

**Evaluierung eines Schnelltests zum qualitativen Nachweis von  
prostataspezifischem Antigen (PSA) in Serum, Voll- und Kapillarblut  
zur Verbesserung der Akzeptanz und Effizienz  
der Prostatakarzinomfrüherkennung**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christian Linder  
geboren am 20.06.1972 in Nordhausen

Jena, 2001

Gutachter:

PD Dr. rer. nat. W. Berg, Jena

Prof. Dr. med. habil. Ch. Fleck, Jena

Prof. Dr. med. K.-J. Klebingat, Greifswald

Tag der öffentlichen Verteidigung: 7.10.2002

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>EINFÜHRUNG .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Das Prostatakarzinom.....</b>	<b>4</b>
2.2.1	Biologie der Prostata .....	4
2.2.2	Epidemiologie .....	4
2.2.3	Ätiologie und Risikofaktoren .....	6
2.2.4	Einteilung des Prostatakarzinoms .....	8
2.2.5	Klassische Diagnostik.....	8
2.2.6	Therapie und Prognose.....	10
<b>2.3</b>	<b>Das prostataspezifische Antigen.....</b>	<b>11</b>
2.3.1	Historischer Überblick.....	11
2.3.2	Struktur, Funktion und Fraktionen des PSA .....	12
2.3.3	Wertigkeit des PSA .....	13
2.3.4	Altersabhängigkeit des PSA .....	15
2.3.5	Verbesserung der PSA-Aussagekraft .....	16
2.3.6	Neue Tumormarker.....	17
<b>2.4</b>	<b>Möglichkeiten der PSA-Bestimmung.....</b>	<b>18</b>
2.4.1	Immunochemische Meßprinzipien und Naßchemie .....	18
2.4.2	Problematik der Präzisionsunterschiede.....	19
2.4.3	Trockenchemische Methoden - Schnelltests .....	20
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODE.....</b>	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Testaufbau und Funktionsprinzip.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>Gütekriterien zur Testbeurteilung .....</b>	<b>24</b>
3.2.1	Validität.....	25
3.2.2	Reliabilität.....	26

<b>3.3</b>	<b>Probenmaterial und Testdurchführung.....</b>	<b>28</b>
3.3.1	Allgemeines.....	28
3.3.2	Vorversuche.....	28
3.3.3	Test für Serum.....	29
3.3.4	Test für Vollblut.....	30
3.3.5	Test für Kapillarblut.....	31
3.3.6	Weitere Einflußfaktoren.....	33
3.3.7	Angaben des Herstellers.....	34
<b>3.4</b>	<b>Jenaer Anwenderstudie.....</b>	<b>35</b>
<b>3.5</b>	<b>Statistische Betrachtung.....</b>	<b>37</b>
3.5.1	Die 4-Feldertafel.....	37
3.5.2	Fallzahlplanung und Toleranzbereich.....	38
3.5.3	Interobserver-Stabilität.....	39
3.5.4	Semiquantitative Beurteilung.....	40
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Test für Serum.....</b>	<b>41</b>
4.1.1	Sensitivität und Spezifität.....	41
4.1.2	Semiquantitative Aussage.....	43
4.1.3	Intraassaystabilität.....	45
4.1.4	Interassaystabilität.....	45
4.1.5	Weitere Einflußfaktoren.....	45
4.1.6	Interobserverstabilität.....	46
<b>4.2</b>	<b>Test für Vollblut.....</b>	<b>47</b>
4.2.1	Sensitivität und Spezifität.....	47
4.2.2	Semiquantitative Aussage.....	49
4.2.3	Intraassaystabilität.....	50
4.2.4	Weitere Einflußfaktoren.....	51
<b>4.3</b>	<b>Test für Kapillarblut.....</b>	<b>52</b>
4.3.1	Sensitivität und Spezifität.....	52
4.3.2	Semiquantitative Aussage.....	54
4.3.3	Weitere Einflußfaktoren.....	55
<b>4.4</b>	<b>Jenaer Anwenderstudie.....</b>	<b>56</b>

<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>62</b>
<b>5.1</b>	<b>Screening und Früherkennung beim Prostatakarzinom.....</b>	<b>62</b>
5.1.1	Definition .....	62
5.1.2	Kriterien für ein Screening.....	63
5.1.3.	PSA-Grenzwert (Cutoff).....	67
5.1.4	Screening oder Früherkennung.....	69
<b>5.2</b>	<b>Beurteilung der Testsysteme .....</b>	<b>72</b>
5.2.1	Spezifität und Sensitivität .....	72
5.2.2	Inkubationszeit .....	75
5.2.3	Semiquantitative Beurteilung.....	76
5.2.4	Reliabilität.....	78
5.2.5	Weitere Einflußfaktoren.....	80
5.2.6	Handling.....	82
<b>5.3</b>	<b>Jenaer Anwenderstudie und Fazit für die Praxis.....</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>93</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>96</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	
<b>11</b>	<b>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG</b>	

# 1 Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
Ak	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
BPH	benigne Prostatahyperplasie
Ch-Bez.	Chargen-Bezeichnung
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
DRU	digital-rektale Untersuchung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EIA	Enzymimmunoassay
EMNID	Erforschung der öffentlichen Meinung, Marktforschung, Nachrichten, Information, Dienstleistungen
f-PSA	freies prostataspezifisches Antigen
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
hK	humanglanduläres Kallikrein
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
PSA	prostataspezifisches Antigen
PCa	Prostatakarzinom
PPW	positiver Vorhersagewert (positiv-prädiktiver Wert)
RF	Rheumafaktoren
SE	Standardfehler
TNM	Tumor, Lymphknoten (nodes), Metastasen
t-PSA	Gesamt (total)-PSA
TRUS	transrektale Ultraschalluntersuchung

## 2 Einführung

### 2.1 Einleitung und Problemstellung

In Deutschland ist das Prostatakarzinom inzwischen der häufigste Tumor des Mannes noch vor dem Bronchialkarzinom. Mit rund 11% hat es einen sehr hohen Anteil an allen Krebstodesfällen und steht an dritter Stelle nach den Tumoren der Lunge und des Darmtraktes (Statistisches Bundesamt 1998, Robert Koch-Institut 2001). Infolge des stetig steigenden Anteils der über 60-jährigen an der Bevölkerung ist weltweit mit einem Anstieg der Inzidenz der Erkrankung zu rechnen (Wingo et al. 1995), und in ca. 15 bis 20 Jahren werden Malignome die häufigste Todesursache in Deutschland noch vor den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sein (DKFZ Heidelberg 2001).

Es gibt derzeit keine gesicherten verhaltensbedingten Risikofaktoren für das Prostatakarzinom, so daß die primäre Prävention kaum Bedeutung hat. Ebenso gibt es bislang keine kurative Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, womit die frühe Erkennung und Behandlung des organbegrenzten Tumors (sekundäre Prävention) die einzige Möglichkeit zur Heilung des Patienten darstellt. Zudem wird die Frühdiagnose der Erkrankung meist durch das Fehlen von Symptomen erschwert.

Die Einführung des **prostataspezifischen Antigens (PSA)** als Tumormarker des Prostatakarzinoms hat neue Möglichkeiten in der Diagnostik und Verlaufskontrolle ermöglicht. Während der Einsatz des PSA zur reinen Screeningdiagnostik kontrovers diskutiert wird, spielt es in der Früherkennung bereits eine bedeutende Rolle.

Obwohl die Erkrankung, wenn sie frühzeitig erkannt wird, eine gute Prognose besitzt, nehmen nur ca. 14% aller Männer in Deutschland an der gesetzlich verankerten Vorsorgeuntersuchung teil (Statistisches Bundesamt 1998). Hier könnten einfach durchzuführende, orientierende Schnellteste zum Nachweis des prostataspezifischen Antigens die zumeist emotionale Hemmschwelle des Patienten zur Vorsorgeuntersuchung herabsetzen und die Akzeptanz der Krebsvorsorge erhöhen.

In der täglichen Praxis wird der Einsatz von Teststreifen bereits allgemein akzeptiert, finden doch Streifentests für den Nachweis von Eiweiß im Urin zur Früherkennung von Nierenerkrankungen oder auch Blutzuckerschnelltests breite Anwendung.

Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung eines einfachen Schnelltestsystems für Serum, Voll- und Kapillarblut hinsichtlich seiner qualitativen Erkennung von PSA-Werten größer bzw. kleiner 4 ng/ml (Sensitivität und Spezifität) sowie die Abklärung weiterer Qualitätsparameter. Im Rahmen einer durchgeführten Anwenderstudie in allen Jenaer



Apotheken sollte die Eignung des Tests für ein Prostatakarzinomvorsorgeprogramm bewertet werden. Hierbei ging es vor allem um Fragen der Praktikabilität und Akzeptanz des Tests in der männlichen Bevölkerung.

Eine Bewertung der Vor- und Nachteile von Screening und Früherkennung beim Prostatakarzinom mit Hilfe des PSA unter Einbezug der aktuellen Literatur war ebenfalls Bestandteil dieser Arbeit.

## 2.2 Das Prostatakarzinom

### 2.2.1 Biologie der Prostata

Die Prostata ist eine walnußgroße Drüse, die unterhalb der Blase sitzt und die Harnröhre umgibt. Ihre Hauptfunktion besteht in der Produktion von Samenflüssigkeit, Prostaglandinen und antibakteriell wirksamen Substanzen. Prostataerkrankungen gehören zu den häufigsten Gesundheitsproblemen vor allem älterer Männer. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um die benigne Prostatahyperplasie (BPH), die typische Miktionsbeschwerden verursacht.

### 2.2.2 Epidemiologie

Internationale Daten zeigen, daß das Prostatakarzinom in fast allen Ländern zu den fünf häufigsten Krebsformen des Mannes zählt. In den USA ist es das häufigste Malignom des Mannes überhaupt mit ca. 200.000 bis 250.000 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr (Dijkman und Debruyne 1996). Die Inzidenz stieg hier in den 90er Jahren um weit mehr als 100% an, während die Mortalität nahezu konstant blieb (Abbildung 1). Als Hauptursache hierfür sind sicherlich neben der ständig steigenden Lebenserwartung auch die im großen Rahmen angelegten PSA-Screening- und Früherkennungsuntersuchungen zu sehen (Beemsterboer et al. 2000).

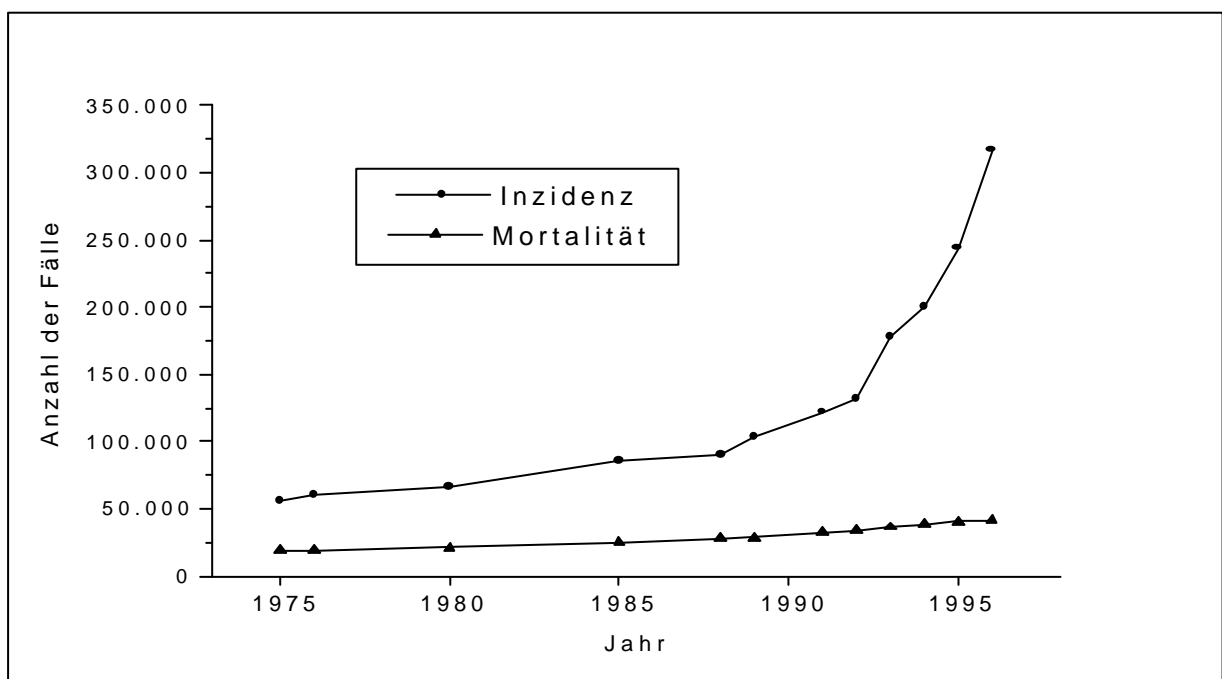


Abbildung 1 Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in den USA bei Männern über 50 Jahre (American Cancer Society nach Wingo et al. 1995)

Neueste Studien geben ebenso Hinweise darauf, daß die Mortalität in den USA und Canada in den letzten Jahren durch konsequentes PSA-Screening leicht rückläufig ist (Abschnitt 5.1.4). Etwa jeder elfte Mann wird während seines Lebens mit der Diagnose Prostatakarzinom konfrontiert (Walsh 1994). Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter so steil wie bei sonst keiner anderen Tumorform an (Zaridze und Boyle 1987), wobei der Häufigkeitsgipfel jenseits des siebzigsten Lebensjahres liegt (Abbildung 2, Tabelle 2). Somit ist das Prostatakarzinom eine Erkrankung vor allem des alten Mannes.

In Deutschland ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms nicht so hoch wie in den USA bei jedoch vergleichbarer Mortalität (Tabelle 1). 1997 verstarben 11.454 Männer an einem Prostatakarzinom. Dies entspricht einer standardisierten Sterberate von 38,5 Sterbefällen je 100.000 Einwohner. 15 Jahre zuvor lag diese noch bei 31,5; die Absolutzahl der Sterbefälle hat in diesem Zeitraum sogar um rund ein Drittel zugenommen (Tabelle 2). Hinweise für eine signifikante Abnahme der Mortalität trotz Anwendung des PSA in der Früherkennung gibt es für Deutschland bisher nicht.

Tabelle 1 Kennzahlen des Prostatakarzinoms (nach Bichler 1994)

	<b>Deutschland</b>	<b>USA</b>
<b>Inzidenz</b>	44/100.000	110/100.000
<b>Mortalität</b>	15/100.000	15,7/100.000
<b>Prävalenz</b>	ca. 50.000	ca. 275.000

Tabelle 2 altersbezogene Mortalität des Prostatakarzinoms in Deutschland (Statistisches Bundesamt 1998)

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>insgesamt</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>
<b>1994</b>	11.719	30	432	1902	3622
<b>1995</b>	11.868	32	454	1941	3613
<b>1996</b>	11.916	31	462	2037	3724
<b>1997</b>	11.454	38	425	1904	3731

### 2.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Trotz weltweiter umfangreicher Untersuchungen lassen sich bisher kaum sichere Aussagen zur Ätiologie und zu den Risikofaktoren des Prostatakarzinoms machen. Die Daten weisen auf ein multifaktorielles Geschehen bei der Entwicklung und Manifestation der Erkrankung hin. Das **familiäre Risiko** allerdings ist in einer Vielzahl von Studien gesichert worden. Somit hat beispielsweise ein Mann, dessen Vater oder Bruder an einem Prostatakarzinom erkranken, ein 2- bis 3-faches Erkrankungsrisiko (Ghadirian 1991). Ein 5 faches Risiko besteht, wenn sowohl beim Vater als auch beim Bruder ein Prostatakarzinom vorkommt (Steinberg et al. 1990). Vor allem für diese Gruppe von Männern ergibt sich die Notwendigkeit von effizienten Vorsorgeuntersuchungen.

Wie bei vielen anderen Erkrankungen spielt auch das **Alter** eine entscheidende Rolle als Risikofaktor. Mit zunehmendem Lebensalter steigen die Erkrankungsrate und auch die Mortalität des Prostatakarzinoms signifikant an, bei einem Häufigkeitsgipfel jenseits des 70. Lebensjahres (Abbildung 2). Obwohl sich ohne ausreichende testikulärhormonelle Funktion kein Karzinom entwickelt, konnte ein signifikant veränderter **Hormonspiegel** bei Prostatakarzinompatienten nicht beobachtet werden. Eine kofaktorielle androgene Stimulation scheint jedoch zur Entwicklung des Karzinoms notwendig (Altwein 2001).

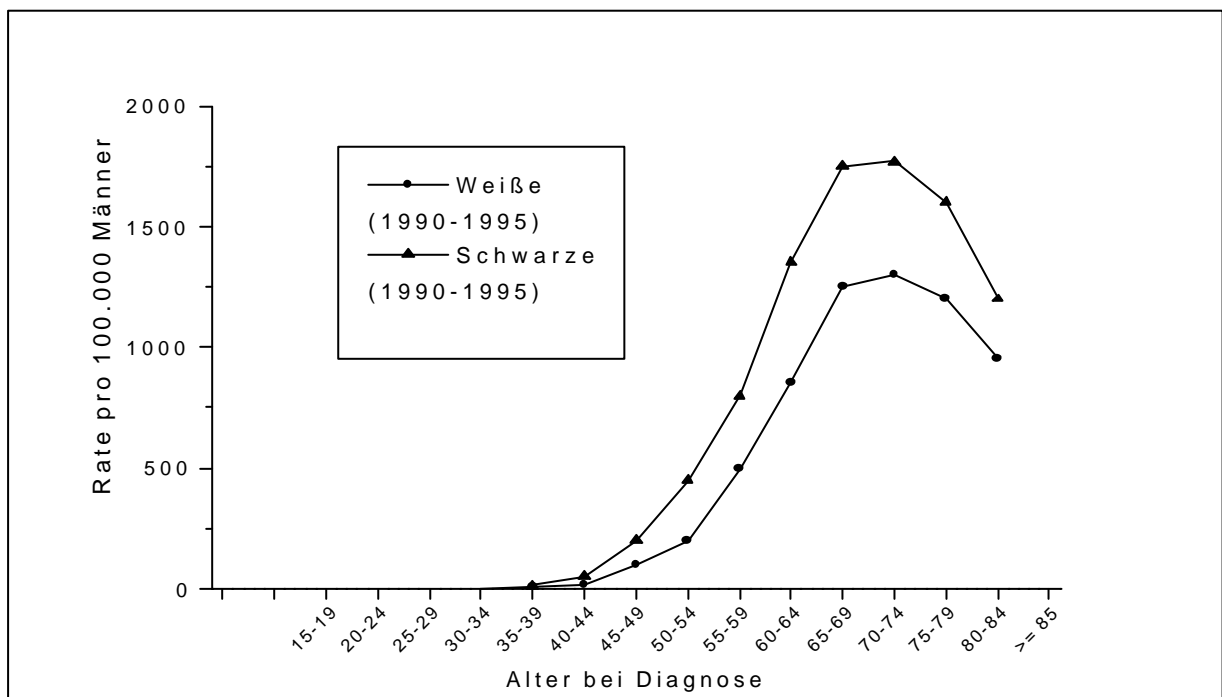


Abbildung 2 Altersbezogene Inzidenz des Prostatakarzinoms in den USA (nach National Cancer Institute 1999)

Auch **ethnographische Faktoren** werden diskutiert. So haben Afro-Amerikaner gegenüber weißen Amerikanern ein 85%ig höheres Risiko am Prostatakarzinom zu erkranken und sogar ein 114%ig höheres Risiko daran zu versterben (Mc Whorter et al. 1989). In Abbildung 3 wird deutlich, daß die Erkrankungsrate auch weltweit erhebliche regionale Unterschiede aufweist. Neben dem nachgewiesenen verminderten Erkrankungsrisiko von Asiaten ist hierbei aber auch ursächlich die hohe Screeningintensität mit Hilfe des PSA vor allem in den USA zu berücksichtigen.

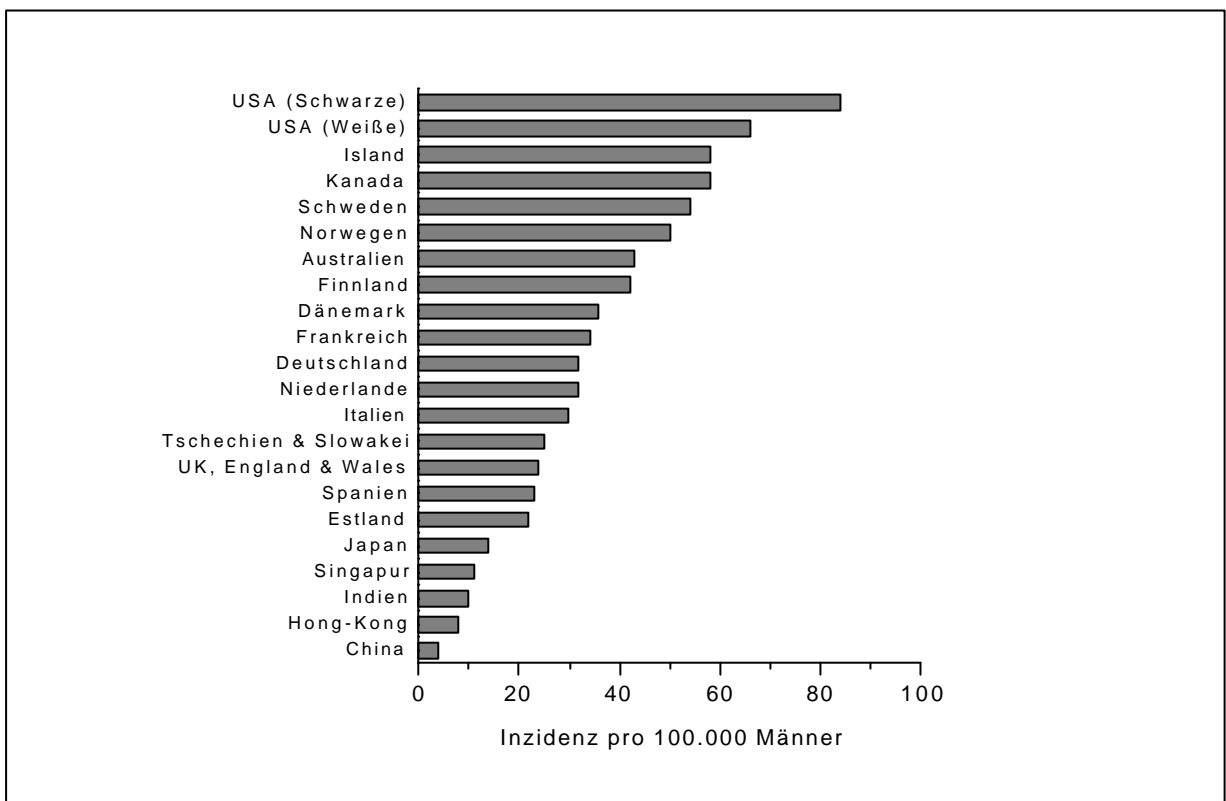


Abbildung 3 Inzidenz des Prostatakarzinoms verschiedener Länder (nach Dijkman und Debruyne 1996)

Weiterhin werden **Ernährungsgewohnheiten** als Risikofaktoren vermutet. Unter der Annahme, daß Amerikaner eine größere Menge an tierischem Fett mit der Nahrung aufnehmen als Asiaten, haben sie ein um ein vielfach höheres Erkrankungsrisiko als Chinesen in Schanghai (Gann et al. 1994). Insbesondere der hohe Gehalt an Phytoöstrogenen in der Nahrung der Asiaten wird für die Tatsache verantwortlich gemacht, daß in den USA lebende Japaner eine höhere Karzinom mortalität aufweisen als in Japan lebende (Breslow et al. 1977). Ebenfalls gelten die Vitamine E und D sowie Selen als karzinomprotektiv (Hammerer et al. 2000).

#### 2.2.4 Einteilung des Prostatakarzinoms

Man unterscheidet zwischen 4 verschiedenen Erscheinungsformen des Prostatakarzinoms (Altwein 2001). Zum einem dem **manifesten** (klinischen) Karzinom, welches durch gezielte Diagnostik entdeckt wird, und dem **inzidenten** Karzinom, das sich zufällig im transurethralem Resektions- oder Prostatektomiepräparat findet. Diese Form wird bei ca. 6-20% der Patienten beobachtet, die wegen einer BPH operiert werden. Weiterhin differenziert man zwischen dem **okkulten** Karzinom, welches sich erst durch Metastasen bemerkbar macht, und dem **latenten** Karzinom, das nach dem Tod bei der Autopsie festgestellt wird und während des Lebens klinisch und paraklinisch nicht auffällig ist. Letzteres wird bei 26-73% aller Autopsien gefunden und spiegelt die hohe Prävalenz und das lange asymptomatische Intervall des Prostatakarzinoms wider.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der gebräuchlichen **TNM-Klassifikation**. Hier ist insbesondere zu erwähnen, daß bis zum Stadium T<sub>2</sub> der Tumor organbegrenzt ist und als primär kurabel gilt. Im Falle T<sub>1c</sub> wird die Diagnose durch einen auffälligen PSA-Wert und der daraus folgenden Histologie gestellt (Miller und Weißbach 1999).

#### 2.2.5 Klassische Diagnostik

Neben dem PSA, welches in Abschnitt 2.3 näher betrachtet werden soll, gibt es eine Reihe verschiedener Parameter zur Diagnosesicherung des Prostatakarzinoms. An erster Stelle steht die **Anamnese und klinische Untersuchung**, wobei Miktions-symptome bereits hinweisend sein können.

Das Prostatakarzinom entwickelt sich vorzugsweise in den peripheren Abschnitten der Drüse, die so dem Finger bei der rektalen Palpation zugänglich sind. Man tastet dann zumeist holzharte Veränderungen, gesundes Gewebe hingegen erscheint prall-elastisch. Ungefähr 70% der Tumore der peripheren Zone können mit der **digital-rektalen Untersuchung** (DRU) erfaßt werden (Altwein 2001), und insgesamt wird bei suspekter Palpation in bis zur Hälfte der Fälle ein Karzinom bioptisch gesichert (Hammerer und Huland 1994). Somit ist digital-rektale Untersuchung ein unabdingbarer Bestandteil in der Diagnostik und in jedem Fall heranzuziehen (Mettlin et al. 1994). Mit der Verbesserung der sonographischen Technik bekam die **transrektale Ultraschalluntersuchung** (TRUS) wachsende Bedeutung. Wegen ihrer jedoch geringen Aussagekraft und des relativ hohen Aufwandes in der

Primärdiagnostik wird sie zur Früherkennung nicht routinemäßig eingesetzt, sondern nur bei Malignomverdacht zur genauen Lokalisation, Ausdehnung und Volumenbestimmung der Geschwulst, sowie zur visuellen Unterstützung bei der **Sextantenbiopsie** (Schmid et al. 1999a). Letztere dient schließlich zur Sicherung der Diagnose. Da die ossäre Metastasierung am häufigsten auftritt, spielt neben der **Computertomographie** die **Skelettszintigraphie** eine wichtige Rolle in der Stadienbeurteilung der Erkrankung.

