der Arzt zwar entlastet, aber die Praxis zu einer Zahlung von einer Million Dollar verurteilt. Merensteins persönliches Fazit: «Ich bin nicht sicher, ob ich jemals wieder als Arzt tätig sein will.» ●

Das Literaturverzeichnis kann beim Verlag angefordert werden: info@rosenfluh.ch

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Weymayr

Hafengasse 7

D-72070 Tübingen

Tel. 0049-7071-922853

Fax 0049-1212-530183695

E-Mail:

kontakt@krebsvorsorge-aktuell.de

Interessenlage: Christian Weymayr und Klaus Koch sind Autoren des Buchs «Mythos Krebsvorsorge – Schaden und Nutzen der Früherkennung», Eichborn Verlag, Frankfurt. Christian Weymayr gibt den Newsletter «Krebsvorsorge aktuell» heraus (www.krebsvorsorge-aktuell.de)