

Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB)
Antrag der Patientenvertretung nach
§ 140f SGB V auf Bewertung PSA-Screening
gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 25 SGB V

Inhaltsverzeichnis

1. Prostatakrebs – medizinische Relevanz	2
2. Natürlicher Verlauf.....	2
3. Prävalenz der Erkrankung	2
4. Früherkennung	3
5. Zielsetzung des Antrags	4
6. Studien.....	4
7. Schaden-Nutzen Abwägung	6
8. Kosten-Nutzen Bewertung.....	6
9. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings	6
10. Literaturverzeichnis	7

1. Prostatakrebs – medizinische Relevanz

Prostatakrebs ist eine bösartige Wucherung der Vorsteherdrüse. Es ist in Deutschland mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen mit Abstand die häufigste Krebsart bei Männern. Insgesamt tragen ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur etwa 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran.

Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % in Deutschland an dritter Stelle, bei der Betrachtung aller Todesursachen an siebter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie 2016, RKI 2016).

2. Natürlicher Verlauf

In den Zellen des Prostatakarzinoms zeigen sich im Vergleich zu gesundem Gewebe mehr oder weniger auffällige Veränderungen. Das Karzinom kann die bindegewebige Kapsel der Prostata zerstören und sich im Bereich des Beckens ausbreiten. Schreitet die Erkrankung unbehandelt fort, kann es zu Metastasen kommen, etwa in den Knochen. Die genauen Ursachen und Risikofaktoren für Prostatakrebs sind noch weitgehend unbekannt. Neben einer genetischen Komponente scheinen auch mit dem Lebensstil assoziierte Faktoren wie Übergewicht, Ernährung und Bewegungsmangel eine Rolle zu spielen.

Prostatakrebs kann unterschiedlich verlaufen. Oft ist der Prostatakrebs lokal begrenzt und hat noch keine Metastasen gebildet. Viele Männer haben kleine Krebsknoten in der Prostata, die keine Beschwerden verursachen.

Es gibt allerdings auch aggressive Formen, die schnell wachsen und die Lebenszeit verkürzen können. Wenn ein Karzinom festgestellt wird, lässt sich nicht sicher vorhersagen, wie er sich in Zukunft entwickelt.

3. Prävalenz der Erkrankung

Angaben zur Prävalenz, die auf Autopsiebefunden basieren, liegen für Deutschland nicht vor. Aus internationalen Studien lassen sich für die Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren Prävalenzen zwischen 70/100.000 (US-afroamerikanische Männer) und 14/100.000 (griechische Männer) ableiten. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist zu erwarten, dass die Prävalenz weiter zunehmen wird.

Neuerkrankungen		Männer		Sterbefälle		Männer	
Absolute Zahl		59.620		Absolute Zahl		13.408	
Mittleres Erkrankungsalter		70,9		Mittleres Sterbealter		78,9	
Rohe Rate		151,1		Rohe Rate		34,0	
Altersstandardisierte Rate		98,0		Altersstandardisierte Rate		20,0	
Aktueller Trend ¹		-1,4%		Aktueller Trend ¹		-1,3%	
Altersstandardisierte Rate (EU)		105,5		Altersstandardisierte Rate (EU)		19,2	
Prognose für 2020 (absolute Zahl)		66.800 ²		Aktueller Trend (EU) ¹		-2,2%	

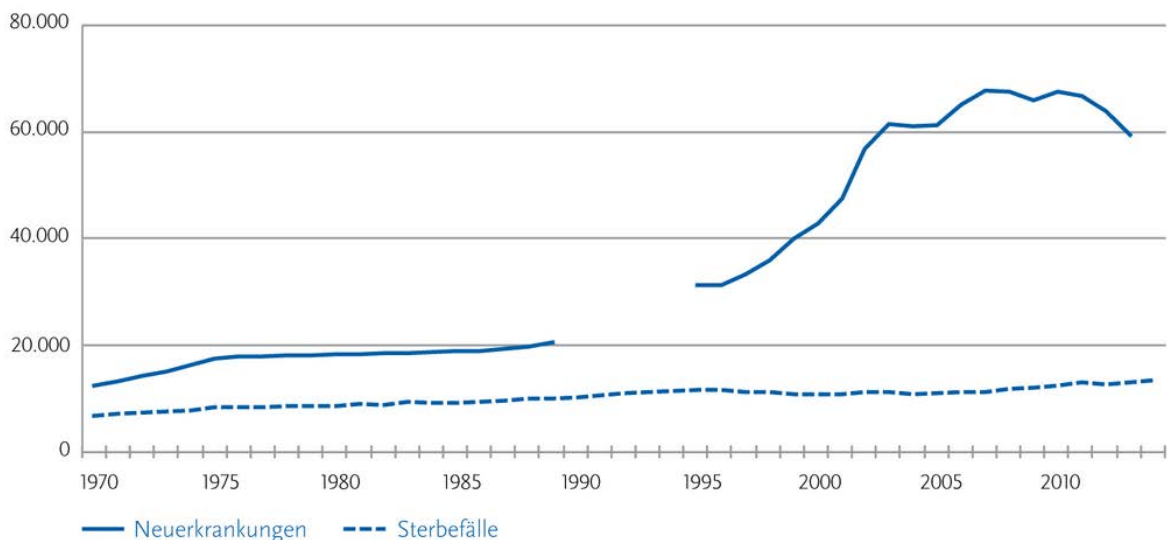
Überleben		Prävalenz	
Relatives 5-Jahres-Überleben		93%	
Relatives 10-Jahres-Überleben		91%	
		5-Jahres-Prävalenz	279.450
		10-Jahres-Prävalenz	497.680