Zur Verbesserung der Früherkennung des Prostatakarzinoms wurde die Kombination von DRU, PSA und TRUS zur Erhöhung des positiven Vorhersagewertes (PPW) in vielen Studien untersucht. Es gelang der eindeutige Nachweis, daß so mehr Karzinome erkannt werden können (Tabelle 3).

Tabelle 3 Diagnostischer Wert von DRU, PSA und TRUS in Vorsorgeuntersuchungen (Ellis et al. 1994, Paul et al. 1995)

DRU	PSA > 4 ng/ml	TRUS	PPW (%)
+	-	-	6,4
-	-	+	9,1
-	+	-	19,6
-	+	+	26,6
+	+	+	45,2
+	+ (>2,0 ng/ml)	-	55,7
+	+ (>10 ng/ml)	-	73,8

### 2.2.6 Therapie und Prognose

Die therapeutischen Möglichkeiten des Prostatakarzinoms basieren auf der operativen, der Radio- und der Hormontherapie, wobei prinzipiell folgende Ansätze existieren (Sommerkamp 1995):

Bei organbegrenztem Tumor ( $T_1$ - $T_2$ ) ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen besteht eine kurative Zielsetzung mit der **radikalen Prostatovesiculektomie** und pelvinen Lymphadenektomie als Therapie der Wahl. Dem gegenüber wird die **Strahlentherapie** oftmals auch bei Männern mit zu hohem Operationsrisiko oder bei Ablehnung einer Operation in kurativer Absicht durchgeführt.

Bei Kapselüberschreitung ( $>T_3$ ), Lymphknotenbefall oder Fernmetastasierung ist eine Heilung primär nicht möglich. Hier kommt neben der Strahlentherapie die **Hormontherapie** wegen des androgenabhängigen Wachstums des Prostatakarzinoms zur Anwendung. Der Androgenentzug kann entweder durch die chirurgische Kastration (bilaterale Orchiektomie) oder pharmakologisch mit Hilfe von GnRH-Analoga, Antiandrogenen oder Östrogenen erfolgen. Ein Progreß der Erkrankung kann so um einige Jahre verzögert werden. Chemotherapeutika spielen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms kaum eine Rolle.

Die 10-Jahres-Überlebensrate nach radikaler Operation bei Patienten im Stadium  $T_1$  bis  $T_2$  liegt zwischen 60 und 80%, teilweise erreicht sie auch bis zu 90% (Zincke et al. 1994). Aufgrund des langsamen Wachstums des Prostatakarzinoms im Vergleich zu vielen anderen bösartigen Tumoren besteht somit bei frühzeitiger Diagnose eine sehr gute Heilungschance. Mit Früherkennungsuntersuchungen ist eine effektive Möglichkeit gegeben, die Erkrankung im noch kurablen Stadium zu erfassen. Da das mittlere Diagnosealter jedoch jenseits des 70. Lebensjahres liegt, ist die Indikation zur radikalen Operation und ihrer möglichen Komplikationen (Inkontinenz, Blasenauslaßobstruktion, Erektionsstörungen) von der Lebenserwartung und der Comorbidität des Patienten abhängig zu machen (siehe Abschnitt 5.1.2).



## 2.3 Das prostataspezifische Antigen

### 2.3.1 Historischer Überblick

Tumormarker treten häufig wegen des veränderten Stoffwechsels der transformierten Krebszelle auf und können entweder histologisch oder molekularbiologisch am Tumorgewebe (zelluläre Tumormarker) oder, wesentlich einfacher, in einer Körperflüssigkeit (humorale Tumormarker) nachgewiesen werden. Ihre Bestimmung steht aufgrund ihrer geringen Invasivität meist am Beginn eines diagnostischen Prozesses. Für die Diagnostik wäre es ideal, wenn eine Zelle erst nach ihrer malignen Transformation diese Signalsubstanzen in ausreichender Konzentration in das Blut sezernieren würde und wenn ebenfalls dadurch der Ursprungsort des Tumors festzustellen ist. All diese Eigenschaften besitzt jedoch keiner der bisher entdeckten Tumormarker, und ein solcher ist aufgrund der Komplexität der Tumorgenese auch nicht zu erwarten. Neben Enzymen, Akute-Phase-Proteinen und anderen Stoffwechselprodukten haben sogenannte tumorassoziierte Antigene, wie es das PSA ist, einen hohen Stellenwert.

Das **prostataspezifische Antigen** wurde erstmalig 1971 von Hara et al. (1971) beschrieben und einige Jahre später von Sensabaugh und Crim (1978) aus Samenplasma gereinigt. Hier diente es zunächst als Marker für Samenspuren in der gerichtsmedizinischen Diagnostik. 1979 gelang es schließlich Wang et al., das PSA aus Prostatagewebe zu isolieren.

Seinen Namen verdankt das prostataspezifische Antigen der Tatsache, daß es nicht in anderen Organen nachweisbar war (Wang et al. 1982a, Wang et al. 1982b). Es handelt sich also im Gegensatz zur Prostata sauren Phosphatase, die seit 1938 als Tumormarker in der Prostatakarzinomdiagnostik diente, um einen organspezifischen Marker. Nachdem der Nachweis des Nutzens des PSA in vielen Studien gelang, wird es seit Ende der 80er Jahre zur Verlaufskontrolle und Diagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt.

### 2.3.2 Struktur, Funktion und Fraktionen des PSA

Das PSA ist ein als Monomer vorliegendes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 33000 bis 34000 Dalton. Es setzt sich aus 93% Aminosäuren und 7% Kohlenhydraten zusammen (Wang et al. 1983, Chu et al. 1989).

Biochemisch besitzt es die Aktivität einer Serinprotease (Watt et al. 1986) und seiner Struktur nach wird es zur Familie der glandulären Kallikreine gezählt, wobei seine eigentliche Bezeichnung humanglanduläres Kallikrein 3 (hK<sub>3</sub>) lautet. Synthesorte des PSA sind im wesentlichen die Epithelzellen der Acini und Ducti der Prostata Drüse. Auch die periurethralen Drüsen der Frau produzieren aufgrund der gewebetypischen Analogie zur Prostata PSA, wodurch es in geringsten Mengen auch im Harn nachweisbar ist (Wernert et al. 1992).

Die Hauptfunktion des PSA besteht in der Spaltung gelformender Proteine (Seminogelin I und II, Fibronectin), welche wesentliche Komponenten des Ejakulates darstellen. Dadurch wird seine Verflüssigung erreicht und die Beweglichkeit der Spermien erhöht (Lilja et al. 1987, McGee und Herr 1988).

Um den Organismus vor der gleichzeitigen Spaltung anderer wichtiger Proteine und Enzyme zu schützen, wird es von im Serum vorkommenden Proteaseninhibitoren gebunden und inaktiviert. So ist die Hauptmenge des Antigens (ca. 60-95%) an **α<sub>1</sub>-Antichymotrypsin** gebunden und dieser Komplex stellt somit den größten Anteil der verschiedenen PSA-Fraktionen dar (Lilja et al. 1991). Einen weiteren Komplex geht das PSA mit dem Proteaseinhibitor **α<sub>2</sub>-Makroglobulin** ein. Dieser ist jedoch in der Lage, das PSA zu maskieren und ist mit den üblichen immunologischen Meßmethoden nicht nachweisbar (Christensson et al. 1990). Das PSA-Molekül ist ebenfalls an den Inhibitor **α<sub>1</sub>-Antitrypsin** gebunden, der nur in Seren von Prostatakarzinompatienten mit stark erhöhten Gesamt-PSA-Werten gefunden wird (Stenman et al. 1991). Die vierte und vor allem in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnene PSA-Fraktion ist das **freie ungebundene PSA** (f-PSA), worauf in Abschnitt 2.3.5 näher eingegangen wird. Der Anteil des f-PSA liegt bei ca. 5 bis 40% des immunreaktiven und somit nachweisbaren Gesamt-PSA (t-PSA) im Serum.

Reguliert wird die Produktion des PSA durch die Hormone Testosteron und Dihydrotestosteron, die über Androgenrezeptoren der epithelialen Prostatazellen vermittelt werden (Young et al. 1991). Mangel an Testosteron führt so zur verminderten Produktion von PSA.

### 2.3.3 Wertigkeit des PSA

Das prostataspezifische Antigen ist zweifellos der wichtigste und wertvollste Tumormarker in der Urologie. Seitdem sich die PSA-Bestimmung Ende der 80er Jahre weltweit durchsetzte, trat die Diagnostik des Prostatakarzinoms in eine neue Phase. In unzähligen Studien wurde die Bedeutung des PSA neben der Früherkennung vor allem postoperativ als Parameter zur frühzeitigen Entdeckung eines Tumorrezidives nachgewiesen. So konnten Lange et al. (1989) zeigen, daß nur 9% der Patienten nach radikaler Prostatektomie mit einem PSA kleiner 0,4 ng/ml ein Karzinomrezidiv innerhalb von 2 Jahren entwickelten, während nahezu alle Patienten mit einem postoperativem PSA-Wert größer 0,4 ng/ml ein Rezidiv hatten. Auch in der Verlaufsbeobachtung nach Strahlentherapie lassen sich Rezidive früher erkennen, wobei der PSA-Abfall aufgrund der verminderten Radikalität im Vergleich zur Operation nicht so imposant ist (Bauer 1992).

Mit Hilfe des PSA lassen sich auch Aussagen zum Tumorstadium ableiten, wie in Tabelle 4 ersichtlich:

Tabelle 4 Vorhersage des Tumorstadiums beim Prostatakarzinom mit Hilfe des PSA (Stamey et al. 1989, Semjonow und Hertle 1995)

PSA-Bereich (ng/ml)	Status der Karzinomerkrankung
< 20	<b>Skelettbeteiligung äußerst gering</b>
10-15	steiler Anstieg an Samenblaseninvasion und Lymphknotenmetastasen
> 20	17% Knochenmetastasen
> 50	66% Lymphknotenmetastasen 78% Kapselpenetration 90% Samenblaseninvasion

Ein weiterer Vorteil des PSA besteht darin, daß der Serumspiegel keinem zirkadianen Rhythmus unterliegt. Nach Dejter et al. (1988) ergab sich unabhängig von der Prostataerkrankung nur eine Abweichung von ca. 8% vom Mittelwert bei Messungen um 8 Uhr morgens und abends. Dem Blutentnahmezeitpunkt braucht somit keine Aufmerksamkeit geschenkt zu werden.

Die Bedeutung des PSA in der Früherkennung des Prostatakarzinoms wurde ebenfalls durch unzählige Studien belegt. So konnten in einer prospektiven multizentrischen Früherkennungsstudie (Deutschland) 47 von 61 Patienten mit T<sub>2</sub>-Tumoren allein durch einen pathologischen PSA-Wert (4-10 ng/ml) bei normalem rektalem Tastbefund

entdeckt werden (Luboldt et al. 1999). Hierauf wird in Abschnitt 5.1.4 noch einmal näher eingegangen werden.

Trotz der genannten Vorteile haften dem PSA auch Mängel an, die den Einsatz als Tumormarker einschränken. So kann vor allem die Prostatitis massive Erhöhungen des Serum-PSA-Spiegels herbeiführen (Tchetgen und Oesterling 1997). Auch nach Manipulationen an der Prostata wie DRU und TRUS oder nach Stanzbiopsie lassen sich oftmals signifikant erhöhte Werte nachweisen (Yuan et al. 1992).

Vor allem aber fehlt dem PSA eine hohe Tumorspezifität, die von einem idealen Tumormarker gefordert wird. Dies zeigt sich in erhöhten PSA-Spiegeln bei benigner Prostatahyperplasie oder unauffälligen PSA-Werten bei klinisch bereits relevanten Karzinomen und stellt somit ein großes diagnostisches Dilemma dar. Nach Recker (1996) haben 30 bis 50% der organbegrenzten Karzinome PSA-Werte im Bereich von 4 bis 10 ng/ml oder sind sogar normal ( $< 4$  ng/ml), 45% aller Patienten mit BPH weisen ebenfalls Werte zwischen 4 und 10 ng/ml auf. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Nishiya et al. (1994), wie in Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5 Häufigkeitsverteilung des Prostatakarzinoms in PSA-Bereichen (nach Nishiya et al. 1994)

<b>PSA-Bereich (ng/ml)</b>	<b>Häufigkeit des Prostatakarzinoms (%)</b>
$< 4,0$	16
4,0 - 10,0	40
$> 10,0$	44

### 2.3.4 Altersabhängigkeit des PSA

Der PSA-Wert im Serum steigt mit zunehmendem Alter auch ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms an. Dies findet maßgeblich seine Ursache in der Zunahme des Prostatagewebes, im engeren Sinne des gutartig veränderten Gewebes (BPH). So konnte anhand von über 4800 Patienten ein mittlerer PSA-Wert von  $1,28 \pm 1,30$  ng/ml bei Männern im Alter von 53-59 Jahren im Vergleich zu einem Mittelwert von  $2,50 \pm 2,43$  ng/ml in der Altersgruppe von 70-79 Jahren beobachtet werden (Uygur et al. 1997).

Auf dieser Grundlage wurde durch altersspezifische PSA-Referenzbereiche versucht, die Sensitivität in der Karzinomdiagnostik für jüngere Patienten und die Spezifität in der älteren Patientengruppe zu erhöhen. In Tabelle 6 sind die von Oesterling et al. (1993) anhand von 471 Patienten ermittelten Referenzwerte dargestellt.

Tabelle 6 Altersbezogene Referenzwerte für PSA (nach Oesterling et al. 1993)

Alter (Jahre)	PSA-Referenzbereich (ng/ml)
40-49	0 - 2,5
50-59	0 - 3,5
60-69	0 - 4,5
70-79	0 - 6,5

In mehreren Studien konnte jedoch auch belegt werden, daß durch die Anwendung altersspezifischer Referenzwerte neben der Erhöhung der Karzinomfindungsrate bei jüngeren Männern (Sensitivitätserhöhung) ebenfalls viele Karzinome bei älteren Männern unentdeckt bleiben. Ebenso müssen bei einer Biopsieeinsparung bei älteren Männern mehr Biopsien bei jungen Männern zur Diagnosestellung eines Karzinoms durchgeführt werden (Spezifitätsverlust) (Pannek und Brands 2000). Insgesamt wird derzeit von der Verwendung altersspezifischer Referenzwerte abgeraten, so daß der bisher anerkannte Cutoff von 4,0 ng/ml (alle Altersgruppen) nach wie vor seine Berechtigung hat (Luboldt und Rübben 2000). Hingegen wird die alleinige Verschiebung des Cutoff auf 2,5 bis 3 ng/ml vor allem bei jüngeren Männern (ab 40. Lebensjahr) zunehmend für sinnvoll erachtet, weil dadurch mehr organbegrenzte Karzinome diagnostiziert werden können (siehe Abschnitt 5.1.3).

### 2.3.5 Verbesserung der PSA-Aussagekraft

Um das diagnostische Defizit des PSA hinsichtlich der Differenzierung zwischen BPH und Karzinom vor allem im PSA-Graubereich von 4 bis 10 ng/ml zu erhöhen, wurden in den letzten Jahren neben den altersspezifischen Referenzwerten verschiedene Konzepte zur Verbesserung der PSA-Spezifität entwickelt.

Der **PSA-Dichte (PSA-Density)** liegt die Tatsache zu Grunde, daß Prostatakarzinomgewebe ca. 10 mal mehr PSA sezerniert als benignes Gewebe (Benson et al. 1992). Sie wird bestimmt durch den Quotienten aus PSA und dem Prostatavolumen. Seaman et al. (1993) konnten bei Patienten mit einem PSA zwischen 4,1 und 10 ng/ml einen Quotienten von 0,285 im Falle eines Karzinoms und 0,181 ohne Karzinomnachweis ermitteln. Zum einen sind diese Ergebnisse nicht unwidersprochen geblieben (Catalona et al. 1994), und zum anderen bringt die sonographische Volumenbestimmung sehr große individuelle Meßunterschiede mit sich. Somit wird die PSA-Dichte nicht für die Indikationsstellung zur Biopsie empfohlen (Luboldt und Rübgen 2000).

Die **PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity)** beruht auf der Annahme, daß beim Prostatakarzinom mehr PSA pro Volumen in einer bestimmten Zeit sezerniert wird als bei der BPH. Carter et al. (1992) konnten erstmals zeigen, daß ein PSA-Anstieg von mindestens 0,75 ng/ml pro Jahr ein Prostatakarzinom ca. 9 Jahre vor der klinischen Diagnose voraussagen kann bei einer Spezifität von 90%. Dieser vielversprechende Parameter wird jedoch durch die starken Inter- und Intraassay-schwankungen und mögliche nicht karzinombedingte PSA-Erhöhungen stark eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.2). Insgesamt kann die retrospektive Beurteilung eines PSA-Verlaufes meist nur eine Hilfe im Patientengespräch geben und erst eine über 3 Jahre mit dem gleichen Testsystem bestimmte PSA-Anstiegsgeschwindigkeit beweisend für das Vorliegen eines Karzinoms sein (Semjonow 1998, Luboldt und Rübgen 2000). Die nach einer speziellen Formel berechnete **PSA-Verdoppelungszeit (PSADT)** hat den theoretischen Vorteil, daß sie vom PSA-Ausgangswert unabhängig ist (Schmid et al. 1999b).

Der wichtigste und auch in der Praxis häufig verwendete Parameter ist derzeit zweifelsohne der **Quotient aus freiem und gebundenem PSA (f-PSA/t-PSA-Ratio)**. So fanden beispielsweise Lilja et al. (1991) einen Anteil von durchschnittlich 18% an ungebundenem PSA im Falle eines Karzinoms und 28% beim Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie. Die Grenzwerte variieren insgesamt zwischen 10 und 25%, wobei bei einem Cutoff von 15 bis zu 30% der Stanzbiopsien vermieden werden können. Im Gegenzug werden dadurch aber

auch 15 bis 20% der Karzinome ohne auffälligen Tastbefund im Bereich von 4 bis 10 ng/ml übersehen (Luboldt und Rübber 2000). Auch der Quotient aus dem an  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin gebundenen PSA bzw. dem komplexierten PSA und dem Gesamt-PSA (t-PSA) war und ist Gegenstand vieler Untersuchungen, wobei ein diagnostischer Vorteil im Vergleich zur f-PSA/t-PSA-Ratio bisher nicht gefunden werden konnte (Lein et al. 2000).

Abschließend bleibt festzuhalten, daß keines der beschriebenen Verfahren mit Sicherheit zwischen benigner Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom zu differenzieren vermag und nur eine Entscheidungshilfe bei der Indikationsstellung zur Biopsie sein kann (Luboldt und Rübber 2000).

### 2.3.6 Neue Tumormarker

Große Hoffnungen werden in jüngster Zeit in das **humanglanduläre Kallikrein 2 (hk<sub>2</sub>)** zur Verbesserung der Früherkennung gesetzt. Es besitzt in ca. 80% eine strukturelle Übereinstimmung mit dem PSA. Recker et al. (1998) zeigten durch den Quotienten aus hk<sub>2</sub> und f-PSA eine deutliche Verbesserung in der Differenzierung zwischen BPH und Karzinom im Vergleich zum f-PSA/t-PSA-Quotienten (Spezifität 94,4%). Vor einer klinischen Einführung bedarf es jedoch noch weiterer Evaluierungen an größeren Patientenkollektiven, wobei insbesondere die analytische Bestimmung des hk<sub>2</sub> noch Probleme mit sich bringt und zur Zeit kein kommerzieller Assay verfügbar ist (Lein et al. 2000).

Der Nachweis von im Blut zirkulierenden PSA-produzierenden Zellen bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ist ein weiterer Ansatzpunkt und beruht auf der Transkription PSA-spezifischer mRNA in cDNA unter Zuhilfenahme der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (**PSA-RT-PCR-Test**). So zeigte sich bei Patienten mit klinisch nicht metastasiertem Befund in bis zu 38,5% der Fälle ein frühzeitiger Nachweis hämatogener Metastasen; bei bekannten Metastasen lag diese Rate bei 50 bis 80%. Die Sensitivität dieses Verfahrens wird mit 60%, die Spezifität mit 86% angegeben und könnte somit einen Beitrag für ein exakteres präoperatives Staging sein (Katz et al. 1994).

## 2.4 Möglichkeiten der PSA-Bestimmung

### 2.4.1 Immunochemische Meßprinzipien und Naßchemie

Das gemeinsame Funktionsprinzip immunologischer PSA-Nachweisverfahren beruht auf der antigenen Eigenschaft des PSA, wobei das Antigen (Ag) eine reversible Bindung mit einem Antikörper (Ak) zum Ag-Ak-Komplex eingeht. Dabei wird ein Reaktionspartner (Ligand) mit einer Markierung (Label) versehen, so daß seine in Bindung vorliegende Menge bestimmt werden kann.

In der Naßchemie existieren, abhängig von der Art der Markierung, Fluoreszenz-, Lumineszenz-, Radio- und Enzymimmunoassays. Bei den zuerst entwickelten **Radioimmunoassays** wird durch Messung radioaktiver Strahlung die Konzentration der markierten Fraktion bestimmt. Der Vorteil dieser Methode liegt in ihrer hohen Empfindlichkeit und Präzision, jedoch bereitet die Arbeit mit radioaktivem Material im Laborroutinebetrieb erhebliche Probleme (Thomas 1998). Mittlerweile haben sich zur routinemäßigen PSA-Bestimmung vor allem **Enzymimmunoassays (EIA)** durchgesetzt. Hier dienen trotz großer Variation dieser Technik immer Enzyme als Markierungsreagenzien. Diese katalysieren beispielsweise eine Reaktion, die die Lichtabsorptionseigenschaften einer Lösung verändert und durch photometrische Bestimmung wird die Konzentration des PSA in der Probe gemessen (Thomas 1998). Bei den **Fluoreszenz- und Lumineszenzimmunoassays** werden fluoreszierenden Substanzen nach vorheriger Anregung mit polarisierendem Licht oder selbstleuchtende, als Luciferine bezeichnete Stoffe zur Markierung verwendet (Thomas 1998).

Weiterhin werden die Tests in kompetitive, nicht-kompetitive, homogene und heterogene Systeme unterteilt (Thomas 1998). Bei den **kompetitiven Tests** konkurrieren in der Regel markiertes und freies Antigen um eine begrenzte Anzahl von Antikörperbindungsstellen. Als Meßgröße fungiert dabei das Antigen selber, wobei entweder dessen gebundene oder ungebundene Fraktion gemessen wird. Die Testempfindlichkeit kann mit Hilfe der Antikörperkonzentration variiert werden. Bei den **nicht-kompetitiven** Verfahren fungieren als Meßgröße ausschließlich markierte und im Überschuß vorliegende Antikörper. Das Antigen wird mit Hilfe des Antikörpers an eine feste Phase gebunden und nachgewiesen. Der Vorteil gegenüber den kompetitiven Tests ist die höhere Testempfindlichkeit, die jedoch auch große Mengen an Antikörpern benötigt.

Viele nicht-kompetitive Tests laufen nach dem **Sandwich-Verfahren** ab, wobei hierfür die Antigene mehrere Antikörperbindungsstellen (Epitope) besitzen müssen. Das nachzuweisende Antigen wird zuerst von in Überschuß vorliegenden Festphasen-Antikörpern gebunden. Nach



Zugabe von im Überschuß vorliegenden markierten Antikörpern und entsprechenden Waschschritten zur Entfernung ungebundener Anteile kann die Antigenkonzentration gemessen werden.

Die Einteilung immunologischer Nachweisverfahren in homogene und heterogene Tests richtet sich nach der Verwendung eines Trennschrittes (Thomas 1998). Bei den **heterogenen** Immunoassays ist eine Trennung der gebundenen von der freien Fraktion des markierten Antigens oder Antikörpers erforderlich. Dies geschieht meist auf physikalische Weise durch Bindung eines Reaktionspartners an eine feste Phase. Alle ungebundenen Anteile (Konjugate) werden meist durch Waschen, Zentrifugieren oder Filtrieren entfernt. Der Vorteil liegt hier im gleichzeitigen Wegwaschen von Störgrößen. Im Gegensatz dazu ist bei den **homogenen** Enzymimmunoassays dieser Trennschritt nicht notwendig und sie sind somit verfahrenstechnisch weniger aufwendig als heterogene Tests.

#### **2.4.2 Problematik der Präzisionsunterschiede**

In Deutschland existieren derzeit über 60 verschiedene Verfahren zur naßchemischen PSA-Bestimmung. Grundsätzliches Problem hierbei ist, daß sich die meisten dieser Verfahren am etablierten Referenzbereich (Cutoff) von 4 ng/ml anlehnen, ohne daß dieser für die einzelnen Assays an ausreichend großen Patientenkollektiven individuell bestimmt wurde (Semjonow et al. 1995a). Weiterhin kann der ermittelte PSA-Wert ein und derselben Probe je nach Bestimmungsverfahren erheblich variieren (Semjonow et al. 1995a, Cattini et al. 1994). Neben den unvermeidbaren Abweichungen laborchemischer Meßsysteme (sog. „Ausreißer“) und Chargenschwankungen können die unterschiedliche Affinität der verwendeten Antikörper gegenüber den verschiedenen PSA-Fractionen (f-PSA/t-PSA) oder verschiedenen sensitive Testprinzipien und Kalibrierungsprobleme hierfür verantwortlich sein. Versuche der Angleichung der verschiedenen Bestimmungsverfahren durch Standardsubstanzen zur Kalibrierung oder durch Umrechnungsfaktoren haben bisher nicht den gewünschten Erfolg gebracht, zumal der PSA-anwendende Arzt oftmals nicht über einen Verfahrenswechsel informiert ist (Semjonow et al. 1995a).

Somit ergibt sich die dringende Notwendigkeit der Information des Arztes über das angewendete Verfahren mit dem dazugehörigen Referenzbereich, über die analytische untere Nachweisgrenze sowie über die Affinität des Verfahrens gegenüber freiem und komplexierten PSA (äquimolare Messung). Auch die Information über einen Assaywechsel durch das Labor ist von enormer Bedeutung, da sonst übersehene Prostatakarzinome oder unnötige Biopsien die Folge sein können.

### 2.4.3 Trockenchemische Methoden - Schnelltests

Die Notwendigkeit von Schnelltests, den sogenannten trockenchemischen Nachweisverfahren, zeigte sich schon früh mit der Entwicklung des Lackmuspapier-Teststreifens zur pH-Bestimmung. Der Durchbruch in der Praxis jedoch gelang mit der Entwicklung von Teststreifen für den Glukose-Nachweis im Urin Anfang der 50er Jahre.

Heute hat die Trockenchemie in vielen Labors Einzug gehalten und ist vor allem aus der klinischen Chemie nicht mehr wegzudenken. Vorteile gegenüber der Naßchemie sind die wesentliche Vereinfachung der Analysemethodik und damit ein Material- und Kostenersparnis und der oftmals geringere invasive Aufwand am Patienten. Vor allem aber die Verfügbarkeit schneller orientierender Untersuchungsergebnisse relativiert die geringere Meßpräzision der Schnelltests im Vergleich zur Naßchemie.

In den letzten Jahren wurden zumeist Testsysteme auf immunochromatographischer Basis entwickelt, und sie stellen heute einen großen Anteil an den trockenchemischen Verfahren dar. Ihre gemeinsamen methodischen Merkmale lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Integration von Reagenzien in ein Festphasensystem
- Integration mehrerer Analyseschritte, die zum Teil automatisch ablaufen
- Aktivierung der Analyse durch Zugabe von Flüssigkeit
- einfache Handhabung und schnelle Durchführung
- meist geringere Präzision der Meßergebnisse im Vergleich zur Naßchemie
- geringer Kostenaufwand

Die bereits angesprochene Klassifizierung immunologischer Methoden läßt sich prinzipiell auch auf Teststreifen anwenden, wobei aufgrund ihres Aufbaus noch andere Einteilungen sinnvoll sind (Schneider 1991): Bei den **einschichtigen** Formen sind alle Reagenzien auf einer Reaktionsschicht aufgetragen. Je nach System ist die Reaktionsschicht in mehrere Zonen aufgeteilt, so daß zwischen einer Reaktionszone und einer Kontrollzone unterschieden wird. Die Grundsubstanz (Matrix) der Reaktionsschicht besteht im allgemeinen aus porösen faserigen Materialien wie Zellulose, Nylon, Glasfiber oder Polycarbonat. Bei den einschichtigen Systemen lassen sich weiterhin **vertikale** Varianten unterscheiden, bei denen der gesamte Teststreifen in die Probelösung eingetaucht wird. Bei der **horizontalen** Form hingegen wird die Lösung auf eine bestimmte Sammelstelle aufgetropft. **Mehrschichtige** Schnelltestsysteme haben immer einen horizontalen Aufbau, und die einzelnen Schichten sind übereinander angeordnet. Die oberste Schicht ist meist die Probenaufnahmeschicht und danach folgt eine Filter- oder Trennschicht. In den in unterschiedlicher Zahl vorhandenen

Reagenzschichten sind die jeweiligen Antigene, Antikörper und Markierungssubstanzen aufgetragen. Nach einer zwischengeschalteten Reflexionsschicht folgt die Indikator- oder Meßschicht, auf der die eigentliche enzymatische Reaktion stattfindet. Wie bei den einschichtigen Systemen wird meist eine Trägerschicht aus Plastik verwendet.

Da der größere Anteil an ein- und mehrschichtigen Schnelltestsystemen auf dem heterogenen Prinzip beruht, sind somit **Trennschritte** notwendig. Die einfachste Möglichkeit hierbei ist das **Abwaschen** der ungebundenen Fraktion von der Festphase. Bei den etwas komplexeren Systemen erfolgt die Trennung durch **Diffusion** oder Filtration mit Hilfe einer Waschlösung, und ein etwas neueres Trennverfahren stellt die **Kapillarmigration** unter Ausnutzung von Kapillarmigrationskräften dar. Nach dem Auftragen der Testlösung wandern die Antigene über den Testträger und werden von den immobilisierten Antikörpern in verschiedenen Zonen gebunden; ungebundene Teilchen werden durch die Kapillarmigration aus diesen Zonen heraustransportiert (Schneider 1991).

Beim **immuno-chromatographischen** Prinzip erfolgt die Quantifizierung der Antigenkonzentration nicht primär durch die Intensität der Farbreaktion, sondern durch die Position des Konjugates auf dem Teststreifen. Diese "Laufhöhe" ist proportional zur Antigenkonzentration, und hierbei spielen neben den chromatographischen Eigenschaften der Ag-Ak-Komplexe auch Kapillarmigrationskräfte eine Rolle (Schneider 1991).

Wie schon angedeutet, gibt bei vielen Teststreifensystemen die Intensität der Farbreaktion Aufschluß über die zu messende Antigenkonzentration. Bei solchen als **semiquantitativ** bezeichneten Tests helfen oftmals Farbvergleichsskalen zur Beurteilung und Quantifizierung des Farbsignals. Um den subjektiven Faktor in der Bewertung der Farbreaktion auszuschalten, können auch optische Lesegeräte eingesetzt werden.

Manche Schnellteste, so wie beispielsweise der in der vorliegenden Arbeit untersuchte, haben nur eine qualitative Aussage zum Ziel. Ab einer bestimmten Antigenkonzentration (Cutoff) kommt es zur Ausbildung eines Farbsignals und die Intensität der Farbreaktion ist dabei oftmals auch abhängig von der Antigenkonzentration, was vor allem die Aussage im Cutoff-nahen Bereich erschwert.

### 3 Material und Methode

#### 3.1 Testaufbau und Funktionsprinzip

Das Meßprinzip des untersuchten Schnelltests zum Nachweis von prostataspezifischen Antigen in Serum, Voll- und Kapillarblut beruht auf der Festphasen-Immuno-chromatographie. Es handelt sich dabei um ein einschichtiges, nicht-kompetitives heterogenes Testsystem. Auf einem Plastikträger ist die aus einer porösen Nylonmembran bestehende Reaktionsschicht aufgebracht, auf der folgende Antikörper in verschiedenen Zonen aufgetragen sind:

- monoklonale Anti-human-PSA-Antikörper (Maus), markiert mit kolloidalen Goldpartikeln (Antikörper-Gold-Konjugat)
- polyklonale Anti-human-PSA-Antikörper (Ziege)
- polyklonale Anti-Maus-IgG-Antikörper (Ziege)

Zur Aufnahme der Testlösung dient am Anfang des Teststreifens ein aus Zellulosepapier bestehender Absorbens-Bereich. Dieser fungiert als Flüssigkeitsreservoir und ist ebenfalls am Ende zum Auffangen von überschüssiger Testlösung vorhanden (Abbildung 4, Anhang 2).

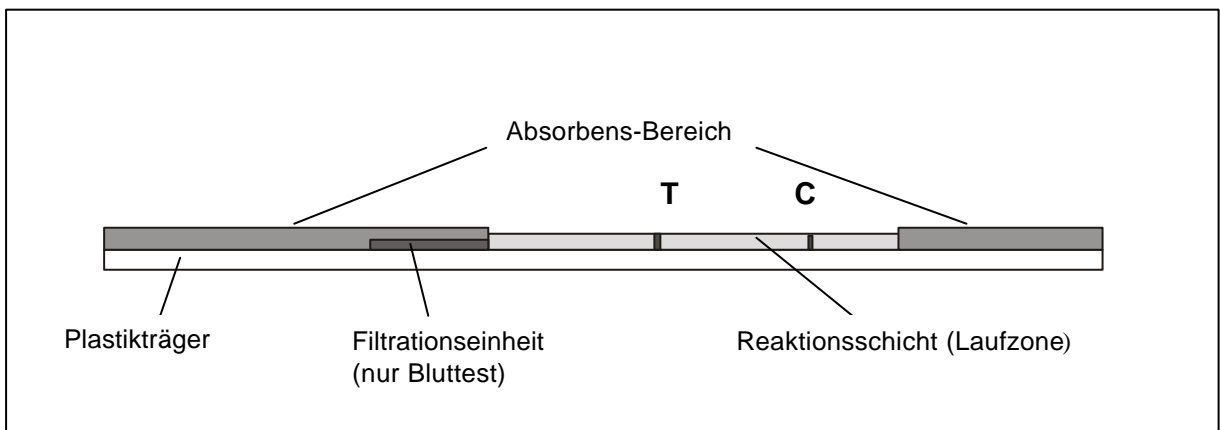


Abbildung 4 Schematischer Aufbau des Schnelltests für Serum und Blut (Längsschnitt)

Prinzipiell unterscheiden sich die beiden Testsysteme für die Bestimmung des PSA aus Serum oder Blut nicht, einige Unterschiede sind jedoch zu nennen: Der Schnelltest für Voll- und Kapillarblut benötigt zusätzlich eine Verdünnungslösung (Diluent), um einen optimalen Lauf der Probe über die Reaktionsschicht zu ermöglichen (Transportmittel). Die Zusammensetzung des Diluents konnte den Angaben der Herstellerfirma nicht entnommen werden, wahrscheinlich handelt es sich um eine Pufferlösung. Weiterhin wurde das

Bluttestsystem mit einer Filtrationseinheit zum Zurückhalten der Erythrozyten bzw. anderer korpuskulärer Blutbestandteile versehen. Über deren Aufbau und Funktionsprinzip gab es von seiten des Herstellers aus Patentschutzgründen ebenfalls keine näheren Angaben.

Die äußere Form beider Testvarianten weist auch Unterschiede auf. Während der Schnelltest für Serum ein typischer Streifen zum Eintauchen ist, besitzt der Blutteststreifen eine Plastikhülle. Diese unterteilt den Testträger in ein Applikationsfeld zum Auftropfen des Blutes und des Diluents und in ein Lauffeld, in dem die Test- und Kontrollreaktion erscheint (Abbildung 5, Anhang 3).

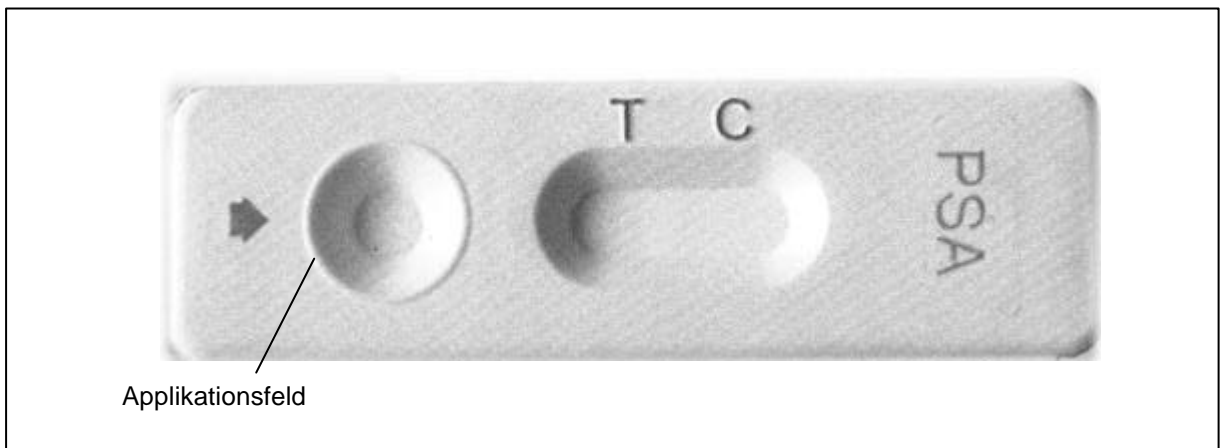


Abbildung 5 Aufbau des Schnelltests für Voll- und Kapillarblut (Aufsicht, 2-fache Vergrößerung) (aus Werbeprospekt PSA-Schnelltest, CARDIMAC GmbH)

Nach Inkubation des Testsystems bindet sich das nachzuweisende humane PSA an die im Überschuß vorliegenden monoklonalen Antikörper-Gold-Konjugate, welche am Anfang der Laufzone in einer mobilen Phase aufgebracht sind. Die gebildeten Ag-Ak-Komplexe gelangen aufgrund von Kapillarmigrationskräften in die Reaktionszone (T). Hier werden sie durch die in einer festen Phase aufgebrachten polyklonalen PSA-Antikörper unter Bildung eines Ak-Ag-Ak-Komplexes abgefangen. Bei einer PSA-Konzentration von 4 ng/ml (Cutoff) kommt es dann zur typischen Pinkfärbung durch die Gold-Kolloide, wobei die Farbintensität von der Höhe der PSA-Konzentration der Probe abhängt. Die Pinkfärbung der Goldpartikel wird durch die Partikelgröße der Ak-Ag-Ak-Komplexe induziert; ein genauer Funktionsmechanismus konnte aus den Herstellerangaben bzw. aus der einschlägigen Literatur nicht entnommen werden. Wenn kein PSA in der Testlösung vorliegt oder die Konzentration kleiner 4 ng/ml ist, bleibt die Farbreaktion aus. Ungebundenes Ak-Gold-Konjugat wandert weiter in die Kontrollzone (C), wobei es durch Bindung an die polyklonalen Anti-IgG-Antikörper (Ak-Ak-Ag-Komplex) ebenfalls zur Pinkfärbung kommt. Diese zeigt die Funktionstüchtigkeit des Testsystems an, und bei Ausbleiben der Kontrollbande ist der Test

ungültig. Die Ursache hierfür kann in der ungenügenden Menge an Testlösung oder in der Funktionsunfähigkeit der Reagenzien liegen.

Die Inkubationszeit, d.h. die Zeit vom Inkubieren des Testsystems bis zum Ablesen der Farbreaktion, beträgt nach Angaben des Herstellers für alle drei Testvarianten 10-15 Minuten. Die Farbreaktion in der Kontrollzone erfolgt, vorausgesetzt der Test ist funktionstüchtig, bereits nach ca. 2-3 Minuten. Dies erklärt sich in der schnelleren chromatographischen Laufgeschwindigkeit der von der Teilchengröße her kleineren ungebundenen Ak-Gold-Konjugate im Vergleich zu den PSA-gebundenen Konjugaten.

### 3.2 Gütekriterien zur Testbeurteilung

Vor der klinischen Anwendung von Labortests muß ihre Qualität in der Bestimmung bestimmter Substanzen nachgewiesen werden. Grundlegendes Problem in Deutschland besteht momentan darin, daß es für Schnelltests noch keine verbindlichen Qualitätskriterien, wie sie für naßchemische Tests üblich sind, gibt. Guggenmoos-Holzmann und Wernecke (1995) beschrieben folgende allgemeine Kriterien zur Gütebewertung einer diagnostischen Prozedur oder eines diagnostischen Tests:

1. **Validität** oder Richtigkeit als Ausmaß der Übereinstimmung der Testergebnisse mit dem tatsächlich gegebenen Sachverhalt
2. **Reliabilität** oder Reproduzierbarkeit als Ausmaß der Übereinstimmung von Testresultaten bei einer Wiederholung des Verfahrens durch den gleichen oder einen anderen Untersucher
3. **Relevanz** als Einfluß eines diagnostischen Verfahrens auf Entscheidungen über eine weitergehende Diagnostik oder auf die Wahl der Therapie
4. **Effizienz** als Kosten-Nutzen-Effekt, den das diagnostische Verfahren im Gesamtprozeß der Krankenversorgung zeigt
5. **Handling** alles spezielles Gütekriterium für eine Schnelltestbeurteilung

Auf die Relevanz des prostataspezifischen Antigens in der Diagnostik wurde bereits in Abschnitt 2.3.3 eingegangen, und die Betrachtung der Effizienz und des Handlings des Schnelltests soll Bestandteil der Diskussion sein.

### 3.2.1 Validität

Als Maßzahlen für die Validität der zu untersuchenden Schnellteste wurden die Parameter Sensitivität und Spezifität verwendet. Nach Abel (1993) läßt sich dabei zwischen einer diagnostischen und einer analytischen Sensitivität bzw. Spezifität unterscheiden. Die **diagnostische Sensitivität** ist die Fähigkeit eines Testes, bei vorliegender Krankheit ein positives Testergebnis und die **diagnostische Spezifität** die Fähigkeit, bei Nichtvorliegen der Krankheit ein negatives Ergebnis zu liefern. Unter der **analytischen Sensitivität** einer Methode hingegen versteht man ihre Fähigkeit, kleinste Mengen der fraglichen Substanz (unter Angabe der Nachweisgrenze) zu entdecken, um somit gerade noch sicher von einer "leeren" Probe unterscheiden zu können. Die **analytische Spezifität** einer Methode bezeichnet demzufolge ihr Vermögen, nur die Komponente zu messen, für deren Bestimmung sie eingesetzt wird.

Da es bei der Validierung des zu untersuchenden Schnelltests um den Vergleich eines qualitativen Testergebnisses (positiv oder negativ) mit dem naßchemisch bestimmten PSA-Wert ging, ist hier von einer **relativen Sensitivität und Spezifität**, im folgenden der Einfachheit halber als Sensitivität und Spezifität bezeichnet, auszugehen. Für den speziellen Fall ließen sich diese Validitätsmaße wie in Tabelle 8 (Abschnitt 3.5.1) berechnen.

Als naßchemische Bestimmungsmethode, die hierbei als Goldstandard fungiert, wurde der Mikropartikel-Enzymimmunoassay AxSYM<sup>®</sup> Gesamt-PSA der Fa. Abbott verwendet. Dies ist ein weltweit verbreiteter Test mit hoher analytischer Präzision und wird seit Jahren von der Food and Drug Administration (FDA) der USA anerkannt (Lein et al. 1996). Der labor-spezifische Variationskoeffizient liegt im Mittel über alle Konzentrationsbereiche bei 6,61% (lt. Qualitätskontrolle Labor Südharz-Krankenhaus) und der testspezifisch ermittelte Cutoff bei 4 ng/ml. Um nicht nur Aussagen über die Sensitivität und Spezifität in Bezug zum Cutoff machen zu können, wurden die Proben entsprechend ihres naßchemischen Wertes in einzelne PSA-Bereiche unterteilt. So konnten Bereiche mit besonders großem Verlust an Sensitivität oder Spezifität identifiziert werden. Da die Farbreaktion des Schnelltests und damit auch seine Sensitivität und Spezifität von der Inkubationszeit abhängig ist, wurde das Testergebnis jeweils nach 5, 10 (bzw. 12), 15 und 20 Minuten abgelesen. Somit war ebenfalls eine Bestimmung der optimalen Inkubationszeit und ein Vergleich mit den Angaben des Herstellers möglich.

### 3.2.2 Reliabilität

Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse ist durch verschiedene Maßzahlen definiert. Bei naßchemischen Bestimmungsverfahren beschreibt in der Regel die **Intraassaystabilität** die Reproduzierbarkeit bei unmittelbar nacheinander durchgeführten Messungen (in Serie) mit ein und derselben Probe. Die Ermittlung der **Interassaystabilität** erfolgt nach dem gleichen Prinzip, jedoch mit an aufeinanderfolgenden Tagen (von Tag zu Tag) durchgeführten Wiederholungsmessungen. Hierbei ist vor allem eine Aussage über die Stabilität des Meßvorgangs in Abhängigkeit von Kalibrationsunterschieden des Meßgerätes möglich.

Da das Testergebnis bei visuell auszuwertenden Schnelltesten nicht unwesentlich vom Untersucher (Observer) abhängt, läßt sich ebenfalls noch eine Intra- und Interobserverstabilität unterscheiden. Die Assay- sowie auch die Observerstabilität können somit bei der Bewertung der Reliabilität der Schnelltestuntersuchungen gleichzeitig eine Rolle spielen und eine Trennung beider ist nicht immer möglich. So sprachen Madersbacher et al. (1996) bei der Testung von 3 PSA-Proben ausgewählter Konzentrationsbereiche in Serie (10 Wiederholungsbestimmungen) durch nur einen Untersucher von einer Intraassaystabilität. Lein et al. (1996) hingegen bezeichneten die vom Prinzip her gleiche Untersuchung als Intraobserverstabilität, da sie wohl mehr Wert auf die Abhängigkeit der Wiederholungsbestimmungen vom Untersucher als vom Testsystem selber legten. Zur Ermittlung der Interobserverstabilität untersuchten sie 161 Serumproben mit zwei unabhängigen Untersuchern und mit ein und demselben Teststreifen, und hierbei scheint der Begriff "Interobserver" der Abhängigkeit der Ergebnisse allein von verschiedenen Untersuchern zu entsprechen. Aufgrund dieser uneinheitlichen Literaturangaben sowie fehlender definierter Gütekriterien wurden die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Reliabilitätsmaßzahlen wie folgt definiert:

Als **Intraassaystabilität** wurde das Maß der Übereinstimmung bei 10 direkt nacheinander durchgeführten Wiederholungsbestimmungen (in Serie) der gleichen Probe und durch einen Untersucher bezeichnet. Dabei kamen Proben in 3 ausgewählten repräsentativen PSA-Konzentrationen (<4, Cutoff-nah, >4 ng/ml) zum Einsatz.

Die **Interassaystabilität** wurde als Maß der Übereinstimmung der Testergebnisse bei 10 Wiederholungsbestimmungen der gleichen Probe an verschiedenen Tagen innerhalb eines Monats und durch einen Untersucher definiert und ebenfalls mittels 3 Proben in repräsentativen PSA-Konzentrationen ermittelt. Da natürlich Kalibrationsunterschiede zwischen Teststreifen gleicher Charge an verschiedenen Tagen sehr unwahrscheinlich sind, liegt der Wert dieser Aussage vielmehr in der Beurteilung der Farbreaktion, ohne, wie bei der



Untersuchung der Intraassaystabilität gegeben, eine gewisse Information der Farbintensität aus der vorangegangenen und zeitlich getrennten Testuntersuchung zu übernehmen. Eine Aussage über die Lagerungsstabilität des Teststreifens über 4 Wochen bei einer Lagerungsstabilität lt. Hersteller von ca. 1 Jahr ist dabei wohl von geringem Wert.

Die **Interobserverstabilität** wurde als Maß der Übereinstimmung bei Doppelbestimmung der gleichen Probe und mit dem gleichen Teststreifen durch 2 Untersucher definiert. Ihre Aussagekraft liegt dabei zweifellos in der bereits erwähnten subjektiven Abhängigkeit der Bewertung der Farbreaktion vom Untersucher.

Es ist anzumerken, daß die Teststreifen für die Wiederholungsbestimmungen aus der gleichen Testcharge (Ch-Bez. 24067 B) stammten. Unterschiedliche Meßergebnisse durch unterschiedliche Testchargen stellen in der analytischen Chemie ein großes Problem dar und führen oftmals zu abweichenden Meßergebnissen. Zur dieser "**Chargenstabilität**", oftmals auch als Interassaystabilität (between run precision) bezeichnet, gab es bereits Angaben von seiten des Herstellers. Sie wurde deshalb, und auch aufgrund nicht vorliegender verschiedener Test-Chargen, nicht mit in die Untersuchungen aufgenommen.

### 3.3 Probenmaterial und Testdurchführung

#### 3.3.1 Allgemeines

Die Testuntersuchungen wurden im Zeitraum von April 1997 bis Januar 1999 durchgeführt. Das gesamte Patientengut bzw. Probenmaterial stammte aus einer urologischen Praxis in Nordhausen. Der zu untersuchende Schnelltest (PSA-Check 1<sup>®</sup>) wurde von der Firma Vedalab (Alecon, Frankreich) entwickelt und wird durch die CARDIMAC GmbH (Lüdersdorf, BRD) bzw. die Hoyer-Madaus GmbH & Co.KG (Monheim, BRD) vertrieben. Die naßchemischen PSA-Werte wurden mit Hilfe des bereits erwähnten PSA-Enzymimmunoassays (PSA-EIA) im Zentrallabor des Südharz-Krankenhauses Nordhausen im Routinebetrieb bestimmt. Es ist anzumerken, daß nur Probenmaterial von Patienten zum Einsatz kam, die sich aus rein urologischer Indikation einer PSA-Bestimmung unterzogen. Die Auswahl der Patienten erfolgte teils willkürlich, teils aber auch in Kenntnis des PSA-Vorwertes, und in einigen Fällen wurden auch untersuchte Proben nicht mit in die Auswertung einbezogen (PSA-Bereich 0-2 ng/ml). So konnten bestimmte PSA-Bereiche gezielt untersucht und eine Gleichverteilung in den PSA-Bereichen gewährleistet werden. Der Untersucher selber hatte zum Zeitpunkt der Testdurchführung keine Kenntnis vom naßchemischen PSA-Wert bzw. Vorwert der Probe. Diese Untersuchungen sowie die Durchführung der Jenaer Anwenderstudie wurden von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigt.

Für die Testdurchführung wurden folgende empfohlene Untersuchungsbedingungen eingehalten (nach Berg et al. 1989):

- geeignete Raumhelligkeit für Laborarbeiten (Lichtintensität ca. 500 lx)
- Raumtemperatur von 20-25 °C
- neutrale Farbe der Arbeitsfläche (helles Grau oder beige)
- Lagerung der Testsysteme nach Herstellerangaben (4-30 °C)
- der/die Untersucher hatte(n) bereits Erfahrung und die gleiche Qualifikation bei der Durchführung des Tests und in der Beurteilung der Farbreaktion

#### 3.3.2 Vorversuche

Die Vorversuche dienten im wesentlichen dazu, sich mit dem Handling und der Beurteilung der Farbreaktion der drei Testvarianten vertraut zu machen. Hierunter fiel auch die Mitarbeit an der erstmaligen Evaluierung des Tests mit Serum (167 Proben) im Forschungslabor der Urologischen Klinik der Universität Jena (Berg et al. 1997).

### 3.3.3 Test für Serum

Zur Bestimmung der **Sensitivität und Spezifität** des Schnelltests für Serum wurden insgesamt 190 Serumproben verwendet, welche aus dem Probenmaterial zur Evaluierung mit Vollblut stammten. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $70,8 \pm 7,8$  Jahre (Abbildung 7) und über die Diagnosenverteilung informiert Abbildung 6. Von 13 Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom befanden sich 2 im Stadium T<sub>2</sub>, 8 im Stadium T<sub>3</sub> und 3 Patienten im Stadium T<sub>4</sub>.

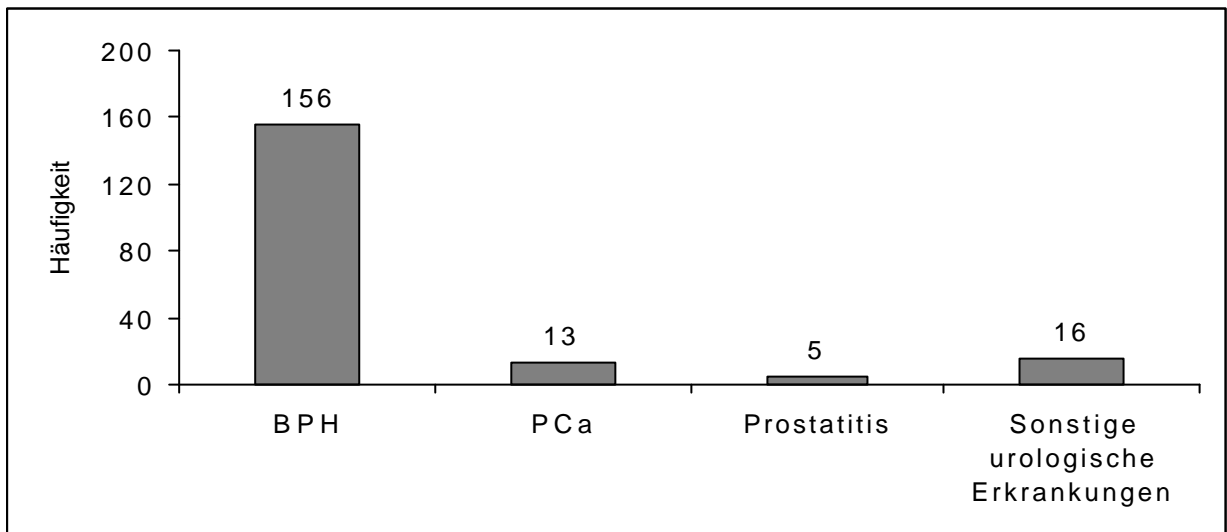


Abbildung 6 Diagnosenverteilung des Probandengutes für Serum- und Vollbluttest (n=190)

Das Serum wurde mit Hilfe von 9 ml Sarstedt Serum-Monovetten<sup>®</sup> aus venösem Blut und Zentrifugation mit 4000 G über 10 min. gewonnen. Nach Abpipettierung von 700 µl Serum in Eppendorfgefäße wurde dieses bei -20°C gelagert, ca. 200 µl Serum wurde für die sofortige naßchemische PSA-Bestimmung benötigt. Es ist davon auszugehen, daß das PSA in gefrorenem Serum lagerungsstabil ist. Hamm et al. (1996) untersuchten dazu anhand von 128 Serumproben (PSA-Werte von 0,1 bis 1120 ng/ml) die Invitro-Stabilität des PSA über 20 bis 42 Monate bei einer Lagerungstemperatur von -20 °C. Hierbei zeigte sich lediglich eine mittlere Abnahme der PSA-Konzentration um 0,6%. Auch die Art der Erkrankung hatte keinen Einfluß auf die Lagerungsstabilität des PSA.