¹ durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2003 und 2013

² unter der Annahme ab 2013 gleichbleibender Erkrankungsrate in allen Altersgruppen

Epidemiologische Kennzahlen für Prostatakrebs, Deutschland, 2013; zum Vergleich ausgewählte Ergebnisse für die Europäische Union (EU), 2012 (Inzidenz) bzw. 2013 (Mortalität); Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016

Absolute Zahl von Neuerkrankungen und Sterbefällen an Prostatakrebs (ICD-10 C61) in Deutschland, 1970–2013/2014.
 Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten, Statistisches Bundesamt



Quelle: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016

4. Früherkennung

Bislang sehen die Regelungen der KFE-Richtlinie des G-BA zur Früherkennung von Krebserkrankungen der Prostata neben einer gezielten Anamnese das Abtasten der Prostata vom After aus für Männer ab einem Alter von 45 Jahren vor. Der Anspruch darauf besteht jährlich.

Neben der Tastuntersuchung besteht die Möglichkeit zur Bestimmung der Menge an prostataspezifischen Antigen (PSA) im Blut, der allerdings im Rahmen der Prostatakrebs-Früherkennung keine Kassenleistung ist. Der PSA-Wert wird in Nanogramm pro Milliliter Blut angegeben (ng/ml). Ein erhöhter Wert kann auf Prostatakrebs hindeuten – er kann aber auch viele andere Ursachen haben. Nach der aktuellen S3-Leitlinie (2016) wird die Durchführung einer Biopsie als Abklärungsdiagnostik empfohlen, wenn

- der PSA-Wert über 4ng/ml liegt und eine zweite Messung diesen Wert bestätigt
- der PSA-Wert im Laufe mehrerer Messungen deutlich ansteigt.

Die Festlegung der Grenzwerte geht auf Catalona et al. (1994) zurück, die in einer groß angelegten Studie die Effektivität des PSA-Werts als Früherkennungsmaßnahmen eines Prostatakarzinoms nachweisen konnten.

5. Zielsetzung des Antrags

Die Antragsstellung zielt darauf ab, die systematische Reihenuntersuchung mittels PSA-Testung (PSA-Screening) bei Männern ab einer definierten Altersgruppe hinsichtlich ihres Nutzens bzw. Schadens zu bewerten. Dabei gilt es zu prüfen, ob durch die Einführung eines PSA-Screenings Betroffene frühzeitig erkannt und einer spezialisierten Behandlung zugeführt werden können, so dass frühe Mortalität und Morbidität vermieden bzw. reduziert und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden kann.

6. Studien

Es liegen drei große randomisiert-kontrollierte Studien vor, die den Einsatz einer PSA-gestützten Prostatakarzinom-Früherkennung untersucht haben.

2012 wurde die Ergebnisse der amerikanischen Studie Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) nach 13 Jahren Follow-up publiziert (Andriole et al. 2012). Zu Studienbeginn wurden 76.685 Männer zwischen 55 und 74 Jahren randomisiert. Nach 13 Jahren gab es 4.250 Teilnehmer in der Screening-Gruppe mit der Diagnose Prostata-CA gegenüber 3.815 in der Kontrollgruppe. In der Screening-Gruppe verstarben 158 Männer, in der Kontrollgruppe 145. Daraus ergibt sich eine prostataspezifische Mortalität von 3.7 Todesfällen pro 10.000 Personen-Jahren in der Interventionsgruppe gegenüber 3.4 pro 10.000 in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einem Relativen Risiko von 1.09 (95%-CI 0.87-1.36). Zwischen den beiden Studienarme zeigte sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Fazit zeigen die Ergebnisse der PLCO-Studie nach 13 Jahren Follow-Up keinen Überlebensvorteil der Männer aus der Screening-Gruppe. (Anmerkung: Die PLCO-Studie

wurde bemängelt, dass möglicherweise aufgrund der Kontamination in der Kontrollgruppe kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte.)