Für die **Testdurchführung** wurden die Serumproben bei Zimmertemperatur aufgetaut und es war darauf zu achten, daß das Serum vorher durch gleichmäßiges Schwenken der Eppendorfgefäße gut durchmischt vorlag. Der Teststreifen (Ch-Bez. 24067 B) wurde für ca. 10 Sekunden in das Serum bis zur aufgedruckten blauen Markierung (Anhang 2a) eingetaucht und die Farbreaktion nach 5, 10, 15 und 20 Minuten abgelesen. Dabei erfolgte eine

Unterscheidung der Farbreaktion in negativ, schwach positiv, positiv und stark positiv (semiquantitativ).

Zur Bestimmung der **Intraassaystabilität** kamen 4 Proben in den PSA-Konzentrationen 2,18; 3,34; 4,39 und 8,97 ng/ml zum Einsatz. Mit Teststreifen gleicher Charge (Ch-Bez. 24067 B) wurden jeweils 10 Wiederholungsmessungen direkt nacheinander durchgeführt.

Für die **Interassaystabilität** galt prinzipiell die gleiche Vorgehensweise, die Testdurchführung erfolgte jedoch an 10 Tagen in 3-tägigem Abstand, und es wurden Serumproben mit PSA-Konzentrationen von 1,49; 3,20; 4,81 und 9,34 ng/ml verwendet. Die Seren wurden so portioniert, daß jede Probe nur einmal aufgetaut werden mußte.

Zur Ermittlung der **Interobserverstabilität** wurden die 190 Serumproben gleichzeitig durch einen zweiten Untersucher und mit ein und demselben Teststreifen (Ch-Bez. 24067 B) befundet. Die Testbeurteilung erfolgte dabei unabhängig voneinander.

### 3.3.4 Test für Vollblut

Zur Evaluierung des Schnelltestes mit Vollblut (venöses Blut) kamen die schon in Abschnitt 3.3.3 erwähnten 190 Proben zum Einsatz. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde mit der zum Test beigelegten Plastikpipette ca. 200 µl Blut aus der Serum-Monovette entnommen, während der Rest zur naßchemischen PSA-Bestimmung zur Verfügung stand. Für den Test (Ch-Bez. 09107) wurden 2 Tropfen Blut (ca. 50 µl) und 5 Tropfen Verdünnungslösung verwendet, die nacheinander auf das Applikationsfeld des Testträgers gegeben wurden (Abbildung 5, Anhang 3). Das Ablesen der Farbreaktion erfolgte wie beim Serumtest nach 5, 10, 15 und 20 Minuten.

Die Ermittlung der **Intraassaystabilität** erfolgte ebenfalls mittels 4 Blutproben (PSA-Konzentrationen 2,77; 3,41; 4,68 und 7,18 ng/ml) und in 10 Wiederholungsbestimmungen (Test-Ch-Bez. 09107). Die Bestimmung der **Interassaystabilität** wurde aufgrund der dazu notwendigen Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit Gerinnungshemmern (EDTA, Heparin oder Zitrat) nicht durchgeführt, da Interaktionen des PSA mit diesen Substanzen nicht ausgeschlossen werden konnten. Es zeigte sich zudem in den Vorversuchen, daß über mehrere Tage gelagertes Vollblut veränderte Farbreaktionseigenschaften mit vor allem ausgeprägter Hintergrundverfärbung (siehe Abschnitt 5.2.6) hervorrief.

Auch die Bestimmung der **Interobserverstabilität** konnte nicht erfolgen, da in der urologischen Praxis kein zweiter Untersucher zur Verfügung stand.

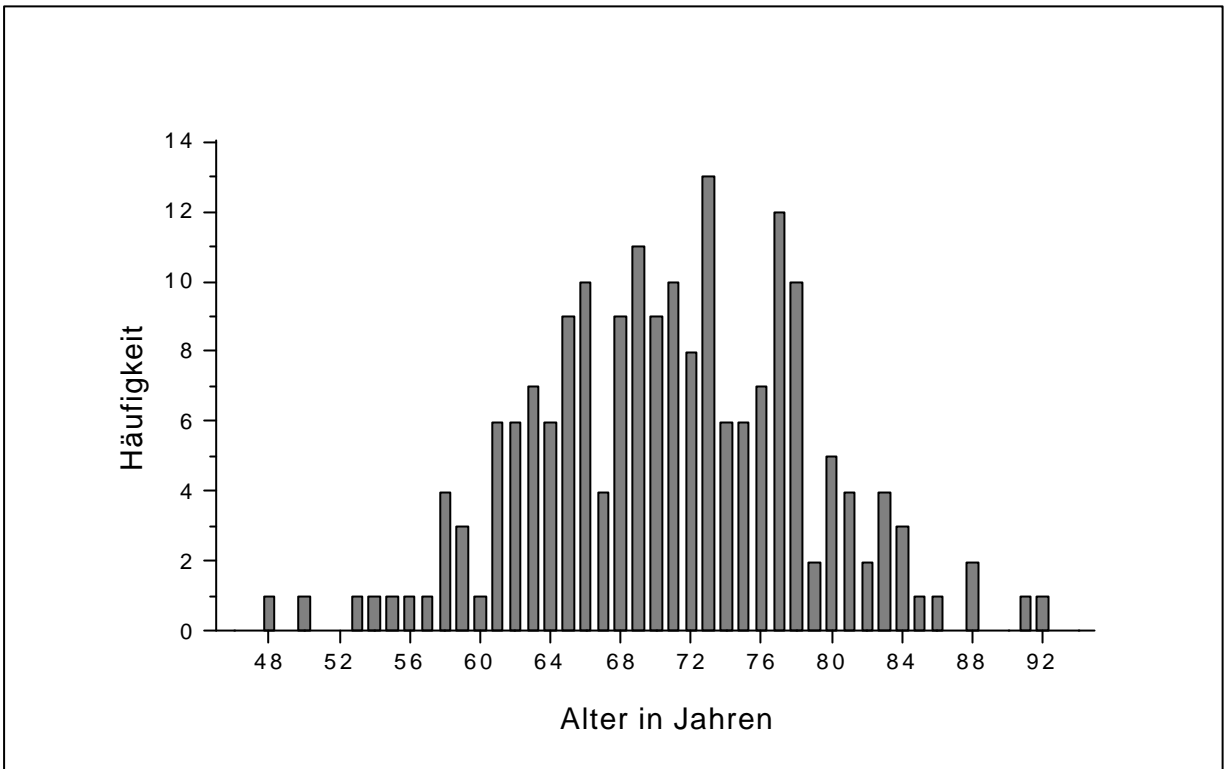


Abbildung 7 Altersverteilung des Probandengutes für Serum- und Vollbluttest (n=190)

### 3.3.5 Test für Kapillarblut

Zur Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmung des Tests mit Kapillarblut kamen 187 Proben zum Einsatz. Über die Diagnoseverteilung dieses Patientengutes gibt Abbildung 8 Auskunft. Von den 23 Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom befanden sich einer im Stadium T<sub>1</sub>, 10 im Stadium T<sub>2</sub>, 8 im Stadium T<sub>3</sub>, 4 im Stadium T<sub>4</sub> und das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $71,0 \pm 8,4$  Jahre (Abbildung 9).

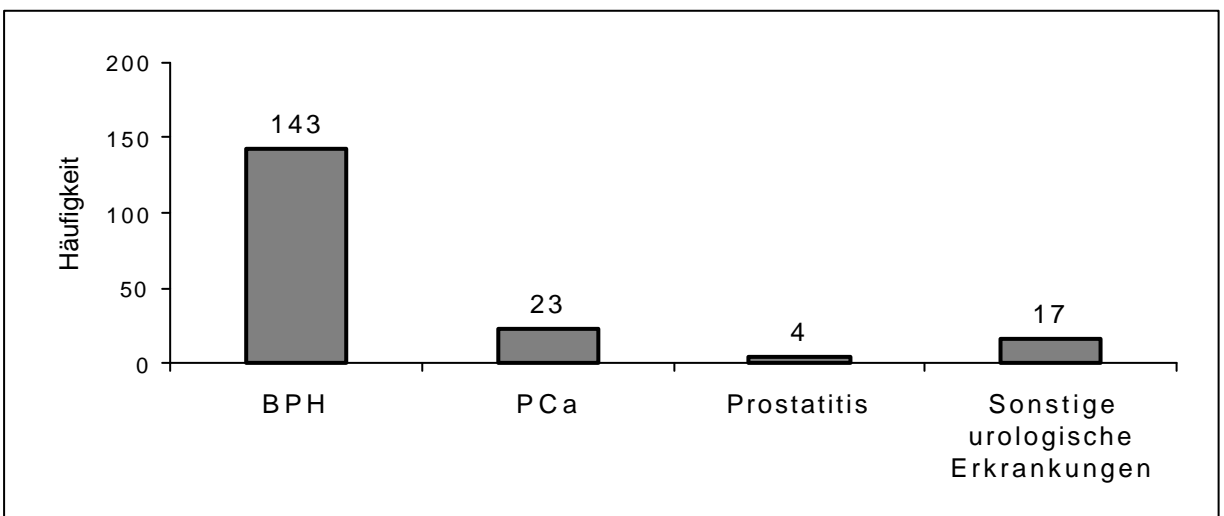


Abbildung 8 Diagnosenverteilung des Probandengutes für Kapillarbluttest (n=187)

Nach Einverständnis des Patienten wurde zur Kapillarblutentnahme die Fingerbeere des Mittelfingers verwendet, das Ohrläppchen erwies sich im Laufe der Evaluierung als unvorteilhaft. Nach Reinigung und Punction mit einer Lanzette wurden 2 Tropfen Kapillarblut mit der Plastikpipette entnommen. Dabei war darauf zu achten, daß die Blutsäule luftblasenfrei angesaugt wurde. Die weitere Testdurchführung (Test-Ch-Bez. 240248A) erfolgte analog zum Test mit Vollblut. Zusätzlich wurde aus den gewonnenen Erfahrungen beim Serum- und Vollbluttest die Farbreaktion in Erwartung eines günstigeren Verhältnisses von Spezifität und Sensitivität auch nach 12 Minuten abgelesen.

Die Bestimmung der Intra- und Interassaystabilität war beim Test mit Kapillarblut nicht möglich, da sich jegliche Gewinnung von mehr als 2 Tropfen Kapillarblut als schwierig erwies und ein erneutes Anstechen dem Patienten nicht zugemutet werden konnte. Auch die Interobserverstabilität konnte nicht ermittelt werden, da wie beim Test mit Vollblut kein zweiter Untersucher zur Verfügung stand.

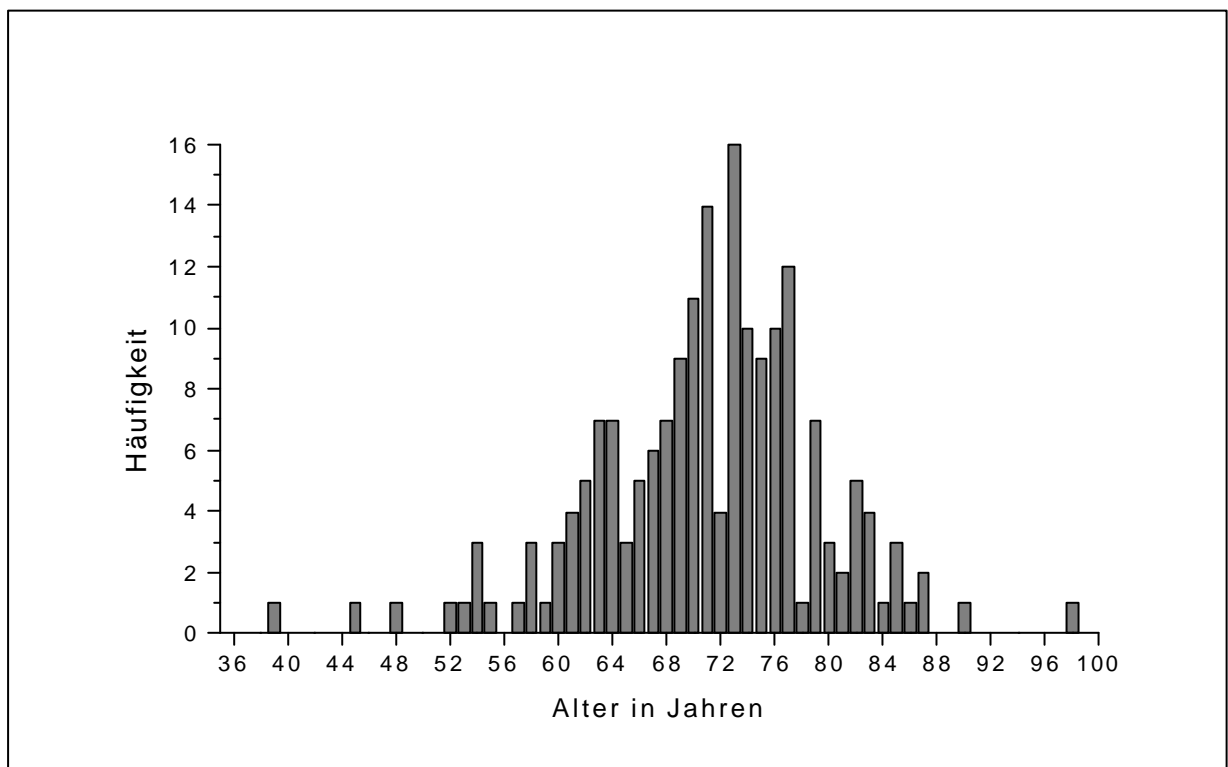


Abbildung 9 Altersverteilung des Probandengutes für Kapillarbluttest (n=187)

### 3.3.6 Weitere Einflußfaktoren

Anhand der Angaben des Herstellers wurde die Störunanfälligkeit des Testergebnisses gegenüber verschiedenen Substanzen aufgezeigt (Abschnitt 3.3.7). Aus klinisch-chemischer Sicht ist auch der Einfluß von **Harnstoff** und **Kreatinin** bedeutungsvoll, so daß dieser Aspekt mit in die Untersuchungen aufgenommen wurde. Da es sich beim Schnelltest um ein immunologisches Nachweisverfahren handelt, können theoretisch auch Autoantikörper des Menschen zu Kreuzreaktionen und damit zu falsch positiven Testbefunden führen (Thomas 1998). So wurde ebenfalls der Einfluß von **antinukleären Antikörpern** (ANA) und **Rheumafaktoren** (RF) auf das Testergebnis untersucht.

Dazu wurden 5 Serumproben mit den oben genannten Parametern im pathologischen Bereich getestet (Ch-Bez. 24067 B). Das Untersuchungsmaterial wurde nicht aus dem Probandengut des Serum- bzw. Kapillarbluttestes rekrutiert, sondern separat aus Blutproben des Zentrallabors des Südharz-Krankenhauses Nordhausen. Die Proben entstammten von Frauen, wobei dabei von einer PSA-Konzentration von weit unter 0,1 ng/ml ausgegangen werden konnte (Yu und Diamandis 1995). Für den Voll- und Kapillarbluttest konnten diese Untersuchungen aus organisatorischen Gründen nicht vorgenommen werden.

Die Untersuchungen mit **Seren von Frauen** als Negativ-Kontrollgruppe wurde für alle 3 Tests mit jeweils 20 Proben durchgeführt, wobei auch hier von einer minimalen PSA-Konzentration ausgegangen wurde und keine naßchemische PSA-Bestimmung erfolgte. Die Indikation zur Venenpunktion erfolgte primär zur Bestimmung anderer Laborparameter und somit nicht zusätzlich.

Laut Angaben des Herstellers ist der Test mit Voll- und Kapillarblut auf 2 Tropfen Blut (50 µl) kalibriert. Da es sich bei der Kapillarblutentnahme mitunter schwierig gestaltete 2 volle Blutropfen zu gewinnen, wurde der **Einfluß der Blutmenge** auf die Farbreaktion untersucht. Die Untersuchungen konnten aus den bereits genannten Gründen ebenfalls nur mit Vollblut durchgeführt werden (Test-Ch-Bez. 09107). Es kamen 12 Proben verschiedener PSA-Konzentrationen im Bereich von 2,72 bis 389,2 ng/ml zum Einsatz, und es wurde jeweils mit einem und zwei Tropfen Blut getestet. Da die Farbintensität der Testbande zwischen beiden Blutvolumina nur sehr gering differierte, wurde diese ohne semiquantitative Angabe nur direkt miteinander verglichen (größer, gleich oder kleiner).

### 3.3.7 Angaben des Herstellers

Nach Angaben des Herstellers haben folgende Substanzen in den angegebenen Konzentrationen keinen Einfluß auf das Testergebnis:

Paracetamol	20 mg/dl
Acetylsalicylsäure	20 mg/dl
Ascorbinsäure	20 mg/dl
Atropin	20 mg/dl
Koffein	20 mg/dl
Glukose	2 g/dl
Hämoglobin	1 mg/dl
Ampicillin	20 mg/dl
Tetracyclin	20 mg/dl

Bei der Ermittlung der **Chargenstabilität**, vom Hersteller als Interassaystabilität bezeichnet, werden 3 Proben (PSA 0, 5 und 10 ng/ml) mit jeweils 10 Tests aus 3 verschiedenen Chargen und über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht, und es zeigt sich eine 100%ige Übereinstimmung der Testergebnisse bei ausschließlich richtig negativen bzw. richtig positiven Befunden.



### 3.4 Jenaer Anwenderstudie

Ziel der Jenaer Anwenderstudie war primär Klärung der Akzeptanz und des Handlings des PSA-Schnelltests mit Kapillarblut im Rahmen eines Früherkennungsprogramms für das Prostatakarzinom. Aufgrund des Studiendesigns war die Beurteilung der analytischen Validität nur von untergeordneter Rolle. Es wurde dazu den Männern (Zielalter 45-75 Jahre) in der Zeit vom 01.03.1999 bis 31.03.1999 die Schnelltestuntersuchung kostenlos in allen 28 Jenaer Apotheken sowie in einer urologischen Praxis und in der Poliklinik für Urologie der Universität Jena angeboten.

Um die männliche Bevölkerung auf die Aktion aufmerksam zu machen, wurden im Vorfeld der Studie Informationsmaßnahmen über die Möglichkeit von PSA-Erhöhungen bei Prostataerkrankungen sowie der Möglichkeit der kostenlosen PSA-Untersuchung durchgeführt. Dies geschah nach Mitteilung an die Deutsche Presse Agentur (DPA) über die Jenaer Tagespresse sowie in bundesweiten Zeitungen, in Zeitschriften und auch in der Fachpresse. Ebenfalls wurde durch Beiträge großer deutscher Fernsehgesellschaften sowie über den regionalen und überregionalen Hörfunk auf die Studie aufmerksam gemacht. Auch die plakative Werbung in den Apotheken selber spielte eine große Rolle (Anhang 1).

Neben der Prüfung der Praktikabilität und Effizienz des Testsystems sollte auch die Einstellung der Probanden zu Früherkennung und Vorsorge untersucht werden. Dazu waren die testdurchführenden Personen in den Apotheken angehalten, die in Tabelle 7 aufgeführten Informationen anhand eines Fragebogens zu erheben. Das erfaßte kodierte Datenmaterial sicherte die Anonymität der Probanden.

Die Testdurchführung selber erfolgte analog der Beschreibung in Abschnitt 3.3.5 durch die Apotheker oder das Apothekenpersonal. Vor oder während der Untersuchung wurden die Probanden ausführlich über den Sinn und Zweck des Schnelltests informiert. Hierbei ging es im wesentlichen um den Wert des PSA in der Vorsorgediagnostik mit dem Hinweis, daß ein positiver Testbefund ( $PSA > 4 \text{ ng/ml}$ ) eine Veränderung der Prostata signalisiert und nicht automatisch Prostatakrebs bedeutet. Es wurde weiterhin darauf aufmerksam gemacht, daß jeder positive Schnelltestbefund naßchemisch nachkontrolliert werden muß und bei Bestätigung eine weitere Diagnostik (DRU, TRUS) bis hin zur Biopsie nach sich ziehen kann. Zuvor wurden die Apotheken mit Hilfe eines Handzettels über diese Problematik und auch über das Testhandling und die Beurteilung der Farbreaktion informiert.

Im Falle eines positiven Testbefundes erhielten die Probanden ein Befundkärtchen mit Angabe des Datums und der testdurchführenden Apotheke und waren zur weiteren diagnostischen Abklärung durch den Hausarzt oder einen Urologen ihrer Wahl angehalten.

Weiterhin wurden die 5 niedergelassenen Urologen der Stadt Jena und 1 Urologe aus Weimar sowie alle Hausärzte und Allgemeinmediziner im Einzugsgebiet Jena ausführlich über die Studie informiert. Sie erhielten eine Auswertungsliste und waren aufgefordert, folgende Daten zu erfassen: Naßchemischer PSA-Wert (im Falle eines positiven Schnelltestbefundes), Alter des Probanden, Postleitzahl, Apotheke und ggf. die Diagnose. Durch den Vergleich dieser Informationen sollte eine Beurteilung eines positiven Schnelltestbefundes (richtig oder falsch positiv) erfolgen. Die laborchemische Kontrolle eines negativen Schnelltestbefundes konnte aus ethischen und Kostengründen nicht erfolgen.

Tabelle 7 Erhobene Informationen zum Früherkennungsverhalten der Probanden

Alter des Probanden	
Testergebnis	1 negativ      2 positiv 0 ungültig/keine Angaben
Würden Sie den Test bezahlen ? (ca. 18,- DM)	1 ja              2 nein 0 keine Angaben
Bildungsgrad (Abschluß)	1 8./10. Klasse 2 Abitur/Hochschule/Universität 9 Sonstiges 0 keine Angaben
Information zum Test woher	1 TV/Radio 2 Presse 3 Ehe-/Lebenspartner 4 Freunde/Bekannte 5 Apothekenwerbung 6 Haus-/Facharzt 9 Sonstiges 0 keine Angaben
Motivation zum Test durch wen	1 selbst 2 Ehe-/Lebenspartner 3 Freunde/Bekannte 4 Haus-/Facharzt 9 Sonstiges 0 keine Angaben
Motivation zum Test durch was	1 Angst vor Krebserkrankung 2 Angst vor anderen Prostataerkrankungen 3 weil Test zur Zeit kostenlos 4 Gesundheitsbewußtsein/Vorsorge 5 Miktionsymptome 6 kein konkreter Grund 9 Sonstiges 0 keine Angaben
Postleitzahl	

## 3.5 Statistische Betrachtung

### 3.5.1 Die 4-Feldertafel

Als Grundlage der statistischen Betrachtungen diene die Vierfelder-Tafel (modifiziert nach Guggenmoos-Holzmann und Wernecke 1995):

Tabelle 8 4-Feldertafel zur Berechnung der Validitätsmaße

	<b>PSA-EIA ≥ 4 ng/ml</b>	<b>PSA-EIA &lt; 4 ng/ml</b>
<b>Schnelltest positiv</b>	a richtig positiv	b falsch positiv
<b>Schnelltest negativ</b>	c falsch negativ	d richtig negativ
	Sensitivität $a/(a+c)$	Spezifität $d/(b+d)$

Hieraus lassen sich folgende Maßzahlen ableiten:

- die **Sensitivität** des Tests als Fähigkeit, PSA-EIA-Werte  $\geq 4$  ng/ml als positiv zu erkennen (Anteil der richtig positiven Testbefunde von allen PSA-EIA-Befunden  $\geq 4$  ng/ml)
- die **Spezifität** des Tests als Fähigkeit, PSA-EIA-Werte  $< 4$  ng/ml als negativ zu erkennen (Anteil der richtig negativen Testbefunde von allen PSA-EIA-Befunden  $< 4$  ng/ml)

Als zusammenfassende Maßzahl für die Treffsicherheit (relativer Anteil der richtig positiven und negativen Testbefunde von allen Testbefunden) wurde der **Youden-Index (Y)** verwendet. Er ist unabhängig von der Gesamtzahl der Tests (Prävalenz) und wird wie folgt berechnet:

$$Y = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Der Youden-Index nimmt Werte zwischen  $-1$  und  $+1$  an. Bei einem positiven Zusammenhang zwischen Schnelltestergebnis und naßchemischem PSA-Wert ist er positiv.

### 3.5.2 Fallzahlplanung und Toleranzbereich

Die Planung des Stichprobenumfangs erfolgte auf folgender Grundlage (Willer 1982):

$$n = \frac{u^2}{d^2} pq$$

n = Stichprobenumfang  
u = 0,975-Quantil der Standardnormalverteilung = 1,96  
d = Bandbreite (Toleranzbereich)  
p = Sensitivität/Spezifität  
q = 1-p

Anhand der Vorversuche konnte man eine Sensitivität bzw. Spezifität von schätzungsweise 90% (0,90) annehmen (Berg et al. 1997). Geht man dazu von einer Bandbreite von  $\pm 5\%$  ( $d=0,05$ ) aus, so ergibt sich für die **Fallzahlplanung n = 140**. Somit war für die Validierung bei einem Toleranzbereich von 5% eine Probenanzahl von mindestens 140 notwendig. Dies steht auch in guter Übereinstimmung mit Probenumfängen von Evaluierungen anderer Schnelltests für PSA (Tabelle 23 und Abschnitt 5.2.1).

Der **Standardfehler** (SE) der Angaben für Sensitivität und Spezifität ließ sich wie folgt berechnen (Gardner und Altman 1989):

$$SE = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \cdot u$$

Das Confidenzintervall (CI) wird demzufolge mit  $CI = p$  bzw.  $q \pm SE$  angegeben.

### 3.5.3 Interobserver-Stabilität

Als Grundlage hierzu diene ebenfalls die 4-Feldertafel (modifiziert nach Guggenmoos-Holzmann und Wernecke 1995):

Tabelle 9 4-Feldertafel zur Berechnung von Kappa (K)

		Testergebnis Beobachter 2	
		negativ	positiv
Testergebnis Beobachter 1	negativ	a	b
	positiv	c	d

$$n = a+b+c+d$$

Hierbei gilt folgendes:

beobachtete Übereinstimmung:  $p_o = \frac{(a+d)}{n}$

zufällig erwartete Übereinstimmung:  $p_e = \frac{((a+b)(a+c) + (c+d)(b+d))}{n^2}$

Daraus ergibt sich die zufallskorrigierte Übereinstimmung **Cohen`s Kappa (K)**:

$$K = \frac{(p_o - p_e)}{(1 - p_e)}$$

Die Interpretation von Kappa lautet wie folgt:

Tabelle 10 Interpretation von Kappa (K)

Kappa K	Grad der Übereinstimmung
< 0,2	schlecht
0,2 bis 0,6	fair bis moderat
> 0,6	gut bis sehr gut

### 3.5.4 Semiquantitative Beurteilung

Wie bereits erwähnt, erfolgte die Beurteilung der Farbreaktion in negativ, schwach positiv, positiv und stark positiv. Das Ziel war hierbei auch die Beurteilung der semiquantitativen Aussagekraft des Schnelltestes, d.h. die Zuordnung der Farbintensität zu bestimmten PSA-Bereichen. Das grundlegende Problem dabei war jedoch, daß es, wie bei semiquantitativen Testsystemen üblich, keine Farbvergleichsskala gab. Somit erfolgte die Einschätzung der Farbintensität in die 4 genannten Kategorien ausschließlich aus den gewonnenen Erfahrungen in der Testbeurteilung heraus.

Eine Beurteilung dieses Diskriminationsvermögens ist durch das Ausmaß der Überlappung der kumulativen Verteilungskurven möglich. Nach Berg et al. (1989) sollte sich das 90%-Perzentil des vorhergehenden Farbbereiches nicht mit dem 10%-Perzentil des folgenden Farbbereiches überschneiden. Dazu wurden die semiquantitativen Testergebnisse in einem kumulativen Verteilungsdiagramm (Scatter Plot) aufgetragen und die entsprechenden naßchemischen PSA-Werte für die 10%- und 90%-Perzentile berechnet. Im Falle einer deutlichen Überschneidung sollte man von einer ungenügenden semiquantitativen Aussagekraft des Testsystems ausgehen.

Analog dazu konnte die Beurteilung des Unterscheidungsvermögens des Schnelltests für naßchemische PSA-Werte größer oder kleiner 4 ng/ml erfolgen, was ja primäres Ziel der Untersuchungen war.

Für die Datenerfassung und statistische Auswertung wurde das Programm SPSS für Windows Version 10.0.5 (S/N: 7237599, lizenzierte Version der Friedrich-Schiller-Universität Jena) verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Test für Serum

(Berg et al. 1998b, Eschholz et al. 1998)

#### 4.1.1 Sensitivität und Spezifität

In Tabelle 11 sind die ermittelten Größen für Sensitivität und Spezifität in Bezug zum Cutoff von 4,0 ng/ml und unterteilt in relevante PSA-Bereiche dargestellt:

Tabelle 11 Sensitivität und Spezifität für Serumtest bezogen auf PSA-Konzentrationsbereiche und Inkubationszeit

PSA-Bereich (ng/ml)	n	Übereinstimmung (%) nach Inkubationszeit								Serum
		5 min.		10 min.		15 min.		20 min.		
0 bis < 2	24	100	100	100	<b>77,0</b>	91,7	55,4	79,2	37,8	Spezifität
2 bis < 3	29	100		82,8		55,2		31,0		
3 bis < 4	21	100		42,9		14,3		0		
4 bis < 5	24	8,3	37,9	79,2	<b>91,4</b>	91,7	98,3	91,7	98,3	Sensitivität
5 bis < 6	21	4,8		90,5		100		100		
6 bis < 8	27	40,7		92,6		100		100		
8 bis < 10	19	58,4		94,7		100		100		
>=10	25	68		100		100		100		
Youden-Index		0,38		<b>0,68</b>	0,54		0,36			

Für die Inkubationszeit von 10 min (Cutoff 4 ng/ml) ergaben sich folgender Standardfehler und das entsprechende 95%-Confidenzintervall:

**Spezifität:** SE = 0,060 mit CI = **77,0% ± 6,0%** (71,0%; 83,0%)

**Sensitivität:** SE = 0,040 mit CI = **91,4% ± 4,0%** (87,4%; 95,4%)

Abbildung 10 zeigt die Anzahl der positiven und negativen Testergebnisse in den PSA-Bereichen und Abbildung 11 deren kumulative Verteilung unter Angabe des 90%-Perzentiles für negative Befunde (gestrichelte Linie) bzw. des 10%-Perzentiles für positive Testbefunde (durchgehende senkrechte Linie):

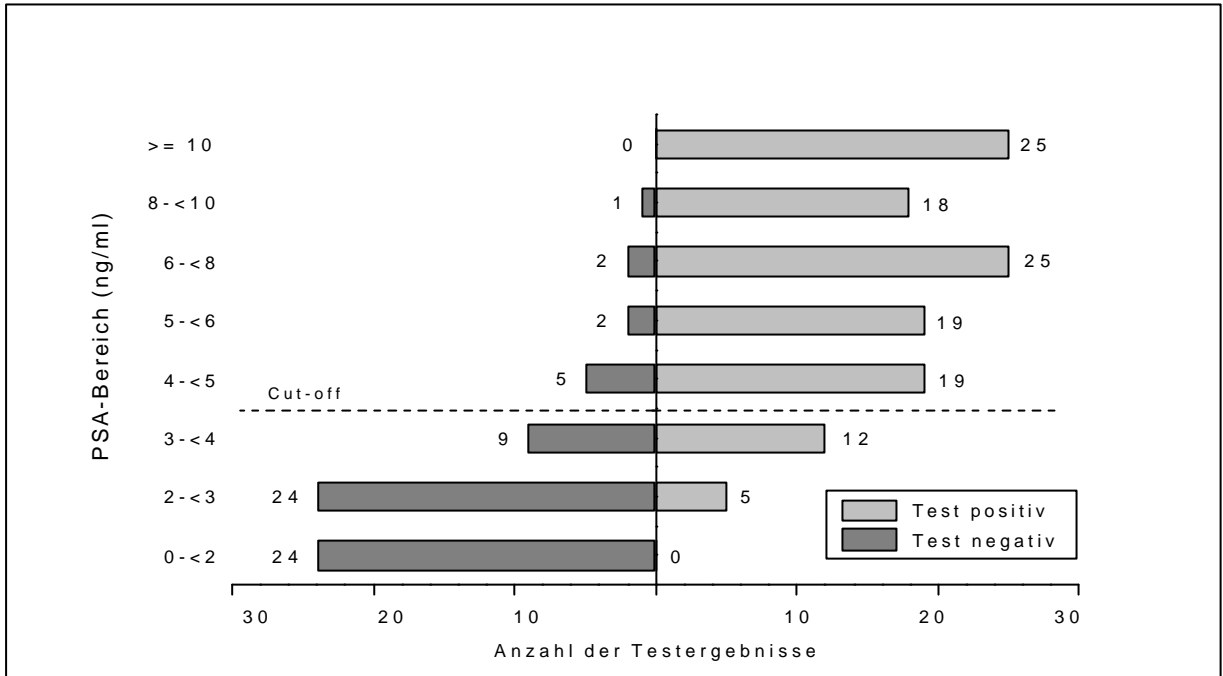


Abbildung 10 Absolute Verteilung der Testbefunde beim Serumtest (Inkubationszeit 10 min.)

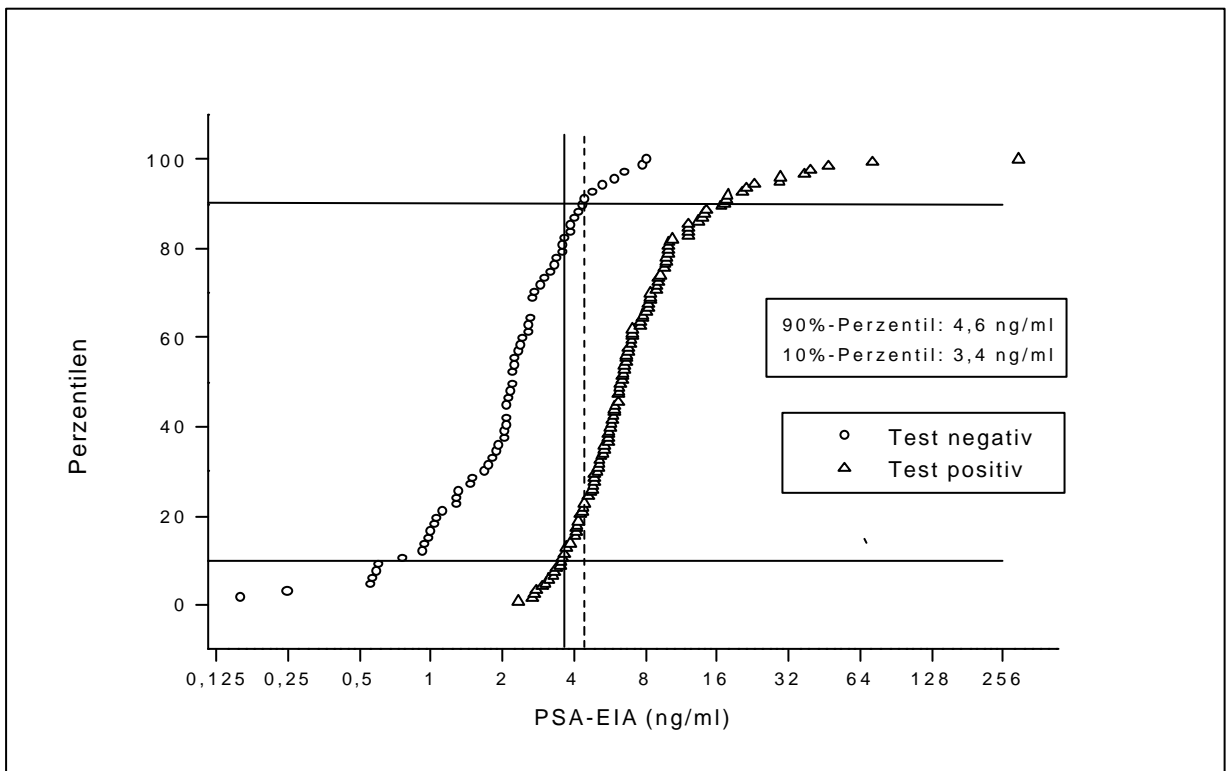


Abbildung 11 Kumulative Verteilung der Testbefunde beim Serumtest (Inkubationszeit 10 min.)



#### 4.1.2 Semiquantitative Aussage

In Abbildung 12 sind die semiquantitativen Ergebnisse und nachfolgend die naßchemischen PSA-Werte für das 90%-Perzentil des vorhergehenden bzw. das 10%-Perzentil des nachfolgenden Farbbereiches aufgezeigt:

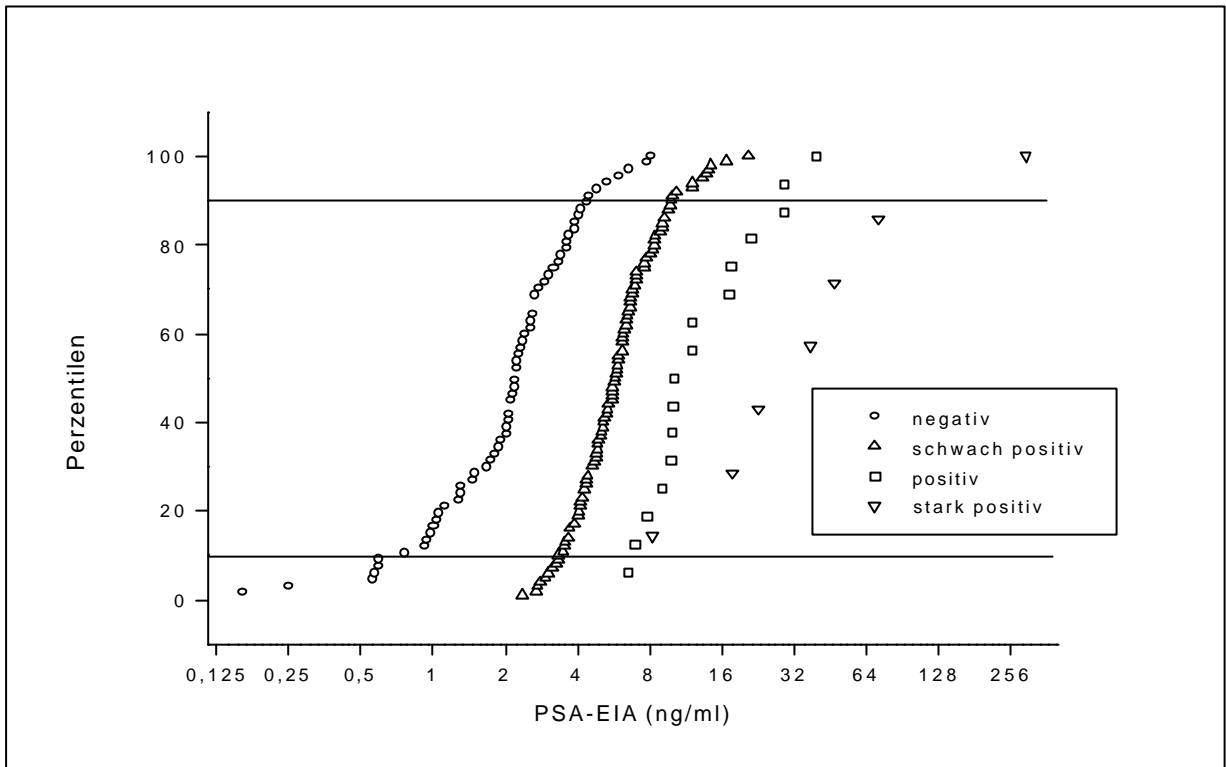


Abbildung 12 Kumulative Verteilung der semiquantitativen Befunde beim Serumtest (Inkubationszeit 10 min)

negativ:	90%-Perzentil: 4,6 ng/ml
schwach positiv:	10%-Perzentil: 3,4 ng/ml
	90%-Perzentil: 9,9 ng/ml
positiv:	10%-Perzentil: 6,8 ng/ml
	90%-Perzentil: 32,4 ng/ml
stark positiv:	10%-Perzentil: 8,2 ng/ml

Abbildung 13 zeigt die semiquantitativen Testbefunde in einzelnen Boxplots. Dabei entspricht die Ober- bzw. Unterkante der Box dem 25%- bzw. 75%-Quartil, und die äußeren horizontalen Balken entsprechen dem Minimum und Maximum der jeweiligen naßchemischen PSA-Werte. Durch ein schwarzes Dreieck sind die Ausreißer (Bereich von 1,5 bis 3 Boxlängen von der Ober- bzw. Unterkante der Box) und durch einen Kreis die Extremwerte (Bereich von mehr als 3 Boxlängen von der Ober- bzw. Unterkante der Box) gekennzeichnet.

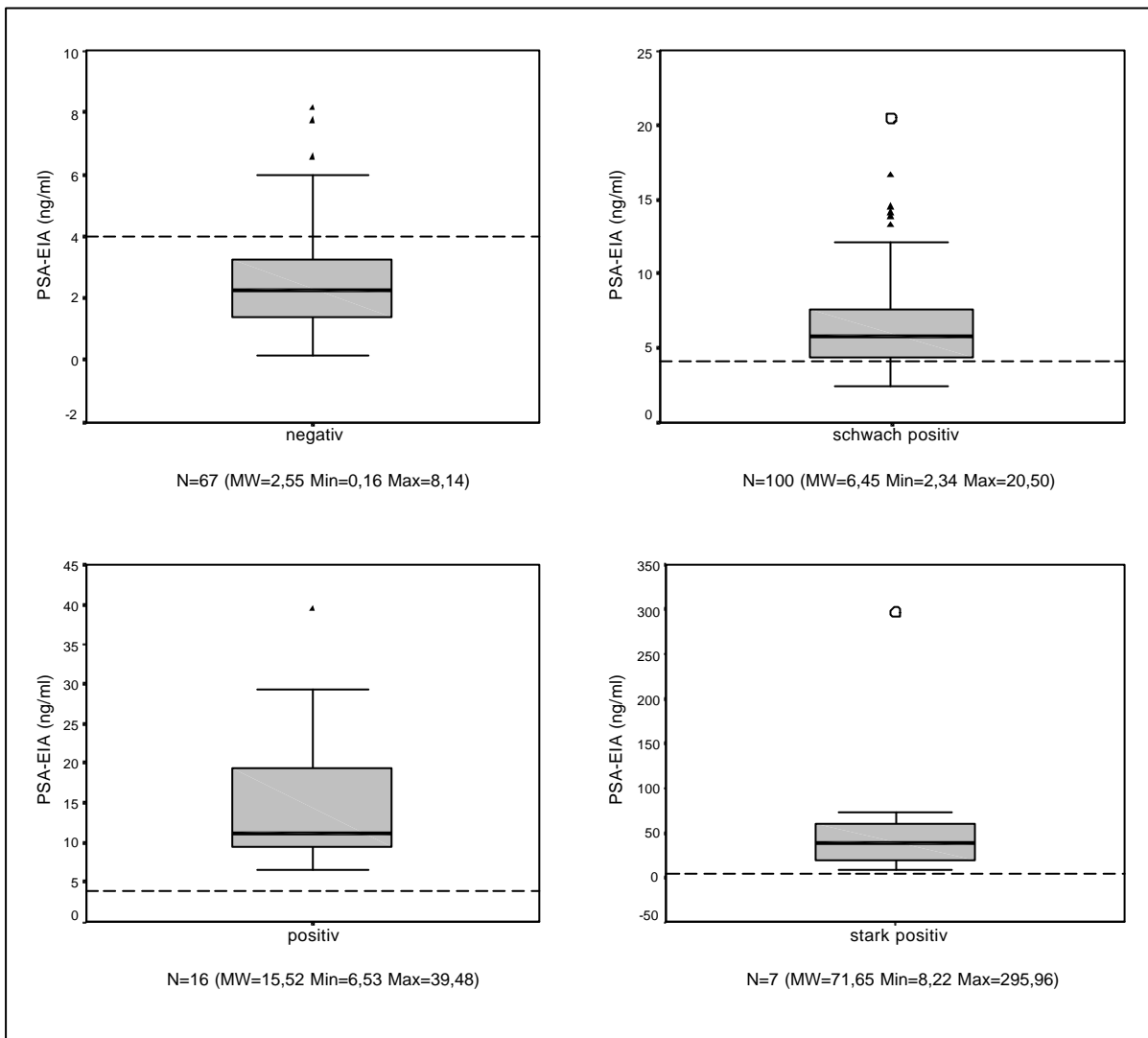


Abbildung 13 Boxplotdarstellung der semiquantitativen Befunde für Serum-Test (Inkubationszeit 10 min.)

### 4.1.3 Intraassaystabilität

Für die Intraassaystabilität wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

Tabelle 12 Intraassaystabilität für Serumtest bei 4 ausgewählten PSA-Proben und 10 Wiederholungsmessungen (Inkubationszeit 10 min.)

Schnelltestergebnis	Anzahl der Tests bei PSA-Konzentrationen (ng/ml)			
	2,18	3,34	4,39	8,97
negativ	10	8	2	0
positiv	0	2	8	10
Übereinstimmung (%)	100	80	80	100

### 4.1.4 Interassaystabilität

Die Messungen zur Interassaystabilität ergaben folgende Werte:

Tabelle 13 Interassaystabilität für Serumtest bei 4 ausgewählten PSA-Proben und 10 Wiederholungsmessungen (Inkubationszeit 10 min.)

Schnelltestergebnis	Anzahl der Tests bei PSA-Konzentrationen (ng/ml)			
	1,49	3,20	4,81	9,34
negativ	8	6	3	0
positiv	0	4	7	8
Übereinstimmung (%)	100	60	70	100

### 4.1.5 Weitere Einflußfaktoren

Die folgende Tabelle zeigt die Testergebnisse von Seren mit pathologischen Harnstoff- und Kreatininwerten sowie erhöhten Rheumafaktoren (RF) und Antinukleären Antikörpern (ANA) mit Serum von Frauen:

Tabelle 14 Testbefunde bei erhöhten Serumwerten klinisch wichtiger Parameter (Serum-Test, Inkubationszeit 10 min.)

Schnelltestergebnis (Inkubationszeit 10 min.)								
Nr	Harnstoff		Kreatinin		RF		ANA	
1	68,3	neg.	213	neg.	213	neg.	1:160	neg.
2	63,2	neg.	160	neg.	7270	neg.	1:320	neg.
3	87,7	neg.	431	neg.	1610	neg.	1:1280	neg.
4	35,4	neg.	364	neg.	226	neg.	1:320	neg.
5	28,9	neg.	786	neg.	128	neg.	1:640	neg.
	(mmol/l) Norm: bis 8,3		(µmol/l) Norm: bis 80		(IU/l) Norm: <20		(Titer) Norm: <1:160	

Die 20 Frauenserumproben als Negativ-Kontrollgruppe wurden alle negativ befundet.

#### 4.1.6 Interobserverstabilität

Folgende Testbefunde ergaben sich bei der Bestimmung der Interobserverstabilität. Die Übereinstimmung ist unter Berücksichtigung richtig positiver bzw. richtig negativer Befunde ermittelt:

Tabelle 15 Verteilung der Testbefunde für Serumtest bei 2 Untersuchern (Inkubationszeit von 10 min)

PSA-Bereich (ng/ml)	n	Anzahl der Testbefunde				Übereinstimmung (%)
		Untersucher 1		Untersucher 2		
		negativ	positiv	negativ	positiv	
0 bis < 2	24	24	0	24	0	100
2 bis < 3	29	24	5	24	5	72,4
3 bis < 4	21	9	12	12	9	42,9
4 bis < 5	24	5	19	5	19	79,2
5 bis < 6	21	2	19	2	19	79,2
6 bis < 8	27	2	25	3	24	88,9
8 bis < 10	19	1	18	1	18	94,3
≥ 10	25	0	25	0	25	100

**Übereinstimmung insgesamt: 83,7%**

Daraus ergibt sich die 4-Feldertafel und Kappa:

Tabelle 16 4-Feldertafel zur Berechnung von Kappa (K) für Serumtest (Inkubationszeit 10 min.)

Inkubationszeit 10 min		Testergebnis Untersucher 2		Summe
		negativ	positiv	
Testergebnis Untersucher 1	negativ	64	3	67
	positiv	7	116	123
Summe		71	119	190

**Kappa = 0,89**

## 4.2 Test für Vollblut

(Berg et al. 1998a, Berg et al. 1998b, Berg et al. 1999a, Eschholz et al. 1998)

### 4.2.1 Sensitivität und Spezifität

Tabelle 17 stellt die ermittelten Werte für Sensitivität und Spezifität in Bezug zum Cutoff von 4,0 ng/ml dar:

Tabelle 17 Sensitivität und Spezifität für Vollbluttest bezogen auf PSA-Konzentrationsbereiche und Inkubationszeit

PSA-Bereich (ng/ml)	n	Übereinstimmung (%) nach Inkubationszeit								Vollblut
		5 min.		10 min.		15 min.		20 min.		
0 bis < 2	24	100	97,3	100	<b>83,8</b>	91,7	66,2	79,2	54,1	Spezifität
2 bis < 3	29	96,6		82,8		62,1		48,3		
3 bis < 4	21	95,2		66,7		42,9		33,3		
4 bis < 5	24	41,7	61,2	70,8	<b>90,5</b>	83,3	94,0	87,5	96,6	Sensitivität
5 bis < 6	21	38,1		85,7		85,7		95,2		
6 bis < 8	27	59,3		96,3		100		100		
8 bis < 10	19	73,7		100		100		100		
>=10	25	92		100		100		100		
Youden-Index		0,59		<b>0,74</b>		0,6		0,51		

Für die Inkubationszeit von 10 min (Cutoff 4,0 ng/ml) ergaben sich folgende Standardfehler und das entsprechende 95%-Confidenzintervall:

**Spezifität:** SE = 0,052 mit CI = **83,8% ± 5,2%** (78,6%; 89,0%)

**Sensitivität:** SE = 0,042 mit CI = **90,5% ± 4,2%** (86,3%; 94,7%)

Die folgenden Abbildungen zeigen die Anzahl der positiven und negativen Testergebnisse in den PSA-Bereichen bzw. die kumulative Verteilung unter Angabe des 90%-Perzentiles für negative Befunde (gestrichelte Linie) bzw. des 10%-Perzentiles für positive Testbefunde (durchgehende senkrechte Linie):

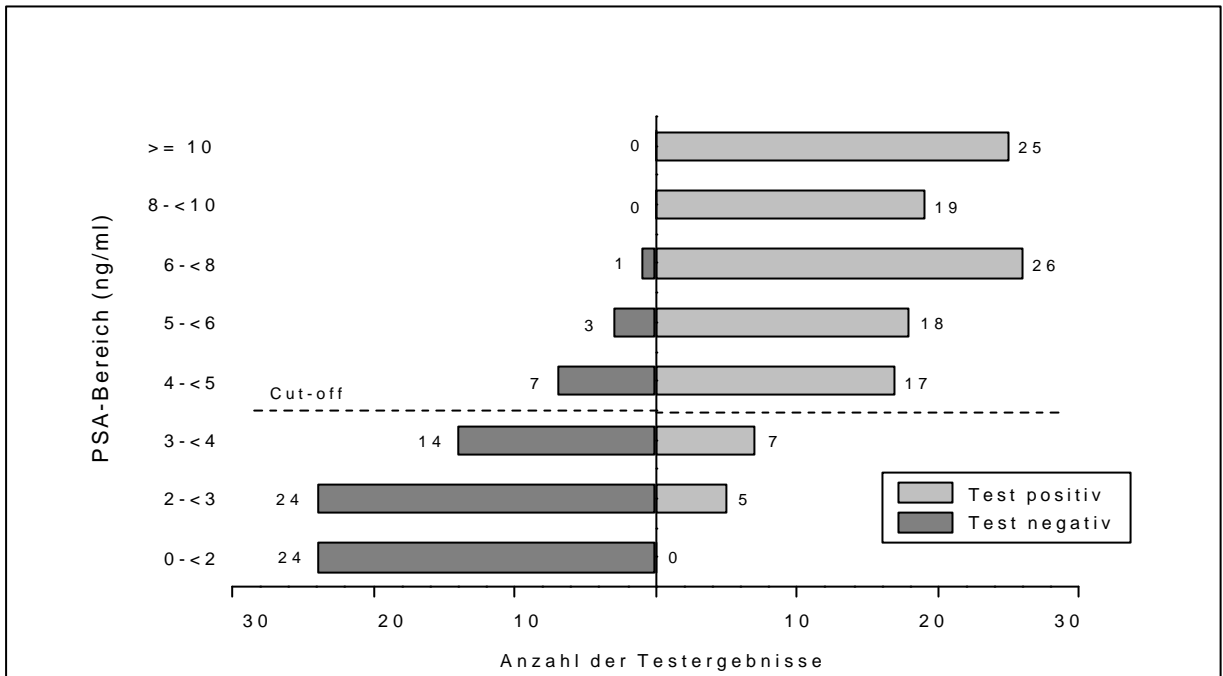


Abbildung 14 Absolute Verteilung der Testbefunde beim Vollbluttest (Inkubationszeit 10 min.)