Den Ergebnissen der PLCO-Studie stehen die Auswertungen der europäischen European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) gegenüber (Schröder et al. 2014). In die Studie wurden 162.243 Männer zwischen 55-69 Jahren aus 8 europäischen Ländern eingeschlossen. Nach 13 Jahren Follow-up gab es 7.408 Männer in der Screening-Gruppe mit der Diagnose Prostata-CA und 6.107 Fälle in der Kontrollgruppe. In der Screening-Gruppe verstarben 355 Männer an Prostata-Krebs, in der Kontrollgruppe waren es 545. Daraus ergibt sich ein Relatives Risiko von 0.79 (95%-CI 0.69-0.91). Die absolute Risikoreduktion liegt bei 1.28 pro 1.000 Männern, d.h. es konnte 1 prostatakrebsbedingter Todesfall verhindert werden pro 781 eingeladenen Screening-Teilnehmer (NNI – eingeladene Screening-TN) bzw. 1 Todesfall pro 27 zusätzlich entdeckten Prostata-CA-Fällen (NND – diagnostizierte Teilnehmer). Damit konnte die ERSPC-Studie für Männer zwischen 55 und 69 Jahren nach 13 Jahren Follow-up einen statistisch signifikanten Vorteil des Screening-Arms hinsichtlich der prostataspezifischen Mortalität zeigen.

Neueste Ergebnisse liegen aus der Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer-Studie (CAP) vor (Martin et al. 2018). Hier wurden 419.582 Männer zwischen 50 und 69 Jahren in UK randomisiert. Die Auswertungen nach 10 Jahren ergaben 549 prostatakrebsbedingte Todesfälle in der Screeninggruppe und 648 Fälle in der Kontrollgruppe. Das Relative Risiko beziffert sich hier auf 0.96 (95%-CI 0.85-1.08) und ergibt somit keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der prostatakrebspezifischen Mortalität. Die Autoren verweisen allerdings auf die erhöhten Detektionsraten von low-risk-Prostatakrebs-Diagnosen in der Screeninggruppe durch die Durchführung eines einmaligen PSA-Tests.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigt keiner der drei oben genannten Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen gescreenten und nicht-gescreenten Teilnehmern.

Die aktuellste Übersichtsarbeit zur Evidenz eines PSA-Screenings wurde 2018 von Fenton et al. publiziert. Sie stellt die Evidenzgrundlage für die Empfehlungen der U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) dar und stützt sich in erster Linie auf die Ergebnisse der PLCO-, CAP- und der ERSPC-Studie. Aufgrund der aktuellen Update-Recherche änderte die USPSTF ihre Empfehlungen aus dem Jahr 2012 bezüglich der Umsetzung eines PSA-Screening. Im Jahr 2012 sprach sich die USPSTF gegen ein PSA-Screening aus (D-Recommendation). Nach der damaligen Evidenzlage überwog der Nutzen den nicht die möglichen Schäden (falsch-positive Screening-Tests, Überdiagnosen, Infektionen und Blutungen infolge weiterführender

biptischer Abklärungsdiagnostik). Unter Einbezug der 13-Jahres-Follow-up-Ergebnisse der ERSPC-Studie (vgl. Schröder et al. 2014) änderte die USPSTF ihre Empfehlungen zum PSA-Screening. Für Männer zwischen 55 und 69 Jahren besteht nun die Empfehlung, nach ärztlicher Aufklärung und Beratung eine individuelle Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer PSA-basierten Früherkennung zu treffen (C-Recommendation). Für Männer ≥ 70 Jahre wird kein PSA-Screening empfohlen (D-Recommendation).

7. Schaden-Nutzen Abwägung

Dem zu bewertenden Nutzen eines PSA-gestützten Screenings stehen mögliche Schäden gegenüber durch falsch-positive Tests und einer damit einhergehenden kurzfristigen psychischen Belastung der Versicherten sowie Überdiagnosen, die ohne ein Screening niemals klinisch auffällig geworden wären bzw. zu keiner gesundheitlichen Beeinträchtigung geführt hätten. Es ist zu prüfen, ob der Nutzen des PSA-Screenings den möglichen Schäden überwiegt. Grundsätzlich ist eine patientenverständliche Aufklärung über Nutzen und Risiken, eine standardisierte Durchführung und Schulung des medizinischen Personals maßgeblich für die Einführung einer Früherkennungsmaßnahme.

8. Kosten-Nutzen Bewertung

Bei der Literaturrecherche wurden keine Angaben zur Kosteneinschätzung des Screenings bzw. Studien zur Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland gefunden. Daher sind dazu keine validen Aussagen möglich.

9. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings

Die Erweiterung bzw. Aufnahme des PSA-Tests als Früherkennungsmaßnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung ist durch das etablierte KFE-Geschehen unproblematisch umsetzbar.

10. Literaturverzeichnis

Andriole, Gerald L., et al. "Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up." *Journal of the National Cancer Institute* 104.2 (2012): 125-132.

Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile (Zugriff am: 29.10.2018)

Catalona, William J., 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." *The Journal of urology* 151.5 (1994): 1283-1290.

Fenton, Joshua J., et al. "Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force." *Jama* 319.18 (2018): 1914-1931.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Lang-version 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Zugriff am: 29.10.2018)

Martin, Richard M., et al. "Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial." *Jama* 319.9 (2018): 883-895.

Schröder, Fritz H., et al. "Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up." *The Lancet* 384.9959 (2014): 2027-2035.