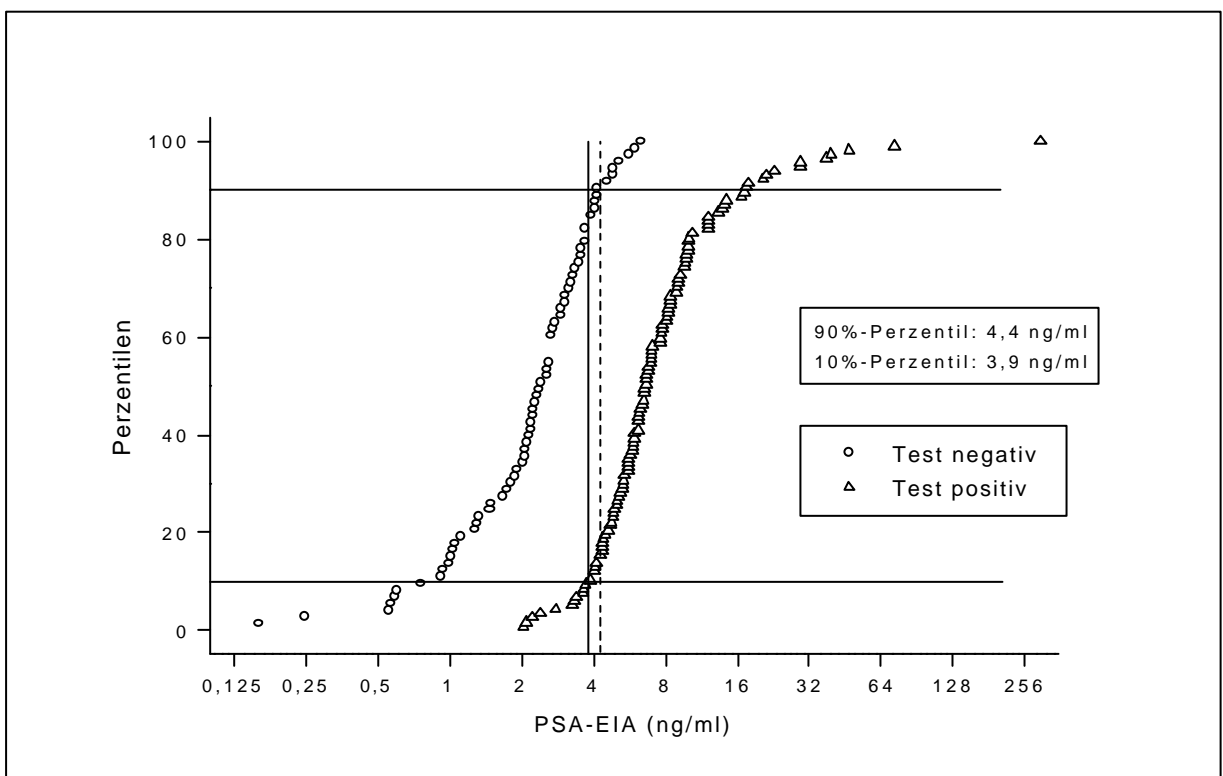


Abbildung 15 Kumulative Verteilung der Testergebnisse beim Vollbluttest (Inkubationszeit 10 min.)

#### 4.2.2 Semiquantitative Aussage

Abbildung 16 stellt die semiquantitative Verteilung der Testbefunde unter Angabe des 10%- bzw. 90%-Perzentils für die einzelnen Farbbereiche dar:

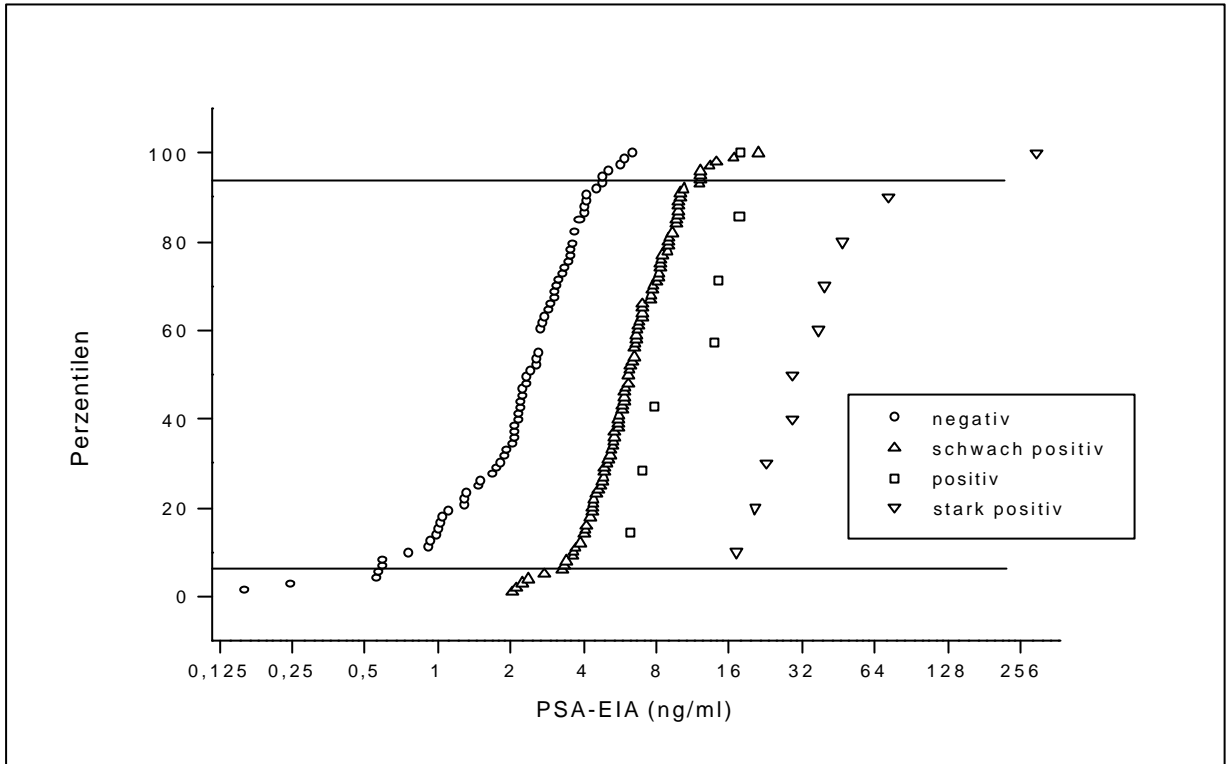


Abbildung 16 Kumulative Verteilung der semiquantitativen Ergebnisse beim Vollbluttest (Inkubationszeit 10 min.)

negativ:	90%-Perzentil: 4,4 ng/ml
schwach positiv:	10%-Perzentil: 3,6 ng/ml
	90%-Perzentil: 10,1 ng/ml
positiv:	10%-Perzentil: 6,3 ng/ml
	90%-Perzentil: 17,7 ng/ml
stark positiv:	10%-Perzentil: 17,5 ng/ml

Abbildung 17 zeigt die semiquantitativen Testbefunde in Boxplotform (siehe auch Erläuterungen zu Abbildung 13):

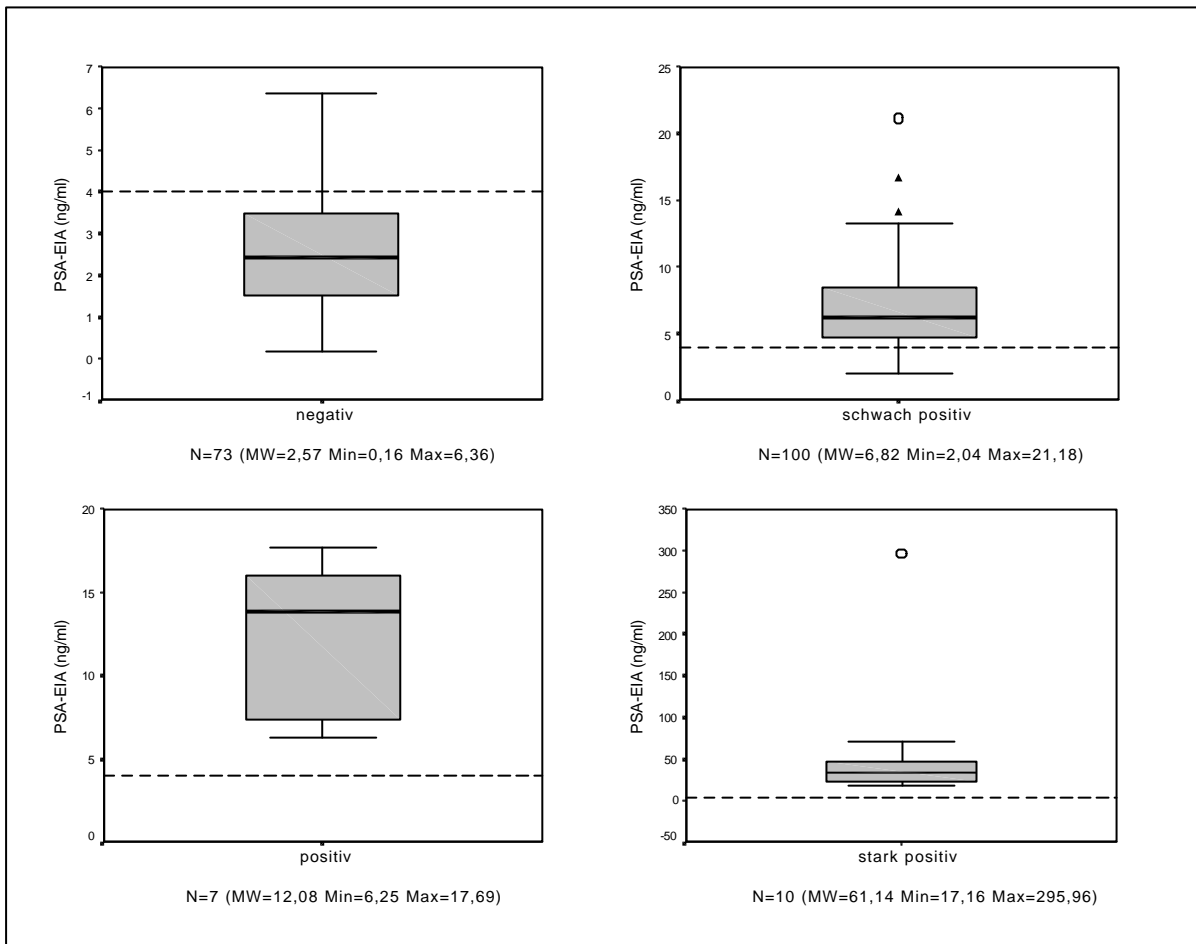


Abbildung 17 Boxplotdarstellung der semiquantitativen Testergebnisse für Vollbluttest (Inkubationszeit 10 min.)

#### 4.2.3 Intraassaystabilität

Die Untersuchungen hierzu ergaben folgende Ergebnisse:

Tabelle 18 Intraassaystabilität für Vollbluttest bei 4 ausgewählten PSA-Proben und 10 Wiederholungsmessungen (Inkubationszeit 10 min.)

Schnelltestergebnis	Anzahl der Tests in Konzentrationsbereichen (ng/ml)			
	2,77	3,41	4,68	7,18
negativ	10	8	3	0
positiv	0	2	7	8
Übereinstimmung (%)	100	80	70	100



#### 4.2.4 Weitere Einflußfaktoren

Die 20 Vollblutproben von Frauen als Negativ-Kontrollgruppe wurden alle negativ befundet.

Der Vergleich der Farbreaktion mit jeweils einem (1) und zwei (2) Tropfen Vollblut ist in Tabelle 19 dargestellt und in Klammern das jeweilige semiquantitative Testergebnis der stärksten Farbreaktion angegeben (0=negativ; 1=schwach positiv; 2=positiv; 3=stark positiv).

Tabelle 19 Vergleich der Farbreaktion mit 1 und 2 Tropfen Vollblut

PSA (ng/ml)	Vergleich Farbreaktion (1 Tropfen vs. 2 Tropfen) nach Inkubationszeit		
	10 min.	12 min.	15 min.
2,72	1 < 2 (0)	1 < 2 (0)	1 < 2 (1)
2,93	1 < 2 (0)	1 < 2 (0)	1 < 2 (1)
3,56	1 < 2 (0)	1 < 2 (1)	1 < 2 (1)
3,93	1 = 2 (0)	1 = 2 (1)	1 = 2 (1)
5,24	1 > 2 (0)	1 > 2 (1)	1 > 2 (1)
6,48	1 < 2 (0)	1 < 2 (1)	1 < 2 (1)
8,27	1 = 2 (1)	1 < 2 (2)	1 < 2 (2)
11,7	1 < 2 (1)	1 < 2 (2)	1 < 2 (2)
26,8	1 < 2 (1)	1 < 2 (2)	1 < 2 (3)
35,8	1 < 2 (2)	1 < 2 (3)	1 < 2 (3)
67,5	1 < 2 (2)	1 < 2 (3)	1 < 2 (3)
389,2	1 < 2 (3)	1 < 2 (3)	1 < 2 (3)

### 4.3 Test für Kapillarblut

(Berg et al. 2001)

#### 4.3.1 Sensitivität und Spezifität

Nachfolgend sind die ermittelten Werte für Sensitivität und Spezifität in Bezug zum Cutoff von 4,0 ng/ml dargestellt:

Tabelle 20 Sensitivität und Spezifität für Kapillarbluttest bezogen auf PSA-Konzentrationsbereiche und Inkubationszeit

PSA-Bereich (ng/ml)	n	Übereinstimmung (%) nach Inkubationszeit								Kapillarblut
		5 min.		10 min.		12 min.		15 min.		
0 bis < 2	26	100,0	94,7	100,0	89,3	96,2	<b>81,3</b>	88,5	66,7	Spezifität
2 bis < 3	27	100,0		96,3		85,2		66,7		
3 bis < 4	22	81,8		68,2		59,1		40,9		
4 bis < 5	20	20,0	54,5	45,0	84,4	65,0	<b>91,1</b>	85,0	96,4	Sensitivität
5 bis < 6	19	42,1		78,9		89,5		94,7		
6 bis < 8	24	41,7		91,7		95,8		100,0		
8 bis < 10	24	62,5		100,0		100,0		100,0		
>=10	25	96,0		100,0		100,0		100,0		
Youden-Index		0,49		0,74		<b>0,72</b>		0,63		

Für die Inkubationszeit von 12 min (Cutoff 4,0 ng/ml) ergaben sich folgende Standardfehler und das entsprechende 95%-Confidenzintervall:

**Spezifität:** SE = 0,056 mit CI = **81,3% ± 5,6%** (75,7%; 86,9%)

**Sensitivität:** SE = 0,041 mit CI = **91,1% ± 4,1%** (87,0%; 95,2%)

Abbildung 18 zeigt die Anzahl der positiven und negativen Testergebnisse in den PSA-Bereichen und Abbildung 19 deren kumulative Verteilung unter Angabe des 90%-Perzentiles für negative Befunde (gestrichelte Linie) bzw. des 10%-Perzentiles für positive Testbefunde (durchgehende senkrechte Linie):

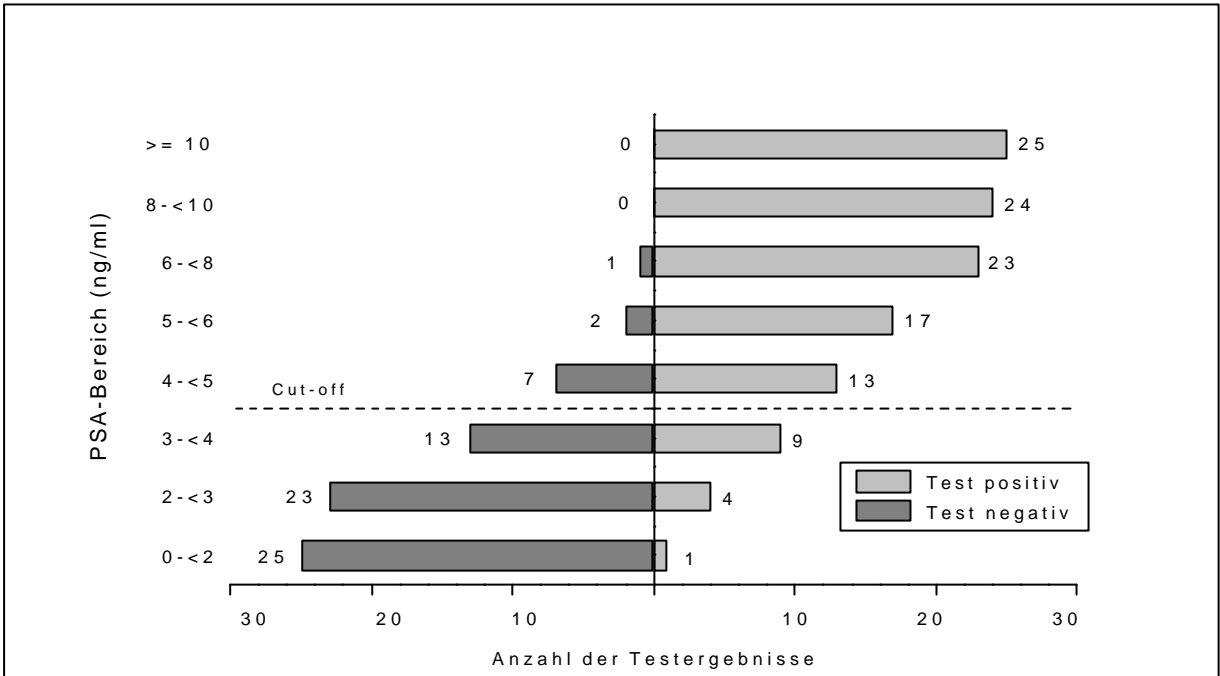


Abbildung 18 Absolute Verteilung der Testbefunde beim Kapillarbluttest (Inkubationszeit 12 min.)

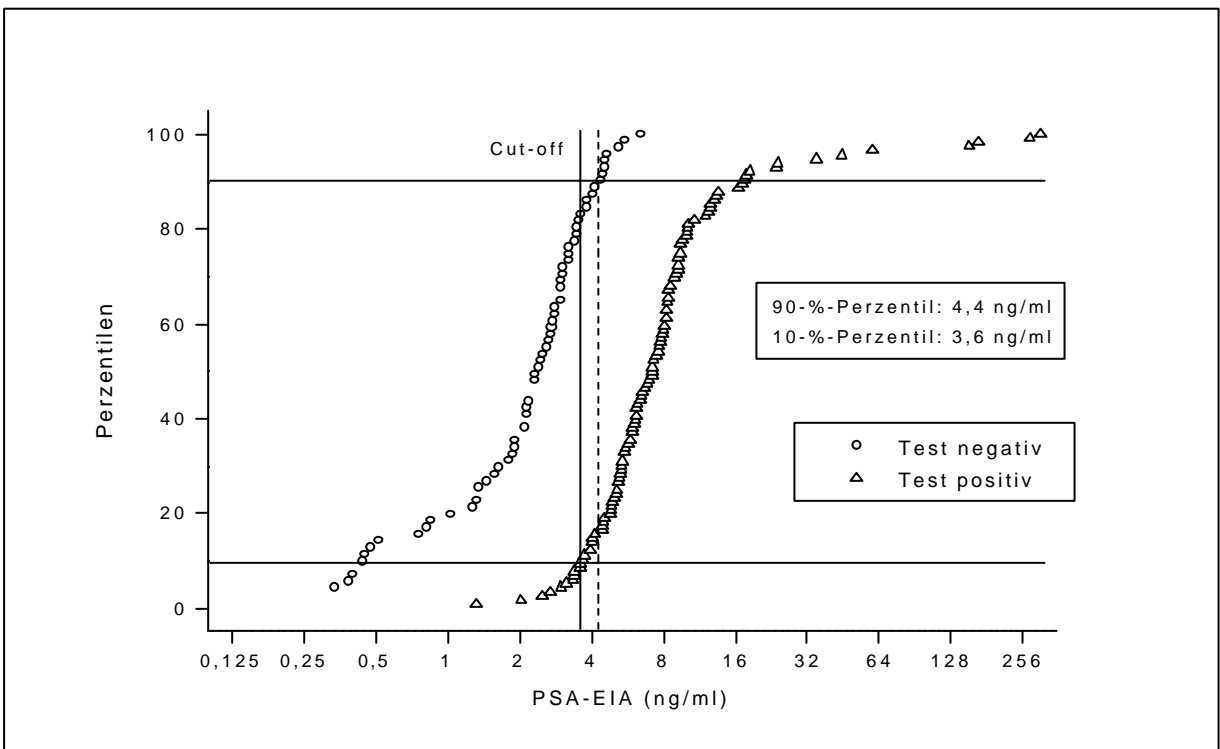


Abbildung 19 Kumulative Verteilung der Testbefunde beim Kapillarbluttest (Inkubationszeit 12 min.)

### 4.3.2 Semiquantitative Aussage

Abbildung 20 zeigt die semiquantitative Verteilung der Testbefunde unter Angabe des 10%- bzw. 90%-Perzentils für die einzelnen Farbbereiche:

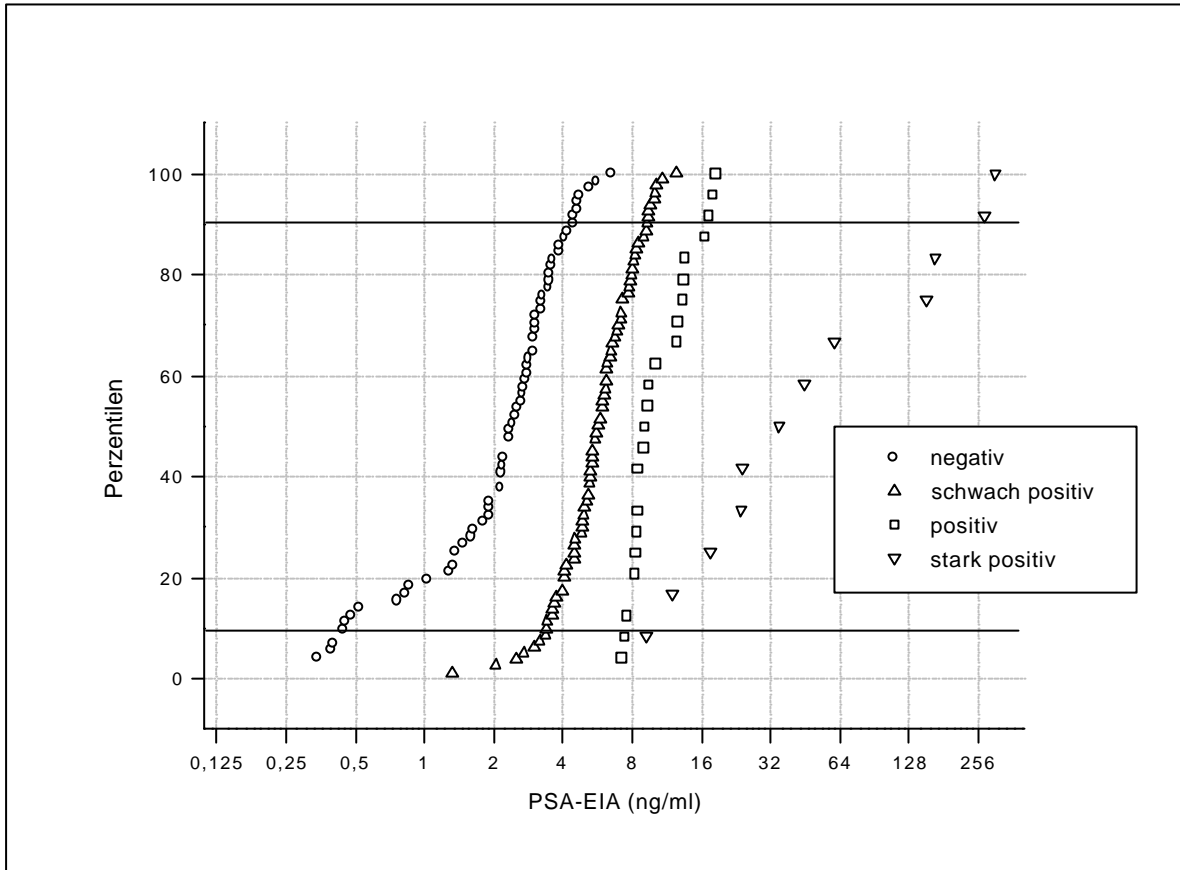


Abbildung 20 Kumulative Verteilung der semiquantitativen Ergebnisse beim Kapillarblutest (Inkubationszeit 12 min.)

negativ:	90%-Perzentil: 4,4 ng/ml
schwach positiv:	10%-Perzentil: 3,4 ng/ml
	90%-Perzentil: 9,4 ng/ml
positiv:	10%-Perzentil: 7,5 ng/ml
	90%-Perzentil: 17,5 ng/ml
stark positiv:	10%-Perzentil: 10,1 ng/ml

Abbildung 21 stellt analog zum Serum- und Vollbluttest die semiquantitativen Testbefunde in Boxplotform dar (siehe auch Erläuterungen zu Abbildung 13):

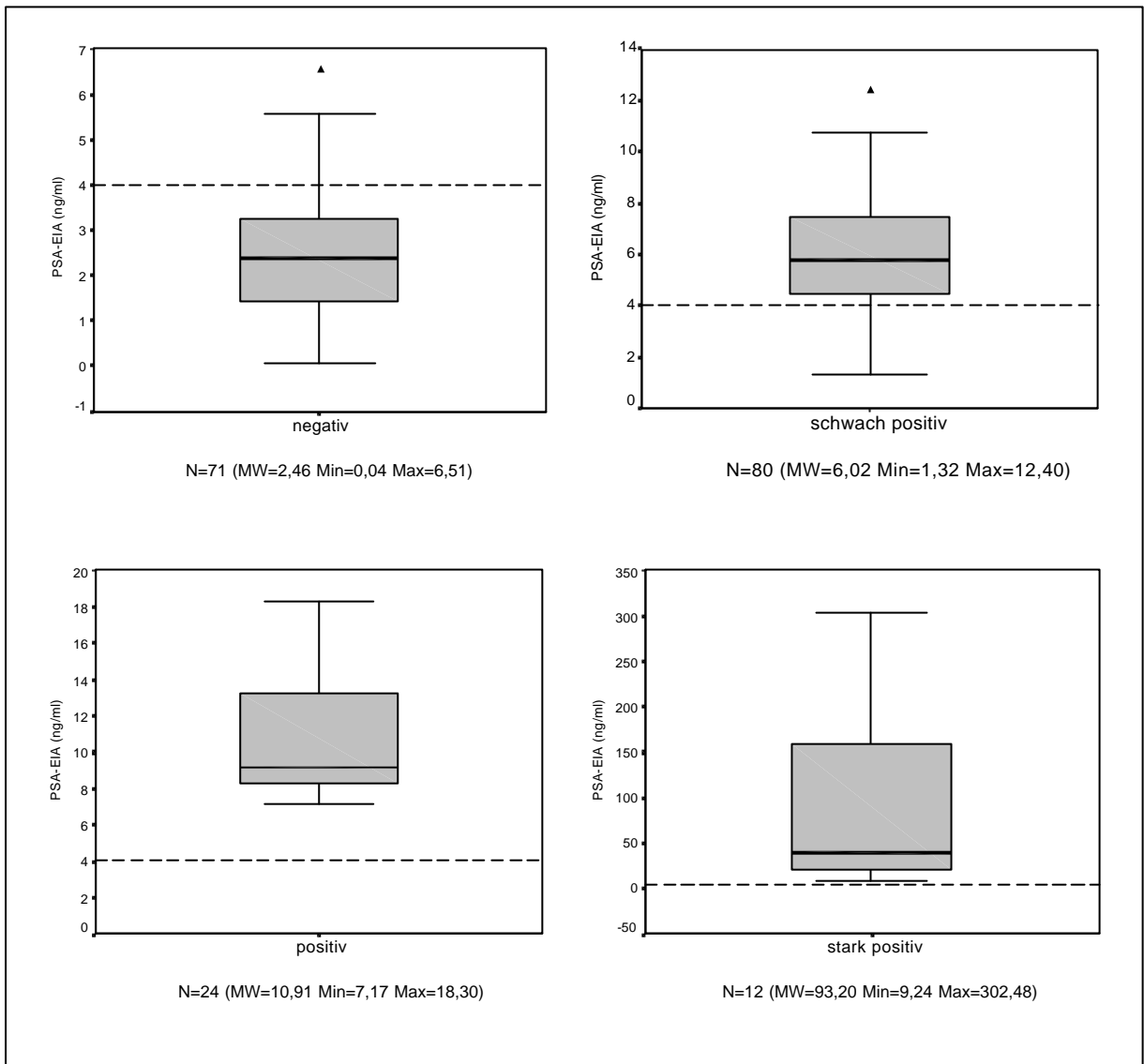


Abbildung 21 Boxplotdarstellung der semiquantitativen Testergebnisse für Kapillarbluttest (Inkubationszeit 10 min.)

### 4.3.3 Weitere Einflußfaktoren

Die 20 Kapillarblutproben von Frauen als Negativ-Kontrollgruppe wurden alle negativ befundet.

#### 4.4 Jenaer Anwenderstudie

(Berg et al. 1999b, Berg et al. 1999c, Berg et al. 2000, Eschholz et al. 2000, Berg et al. 2001)

Insgesamt erfolgten im Zeitraum von 4 Wochen 2322 Schnelltestuntersuchungen, davon der größte Teil in den 28 Jenaer Apotheken sowie bei einem niedergelassenen Urologen in Weimar. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug  $59,4 \pm 8,9$  Jahre, der jüngste Mann war 21 und der Älteste 92 Jahre alt. 2119 (91%) Probanden waren im Alter der Zielgruppe von 45 bis 75 Jahren, und Abbildung 22 informiert über die Altersstruktur des Probandengutes.

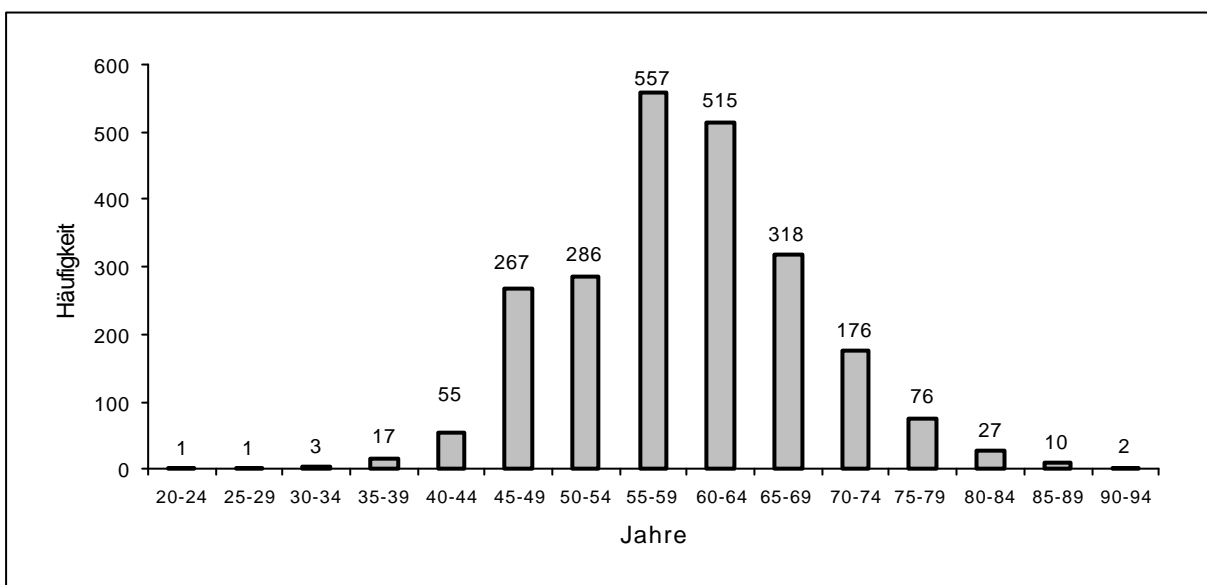


Abbildung 22 Altersverteilung des Probandengutes der Jenaer Anwenderstudie (n=2322, 11 Probanden ohne Altersangabe)

Durchschnittlich wurden 80 Tests pro Apotheke durchgeführt, das Minimum betrug 21 und das Maximum 216 Tests. Von den 2322 durchgeführten Schnelltests zeigten 355 (15,3%) ein positives Ergebnis, 1967 Tests (84,7%) fielen negativ aus. Im Zeitraum von 8 Wochen nach Beendigung der Anwenderstudie wurden 87 (24,5%) der 355 positiven Schnelltestbefunde durch die niedergelassenen Urologen bzw. die Poliklinik für Urologie der Universität Jena naßchemisch nachkontrolliert. Hierbei zeigte sich in 42,5% (37 von 87) ein richtig positiver Befund, 50 von 87 Tests (57,5%) waren falsch positiv. Tabelle 21 zeigt die Aufschlüsselung der Testbefunde in die einzelnen PSA-Bereiche. Dabei wurden auch 21 negative Testbefunde naßchemisch kontrolliert, da diese Probanden ebenfalls einen Urologen aufsuchten. Die Rückinformationen stammten ausschließlich von den weiterbehandelnden Urologen. Über die Zahl der Männer, die ihren Hausarzt zur weiteren Diagnostik konsultierten, gab es leider keine Informationen.

Tabelle 21 Verteilung Schnelltestbefunde im Vergleich zum naßchemischen PSA-Wert in der Jenaer Anwenderstudie

PSA-Bereich (ng/ml)	n	Schnelltest		Übereinstimmung (%)
		negativ	positiv	
0 bis < 2	15	9	6	60
2 bis < 3	11	6	5	54,5
3 bis < 4	41	2	39	4,9
4 bis < 5	9	1	8	88,9
5 bis < 6	4	1	3	75
6 bis < 8	7	1	6	85,7
8 bis < 10	5	1	4	80
≥ 10	16	0	16	100

Tabelle 22 Schnelltestergebnisse der Jenaer Anwenderstudie

Apotheke	n	Schnelltest		Anteil positiver Tests (%)
		negativ	positiv	
1	25	25	0	0
2	38	38	0	0
3	21	17	4	19
4	43	35	8	18,6
5	61	54	7	11,5
6	99	90	9	9,1
7	142	116	26	18,3
8	76	63	13	17,1
9	216	189	27	12,5
10	68	51	17	25
11	161	148	13	8,1
12	74	68	6	8,1
13	88	82	6	3,6
14	95	79	16	16,8
15	46	40	6	13
16	140	121	19	13,6
17	77	66	11	14,3
18	71	71	0	0
19	74	68	6	8,1
20	55	39	16	29,1
21	56	45	11	19,6
22	67	65	2	3
23	56	41	15	26,8
24	88	70	18	20,5
25	105	88	17	16,2
26	143	95	48	33,6
27	56	33	23	41,1
28	39	34	5	12,8
amb. Urologe	42	36	6	14,3
Summe	2322	1967	355	15,3
			Mittelwert:	15,3 ± 9,9

Weiterhin wurden 15 Prostatakarzinome (0,7% der Probanden) histologisch gesichert und den entsprechenden therapeutischen Maßnahmen zugeführt. Es fand sich dabei neunmal ein Frühstadium T<sub>2</sub> (8x pT<sub>2</sub>, 1x klinisch T<sub>2</sub>, mittleres Patientenalter 64,4 ± 8,4 Jahre) und sechsmal ein Stadium T<sub>3</sub> (4x pT<sub>3</sub>, 2x klinisch T<sub>3</sub>, mittleres Patientenalter 69,3 ± 10,7 Jahre). Das Durchschnittsalter aller Patienten mit Karzinomnachweis betrug 68,7 ± 11,0 Jahre. Bei allen gesicherten Karzinomen war der Schnelltestbefund richtig positiv (> 4 ng/ml), der mittlere PSA-Wert lag bei 54,3 ± 83,2 ng/ml mit einem Maximum von 311 ng/ml und einem Minimum von 6,6 ng/ml. 11 Patienten wurden einer radikalen Prostatovesiculektomie zugeführt, dabei 7 Männer im Stadium pT<sub>2</sub> und 4 im Stadium pT<sub>3</sub>. Abbildung 23 informiert über die Diagnoseangaben der weiterbehandelnden Urologen bei den 108 Patienten mit naßchemischer PSA-Kontrolle, und Abbildung 24 zeigt noch einmal zusammenfassend die ermittelten Daten der Anwenderstudie.

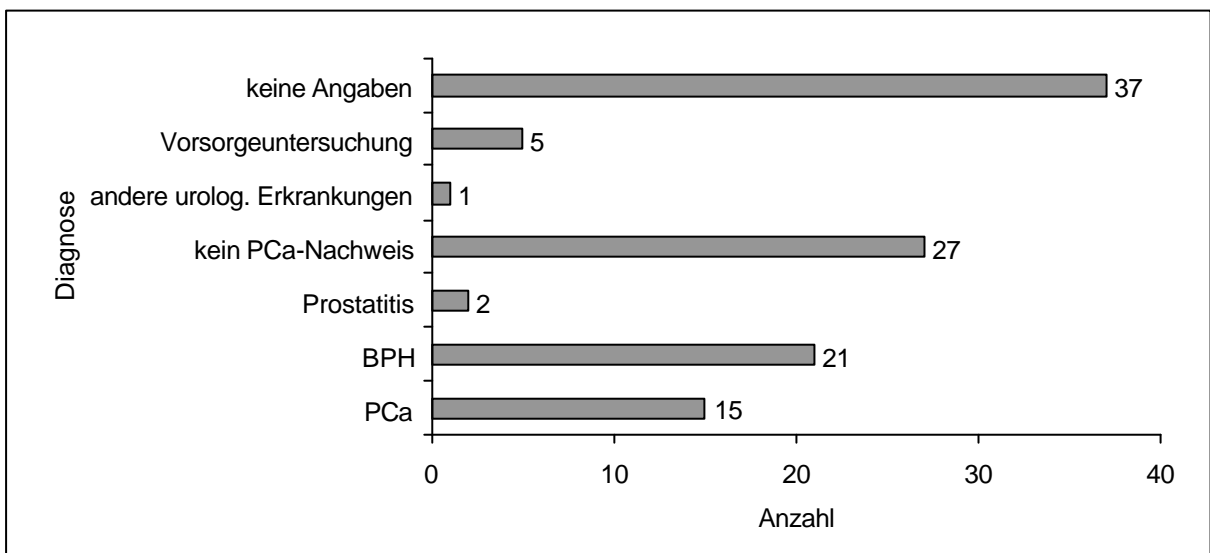


Abbildung 23 Diagnoseverteilung der Probanden der Jenaer Anwenderstudie mit naßchemischer PSA-Kontrolle (n=108)



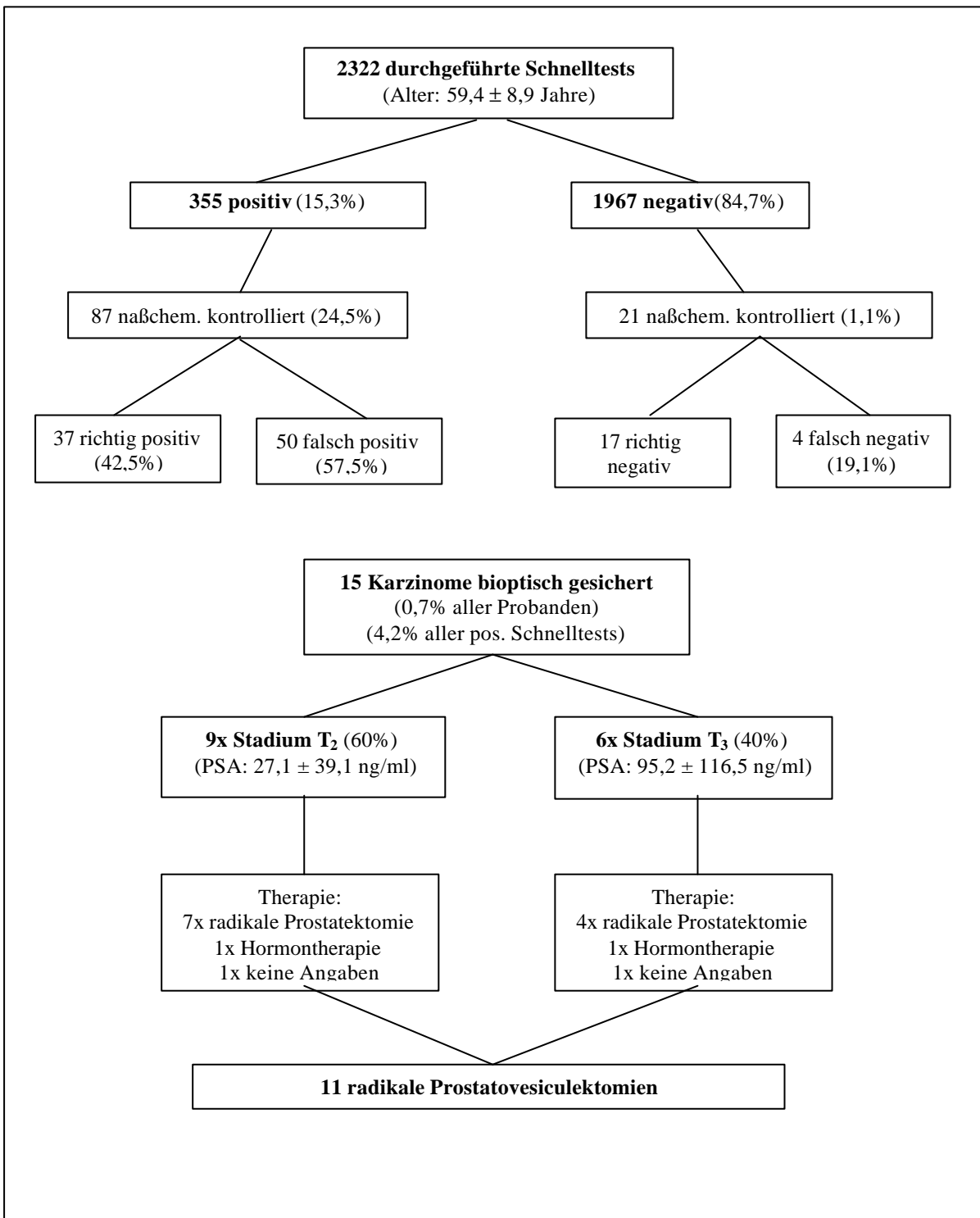


Abbildung 24 Schematische Darstellung der ermittelten Daten in der Jenaer Anwenderstudie

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Fragebogenerhebung. Hierbei ist anzumerken, daß nur ein Teil der Männer in diese einbezogen werden konnte und daß Mehrfachantworten pro Proband (außer bei der Frage nach dem Bildungsgrad und der Zahlungseinstellung zum Test) sehr häufig vorkamen.

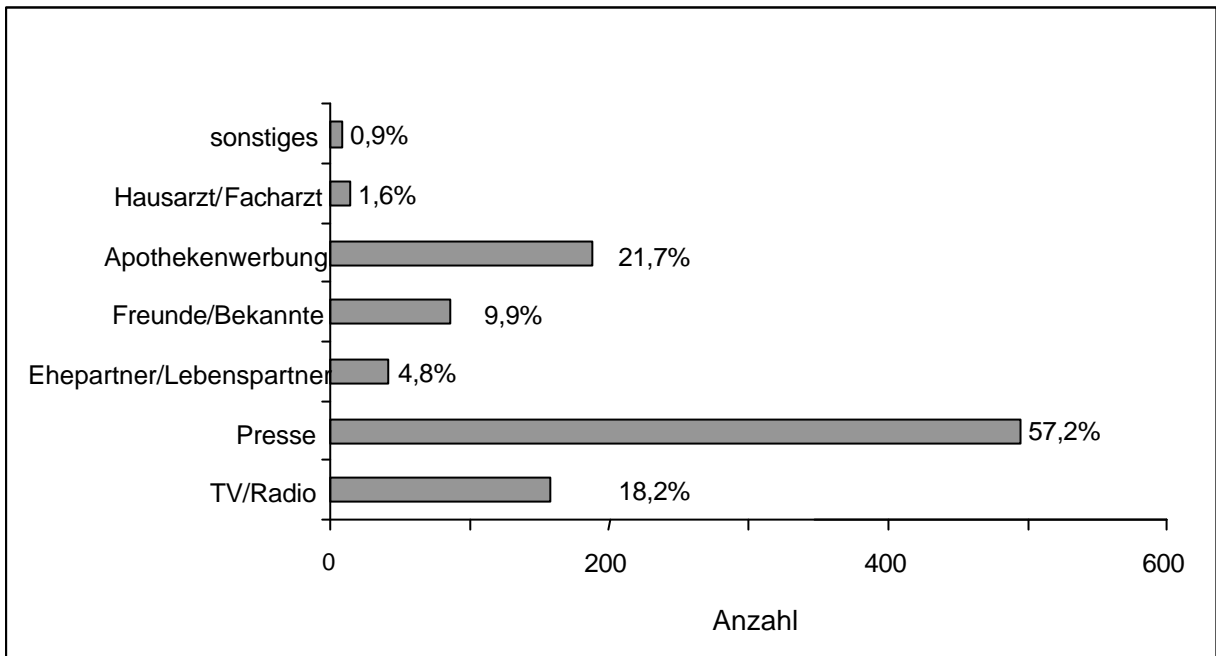


Abbildung 25 Informationsquellen zum Angebot des Schnelltests (n=991)

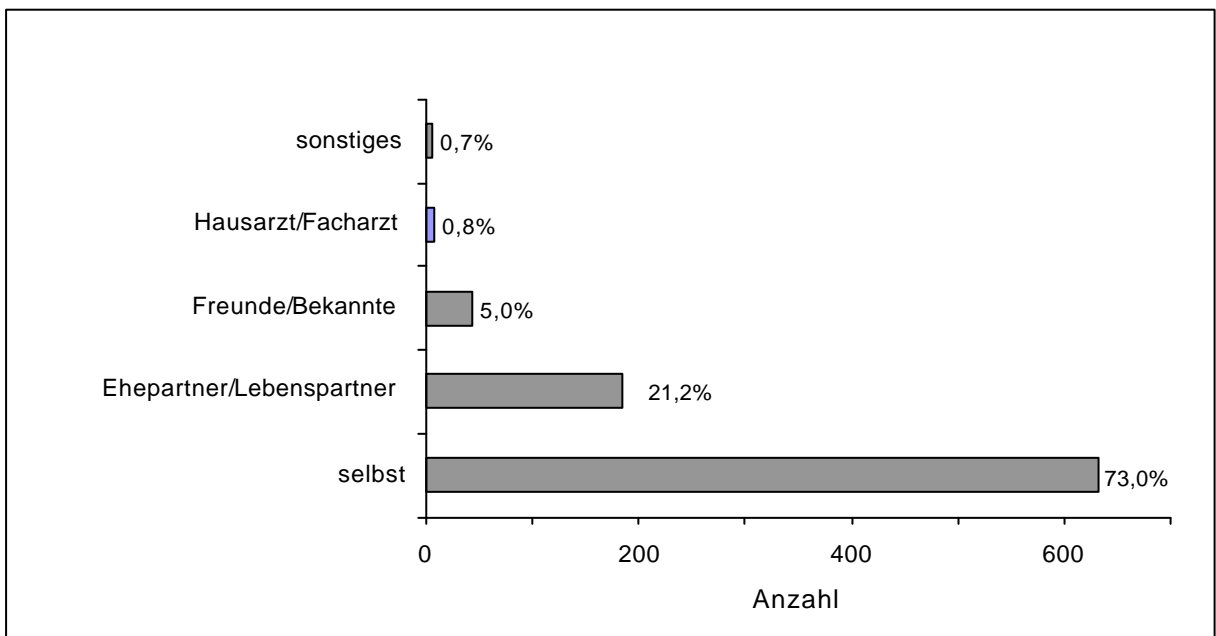


Abbildung 26 Einfluß auf die Entscheidung zur Studienteilnahme (n=872)

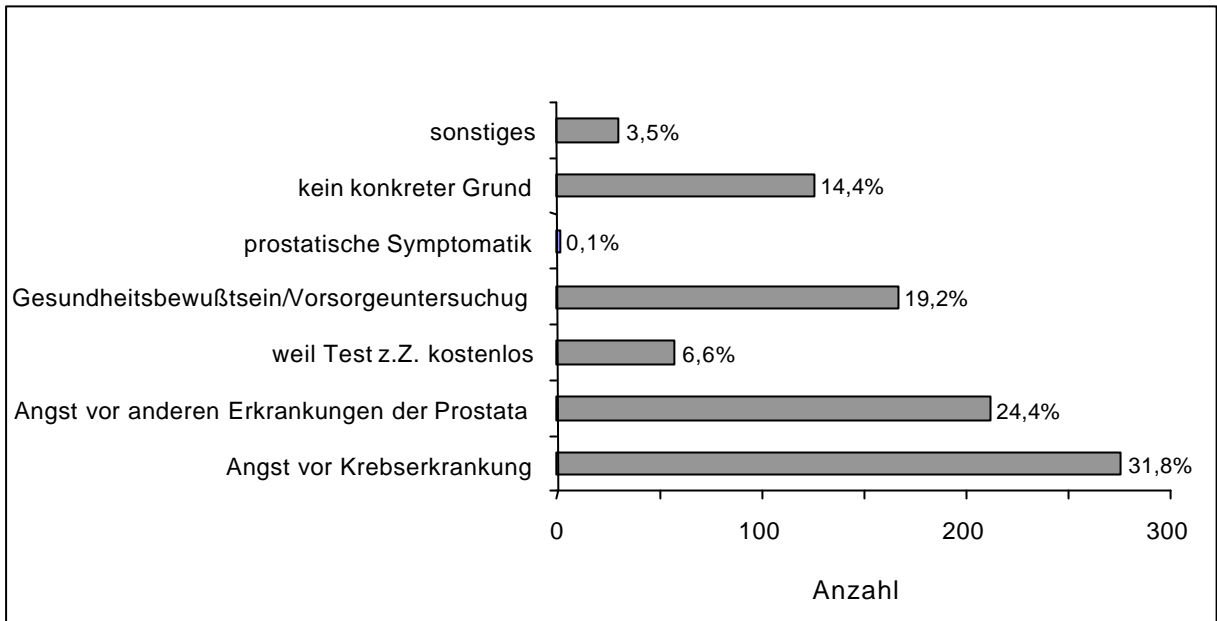


Abbildung 27 Motivation zur Teilnahme an der Anwenderstudie (n=865)

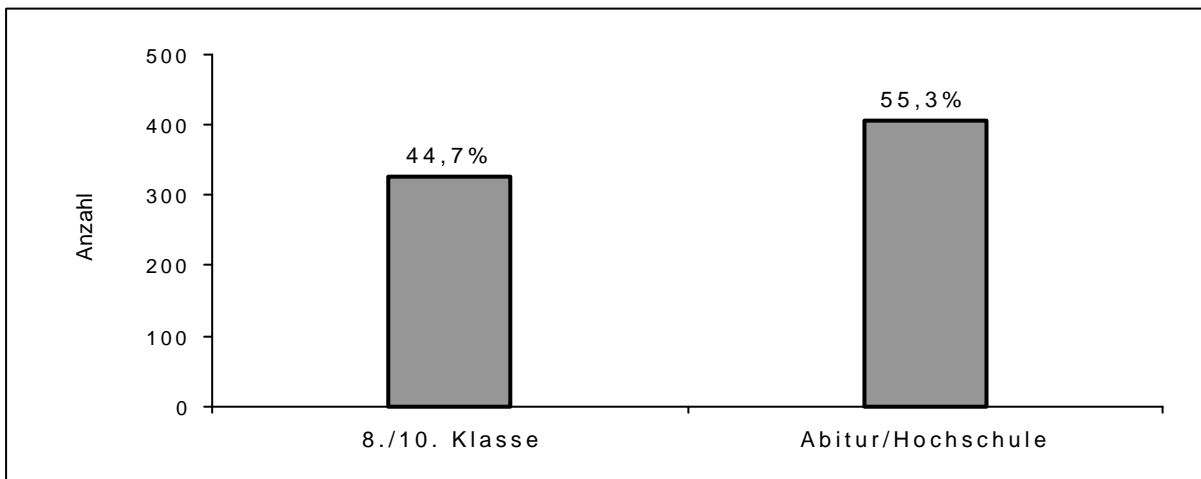


Abbildung 28 Bildungsgrad der Studienteilnehmer (n=732)

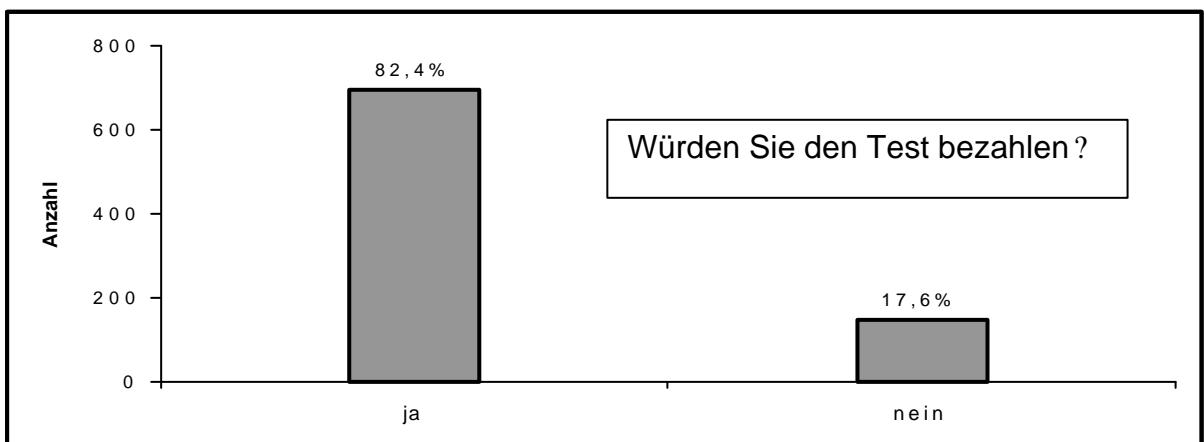


Abbildung 29 Zahlungsbereitschaft der Probanden zum Schnelltest (n=846)

## 5 Diskussion

### 5.1 Screening und Früherkennung beim Prostatakarzinom

Bei der Diagnostik maligner Tumoren lassen sich folgende Anwendungsbereiche von Tumormarkern unterscheiden:

- Diagnose nach Auftreten von Symptomen
- Stadieneinteilung, Therapieoption und Prognose
- Therapieüberwachung und Beurteilung des Therapieerfolges
- frühzeitige Erfassung der Tumorprogredienz (Rezidiv)
- Früherkennung und Screening

Bei den ersten 4 der oben genannten Punkten hat sich der Einsatz des PSA bereits klinisch bewährt, was in Abschnitt 2.3 der Einführung belegt werden konnte. Eine Bewertung hinsichtlich Früherkennung und Screening mit Hilfe des PSA soll im folgenden Abschnitt gegeben werden.

#### 5.1.1 Definition

Sehr oft werden die Begriffe Screening und Früherkennung fälschlicherweise gleichgestellt, existiert zwischen beiden jedoch ein grundlegender Unterschied (Hörtl 1998, Schmid et al. 1999a):

Unter **Screening** versteht man die Erfassung einer symptomlosen Erkrankung mit effizienten Methoden. Diese sollen nur eine minimale Morbidität beim Probanden verursachen und zudem kostengünstig sein. Die Probanden nehmen nach dem Zufallsprinzip daran teil und die Initiative zum Screening geht allein vom Untersucher aus. Es somit eine Untersuchung nach der Wahrscheinlichkeit, erkrankt zu sein. Screeninguntersuchungen werden meist staatlich initiiert, wie es beispielsweise bei der Tuberkulose-Reihenuntersuchung in der ehemaligen DDR der Fall war.

Bei der **Früherkennung** hingegen sucht der Patient in eigener Initiative den Arzt auf. Sie wird auch als „opportunistisches Screening“ bezeichnet. Die Patienten können asymptomatisch sein oder Beschwerden haben, und oftmals ist auch eine positive Familienanamnese der Anlaß. Zur Früherkennung zählt auch die Prostatakarzinomvorsorgeuntersuchung. Häufig wird unter Screening die Vorsorge- oder Früherkennungsuntersuchung an sich verstanden, und das eigentliche Screening wird als Populationsscreening bezeichnet.

### 5.1.2 Kriterien für ein Screening

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) existieren folgende Kriterien für ein Screening (aus Hörtl 1998 und Schmid et al. 1999a):

1. *Die Erkrankung muß für die einzelne Person und für die Gesamtbevölkerung ein relevantes gesundheitspolitisches Problem darstellen.*

Unzweifelhaft ist, daß das Prostatakarzinom ein relevantes und zunehmendes gesundheitspolitisches Problem darstellt. In fast allen Ländern zählt es zu den fünf häufigsten Krebsformen des Mannes, in den USA ist es sogar das häufigste diagnostizierte Karzinom (Dijkman und Debruyne 1996). Mit 11% hat es auch in Deutschland einen sehr hohen Anteil an der Krebssterblichkeit und ist inzwischen ebenfalls der häufigste Tumor des Mannes noch vor dem Bronchialkarzinom (Statistisches Bundesamt 1998, Robert Koch-Institut 2001). Die Wahrscheinlichkeit eines Mannes, zeitlebens an einem klinisch relevanten Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt 8%, daran zu versterben 3% (Stamey et al. 1993). Ungefähr 40% der 60 bis 70jährigen Männer haben in ihrer Prostata maligne invasiv wachsende Tumoren (Schmid et al. 1994). Bei dem stetig zunehmenden Anteil der älteren Bevölkerung ist somit auch mit einer steigenden Inzidenz der Patienten, die ihr Prostatakarzinom noch erleben und eventuell auch erleiden, zu rechnen.

2. *Anerkannte effiziente Therapieverfahren müssen zur Behandlung des frühen Prostatakarzinoms zur Verfügung stehen und somit einen günstigen Einfluß auf die Prognose haben.*

Die radikale Prostatovesiculektomie gilt als effizientes Therapieverfahren lokal begrenzter Tumoren (T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>), wobei hier 10-Jahres-Überlebensraten von bis zu 90% erreicht werden (Zincke et al. 1994). Sie stellt ein anerkanntes und sicheres Operationsverfahren mit einer Mortalität von 0,3% dar (Walsh 1997). Daneben kann auch die Strahlentherapie in kurativer Zielsetzung angewandt werden.

3. *Die nötigen diagnostischen und therapeutischen Ressourcen müssen ausreichend vorhanden sein.*

Die medizinische Versorgung in den westlichen Industrieländern stellt sicherlich ohne Zweifel die notwendigen Kapazitäten für ein Screening und die damit verbundenen

therapeutischen Konsequenzen zur Verfügung. Die Urologendichte ist dafür vor allem in Mitteleuropa ausreichend hoch. Neben dem PSA-Test, der heutzutage jedem Arzt zur Verfügung steht, mag es gegenwärtig lediglich einen Engpaß bei der ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie geben.

4. *Ein erkennbares Latenz- oder frühsymptomatisches Stadium muß vorhanden sein.*

Aufgrund des meist langsamen Wachstums des Tumors ist das asymptomatische Intervall zwischen seiner Entstehung und seiner Entdeckung ausreichend groß, um genügend Zeit für ein Screening zu haben. Es wird auf mindestens 10 Jahre geschätzt (Hörtl 1998).

5. *Der natürliche Verlauf der Erkrankung muß ausreichend bekannt sein.*

Diese wichtige Voraussetzung für ein Screening ist derzeit nicht gegeben. Es existieren wenig Informationen über die Entstehung von der malignen Transformation der Einzelzelle bis zur manifesten Ausprägung des frühen Prostatakarzinoms. So nehmen einzelne Karzinome aus bisher ungeklärten Gründen einen frühen aggressiven Verlauf, die meisten jedoch wachsen protrahiert und lange asymptomatisch. Weiterhin gibt es bisher, abgesehen vom familiären Risiko, keine sicheren Risikofaktoren für die Entstehung der Erkrankung (Abschnitt 2.2.3). Hingegen gelang in jüngster Zeit ein Nachweis der Abhängigkeit der biologischen Aggressivität des Karzinoms (Überlebensrate) vom in der Stanzbiopsie ermittelten Gleason-Score. Es zeigte sich hier anhand einer retrospektiven Studie von 767 Männern, daß bei einem ermittelten Score von 2 bis 4 ein Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 15 Jahre nach Diagnose von nur 4% besteht. Bei einem Gleason-Score von 8 bis 10 beträgt die Sterbewahrscheinlichkeit bei konservativer Therapie schon 42 bis 70% (Albertsen et al. 1998). Schmid et al. (1993) konnten zeigen, daß sich das Tumolvolumen exponentiell entwickelt und in Frühstadien nur langsam zunimmt.

6. *Geeignete Tests für die Früherkennung müssen vorhanden sein (hohe Sensitivität und Spezifität)*

Es besteht der allgemeine Konsens, daß für Screening bzw. Früherkennung beim Prostatakarzinom die Kombination von digital rektaler Untersuchung und PSA angewendet werden sollte. Der transrektale Ultraschall ist dafür weniger geeignet (Luboldt et al. 1999). Für die Beurteilung der Effizienz scheinen die Parameter Sensitivität und Spezifität weniger sinnvoll, da bei solchen Studien nicht-pathologische Befunde nicht nachverfolgt werden

können. Hier ist der positive Vorhersagewert (PPW) der sinnvollere Parameter, der die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung bei positivem Testergebnis beschreibt (Luboldt et al. 2000). In einer aktuellen prospektiven, multizentrischen Studie (Deutschland) wurden ca. 11650 Männer in 960 urologischen Praxen in ein Screeningprogramm involviert. Hier ergab sich ein PPW für die alleinige DRU von 16% und ein PPW für die alleinige PSA-Bestimmung von 17,5%. In Kombination beider Untersuchungen dagegen stieg der PPW auf 51% an (Luboldt et al. 2000).

*7. Die Tests müssen für die Zielgruppe tolerabel sein.*

Dieses Kriterium erfüllen die angewendeten Tests (DRU und PSA) zweifelsohne. Sie sind kaum belastend, wiederholbar und ohne Mortalität. Lediglich die Überwindung der Schamgrenze bei der rektalen Untersuchung mag für manchen Mann ein Problem darstellen. Zieht man die transrektale Stanzbiopsie zur Abklärung hinzu, so ist nach Raber et al. (2000) mit stationär behandlungsbedürftigen Komplikationen wie rektalen Blutungen, Hämaturien bzw. Hämospemien oder Fieber in insgesamt 0,7% der Fälle zu rechnen. Mit einer vorherigen Antibiose (Einzeldosis) kann die Infektionsrate deutlich reduziert werden (Aron et al. 2000).

*8. Es muß ausreichend Klarheit darüber bestehen, welcher Patient behandelt werden muß und welcher keiner Behandlung bedarf.*

Wie bereits erwähnt, unterliegt der natürliche Verlauf der Erkrankung großen Variationen. Es gibt keine sicheren Prognosefaktoren, die im Vorfeld einer Behandlung zwischen aggressiven, lebensbedrohlichen und relativ gutartigen, mit asymptomatischem Verlauf gekennzeichneten Tumoren zu differenzieren vermögen (Bangma 2000). Es bleibt daher oftmals ungeklärt, ob Patienten im klinisch frühen Stadium nicht auch ohne Therapie überleben würden. Somit bedürfte nicht jedes Prostatakarzinom einer Behandlung in kurativer Zielsetzung. Um eine Übertherapie und erhöhte Komplikationsraten zu vermeiden, sollte die Prostatovesiculektomie nur Männern mit einer mittleren Lebenserwartung von 10 Jahren zugeführt werden. Radikale Operationen scheinen oberhalb des 75. Lebensjahres im Vergleich zum allgemeinen Mortalitätsrisiko durch beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht sinnvoll (Lu-Yago et al. 1999, Wirth 2001, Huland 2000). Es gilt als unumstritten, daß Männer im Alter zwischen 45 und 65 Jahren von der Früherkennung profitieren können. Bei Männern über 75 Jahren scheint dies aus o.g. Gründen nicht angebracht und auch über dem 70. Lebensjahr nur

in Abhängigkeit von der Komorbidität (Huland 2000, Carter und Pearson 1999).

9. *Die Kosten von Screening und eventuell nachfolgender Behandlung müssen in Relation zu den Kosten der später entdeckten Erkrankung stehen.*

Aufgrund der bisher unzureichenden Datenlage sind die Kosten für ein Screening nur schwer einzuschätzen. Hier ist vor allem der Vergleich zwischen dem finanziellen Aufwand einer rechtzeitig erkannten und kurativ behandelten Erkrankung und dem für ein bei Diagnosestellung bereits fortgeschrittenem Befund und seinen Folgekosten bis zum Ableben des Patienten schwierig. Eine Klärung dieser Problematik stößt auch an die Grenzen der Ethik. Nach einer Studie von Krahn et al. (1999) betragen die Gesamtkosten für ein Screening in Kanada 1995 rund 45 Millionen Kanadische Dollar. Dabei fielen 35% auf die Ausgaben für Screening, Diagnose und Stadieneinschätzung, und 61% der Summe wurden für die Therapie benötigt. Nach einer Hochrechnung hätte ein Screening für alle Rentner in Canada 1995 rund 317 Millionen Dollar gekostet; das ist mehr als die Ausgaben für die gesamte Prostata-Betreuung im Jahre 1995. Für das Jahr 2005 wurden Screeningkosten von rund 219 Millionen Dollar prognostiziert. Candas et al. (2000) bezifferten die Gesamtkosten für die Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms mit rund 2400 bis 7100 Kanadischen Dollar, wenn das PSA bereits zum Pre-Screening eingesetzt wird. In Deutschland betragen 1995 die Kosten für die reine PSA-Bestimmung mehrere Millionen Mark (Semjonow und Roth 1997), wobei laut aktuellem EBM den Krankenkassen für eine Gesamt-PSA-Bestimmung 11,00 DM in Rechnung gestellt wird (EBM Stand 1. Juli 2001). In den Niederlanden werden derzeit rund 45 PSA-Tests pro 1000 Männer in der Altersgruppe von 55 bis 69 Jahren, initiiert von den Hausärzten, durchgeführt (Beemsterboer et al. 2000).

Eine einheitliche Meinung besteht sicherlich darüber, daß ein kontinuierliches Screening und dessen Folgekosten bei Männern zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr von keinem Gesundheitssystem der Welt tragbar sind. Auch aus diesem Grund erscheint ein Screening nicht sinnvoll, und die Empfehlung geht daher zur individuellen Früherkennung (siehe auch Abschnitt 5.1.4). Hier kommen vor allem gesundheitsbewußte Männer oder solche mit positiver Familienanamnese in Frage. Unterstützt wird dieses Konzept beispielsweise durch eine prospektive Kohortenstudie von Carter et al. (1999). Es zeigte sich hier, daß eine Verminderung der PSA-Screeningintensität bei älteren Männern (>60 Jahre) und einem niedrigen PSA-Ausgangswert (< 0,5 ng/ml) zu keiner Erhöhung der Rate an unentdeckten Karzinomen nach einem Beobachtungsintervall von 15 Jahren führt.



10. Die Untersuchungen sollen kontinuierlich geführt werden (Verlauf) und keine einmalige Maßnahme sein.

Der PSA-Verlauf ist ein wichtiges und sinnvolles Kriterium in der Früherkennung des Prostatakarzinoms und hilft einen asymptomatischen Erkrankungsverlauf besser einzuschätzen. Hier spielen vor allem die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und PSA-Verdoppelungszeit eine Rolle. Sie erhöhen im Vergleich zum reinen PSA-Serumspiegel den positiven Vorhersagewert (PPW) in der Früherkennung (siehe Abschnitt 2.3.5). Nach Carter et al. (1997) ist ein Beobachtungsintervall von 2 Jahren bei Männern mit initialem PSA-Wert von kleiner 2,0 ng/ml und unauffälligem rektalen Tastbefund ausreichend. Für Risikopatienten (Ausgangs-PSA-Wert größer 2 ng/ml, positive Familienanamnese, Afro-amerikaner) ist eine höhere Beobachtungsfrequenz sinnvoll. Auch Pannek und Brands (2000) empfehlen prinzipiell ein PSA-Beobachtungsintervall von 2 Jahren.

### 5.1.3. PSA-Grenzwert (Cutoff)

Der Cutoff bezeichnet den angenommenen oberen Grenzwert eines Tumormarkers bei gesunden Personen und wird anhand von Normalpopulationen ermittelt. Er ist keine starre Grenze und kann je nach Zielstellung variiert werden. Will man möglichst viele Tumoren erfassen, so wird der Grenzwert tiefer angesetzt, unter Inkaufnahme von falsch positiven Ergebnissen. Die diagnostische Wertigkeit von Tumormarkern hängt also in großem Maße von der Festlegung ihres Cutoff ab (Abbildung 30).

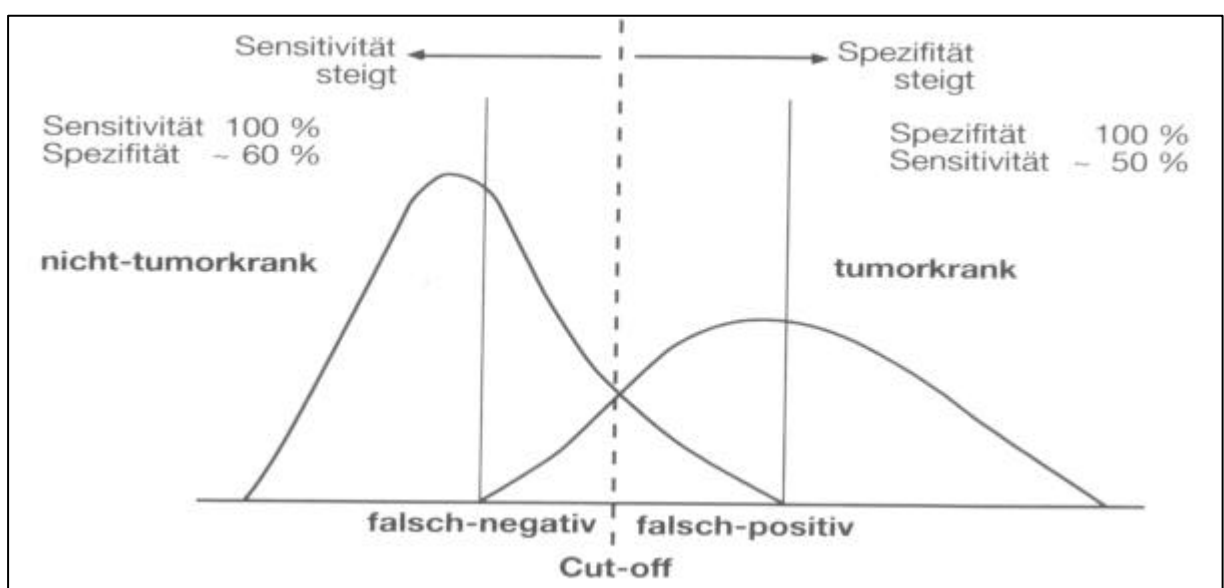


Abbildung 30 Unterscheidung zwischen „Nicht-Tumorkranken“ und „Tumorkranken“ mittels Tumormarker (aus Fateh-Moghadam und Stieber 1993)

Für das PSA galt bis in jüngster Zeit der Grenzwert von 4,0 ng/ml als unumstritten. Neueste Studien geben jedoch Anlaß zur Annahme, daß durch Absenkung des Cutoff mehr Tumoren erkannt werden. So werden nach Catalona et al. (2000) durch einen Grenzwert von 2,6 ng/ml mehr potentiell kurable Karzinome erfaßt, ohne dabei die Zahl klinisch insignifikanter Tumoren zu erhöhen. Sie fanden in ihrer Screeningstudie dadurch ebenfalls mehr Prostatamalignome im Frühstadium, und der Anteil der Karzinome, die allein durch einen PSA-Wert zwischen 2,6 und 4,0 ng/ml auffielen, lag bei 20%. Auch in der multizentrischen europäischen Screeningstudie lagen nach Schröder et al. (2000) 36,5% der erfaßbaren Karzinome im PSA-Bereich von 2 bis 4 ng/ml. Die Hälfte der nicht erfaßten Tumoren mit PSA-Werten bis 4 ng/ml waren aggressiver Natur (Gleason-Score >7 oder Anteile von Gleason 4-5). Die Autoren fordern somit mehr spezifischere Tests zur Aufdeckung organbegrenzter Karzinome, wobei diese Ergebnisse durch prospektive Beobachtungen bestätigt werden müssen. Nach einer Tiroler Screeningstudie mit über 21.000 Probanden empfehlen Horninger et al. (2000) ebenfalls einen Cutoff von 2,5 ng/ml bei Männern im Alter von 45 bis 49 Jahren zur Diagnostik von vermehrt klinisch signifikanten, organbegrenzten und potentiell kurablen Karzinomen.

Dem gegenüber hält Carter (2000) einen Grenzwert von kleiner 4 ng/ml bei Männern ab 50 Jahren für nicht vertretbar. Dies würde die Validität des PSA in der Karzinomvorhersage nicht verbessern und die Zahl der kurablen Tumoren nicht signifikant erhöhen. Somit sei insgesamt keine Mortalitätssenkung zu erwarten bei dramatischer Erhöhung der Prostatabiopsierate und den damit verbundenen Kosten und Belastungen für die Patienten. Es wird vielmehr, insbesondere bei Risikopatienten, eine gezielte Früherkennung bereits ab dem 40. Lebensjahr mit Untersuchungsintervallen von 2 Jahren gefordert (Carter und Pearson 1999). Auch nach Luboldt und Rübber (2000) ist trotz der Diskussion über altersspezifische Referenzwerte ein Cutoff von 4,0 ng/ml nach wie vor sinnvoll. Dies scheint nach Meinung der Autoren ein guter Kompromiß zwischen effektiver und auch ökonomisch und ethisch vertretbarer Früherkennung für alle Altersgruppen zu sein.

Weltweit ist momentan jedoch ein allgemeiner Trend zu PSA-Grenzwerten zwischen 2,5 und 3,0 ng/ml abzusehen, insbesondere bei der Prostatavorsorgeuntersuchung von jüngeren Männern ab dem 40. Lebensjahr.

#### 5.1.4 Screening oder Früherkennung

Derzeit wird eine sehr intensive und auch teilweise kontroverse Diskussion um den Nutzen des reinen Screenings beim Prostatakarzinoms geführt. Während in einigen Teilen der Welt das Screening gesundheitspolitisch gefördert wird (z.B. USA, Canada, Japan), stößt es in vielen Ländern auf Ablehnung. Zur Klärung der Frage sind zur Zeit weltweit ca. 350.000 Männer in Studien involviert, worunter die wichtigsten hier kurz aufgeführt sind:

- European Randomized Study of Screening for Prostate Carcinoma (ERSCP)
- Prospektive Multizentrische Studie in Deutschland
- Prostate, Lung, Colon and Ovarian Cancer Screening – USA (PCLO)
- Prostate Intervention versus Observation Trial – USA (PIVOT)
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program – USA (SEER)

Hauptsächliches Ziel ist die Klärung der Frage, ob durch gezieltes Screening die Mortalität des Prostatakarzinoms gesenkt werden kann als eine grundlegende Voraussetzung für die Rechtfertigung eines Screenings. Das Prostatakarzinom ist vor allem eine Erkrankung des alten Mannes mit einem Häufigkeitsgipfel über dem 70. Lebensjahr (Abschnitt 2.2.3), so daß dessen Lebenserwartung oftmals durch andere Grunderkrankungen begrenzt ist. Es besteht damit die Gefahr, daß durch die Diagnose zu vieler nicht behandlungsbedürftiger Erkrankungen eine Übertherapie herbeigeführt wird, wobei bis zu 9% klinisch insignifikanter Prostatakarzinome operiert werden (Ohuri et al. 1994). Hieraus resultiert auch eine nicht unerhebliche Verminderung der Lebensqualität, da beispielsweise die radikale Prostatovesiculektomie nicht selten zu Harninkontinenz (7,9%), Harnblasenentleerungsstörungen (19,5%) oder Erektionsstörungen (12,8%) führt (Benoit et al. 2000). Auch die anfallenden steigenden Behandlungskosten spielen eine immer stärkere Rolle - hier ist nicht zuletzt die medikamentöse Antiandrogentherapie zu nennen. Der bisher nicht geklärte Verlauf der Erkrankung bei einem langem natürlichen, anfangs weniger aggressiven Intervall und fehlende Prognosefaktoren (ausgenommen das familiäre Risiko) sind weitere Argumente gegen ein Screening (Bangma 2000). Auch das PSA selbst bringt Probleme mit sich, die sich vor allem in der verminderten Spezifität bei der Differenzierung zwischen benigner Prostatahyperplasie und Malignom widerspiegeln (Abschnitt 2.3.3). Durch den hohen Anteil an BPH-Patienten in urologischen Praxen zeigt rund ein Drittel der Männer pathologische und oftmals auch zur Biopsie führende PSA-Werte (> 4 ng/ml), wobei nur in etwa 30% der Fälle bei einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml und auffälligem rektalen Tastbefund auch ein

Prostatakarzinom gefunden wird (Schmid et al. 1996). Außerdem geht das Prostatakarzinom in bis zu 20% der Fälle mit unauffälligen PSA-Werten einher (kleiner 4 ng/ml), so daß hier die Erkrankung unter Umständen unerkant bleibt (Catalona et al. 1991). Hier können zwar altersspezifische Referenzwerte Abhilfe schaffen, die jedoch mit einer vermehrten Zahl unnötiger Biopsien bei jüngeren Männern und den damit möglichen Komplikationen verbunden sind (Littrup et al. 1994).

Die Einführung des PSA zusätzlich zur digital rektalen Untersuchung Ende der 80er Jahre führte weltweit zu einem teilweise exzessiven Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms, ohne dabei die Mortalität bisher sichtlich zu senken (Abschnitt 2.2.2). In den USA jedoch wurde von 1990 bis 1995 eine Abnahme der Sterberate im Mittel von 0,7% pro Jahr ( $p > 0,05$ ) im Vergleich zu steigenden Raten in den Jahren zuvor ermittelt (Wingo et al. 1998). Weltweit hingegen stieg die Mortalität im gleichen Zeitraum um rund 1% pro Jahr an (Hankey et al. 1999). Ein positiver Effekt konnte auch in Quebec und in ganz Canada beobachtet werden, wo die Mortalität im Zeitraum von 1991 bis 1997 um 23% bzw. 9,6% sank. Die Autoren führen dies jedoch nicht auf das 1990 in Canada eingeführte Screening zurück, da eine Mortalitätssenkung erst 10 bis 15 Jahre nach dessen Einführung zu erwarten sei. Ursächlich kommt hier eher die konsequentere Therapie vor allem durch den palliativen Androgenentzug in Frage (Meyer et al. 1999). Auch der Mortalitätsrückgang in den USA ist eher auf ein verbessertes Therapieregime, insbesondere die verbesserte Prophylaxe durch beispielsweise fettarme Ernährung (Oliver et al. 2000) oder die stark angestiegene Zahl radikaler Prostatovesiculektomien von 7% auf 32% (1982-1992) zurückzuführen (Hankey et al. 1999). Basierend auf dem langsamen natürlichen Verlauf der Erkrankung kommt ebenfalls die weit vor dem PSA eingesetzte rektale Untersuchung ursächlich dafür in Frage (Gilliland et al. 1994).

Demgegenüber gilt es als gesichert, daß Screening und Früherkennung zur verstärkten Diagnose von organbegrenzten Frühstadien als Voraussetzung für eine kurative Therapie führen. So ist beispielsweise in der laufenden europäischen Screeningstudie (ERSCP) ein Rückgang des Stadiums und des Malignitätsgrades zu beobachten. Hier wiesen in der Kontrollgruppe 24% der Karzinomträger Metastasen gegenüber nur 1% in der Screeninggruppe auf, und die Karzinomfindungsrate als Grundvoraussetzung für ein erfolgreiches Screening war mit 4,7% höher als das durchschnittliche Erkrankungsrisiko eines Mannes von 2 bis 3% (Schröder et al. 1999). In einer japanischen Studie mit 1125 Männern waren von 17 entdeckten Karzinomen 16 auf die Prostata beschränkt (Uchida et al. 2000). Auch Catalona et al. (1997) konnten zeigen, daß sich die Zahl der organbegrenzten Karzinome ( $T_1$ - $T_2$ ) durch gezieltes Screening auf über 80% steigern läßt.

Es kann zusammenfassend festgestellt werden, daß nach der derzeitigen Datenlage der Nutzen eines Massenscreenings in Hinblick auf die Senkung der Mortalität, der Kosten und der Lebensqualität nicht bewiesen ist (Luboldt und Rübben 2000), auch wenn ein Prostatakarzinomscreening von der American Cancer Society ab dem 40. Lebensjahr empfohlen wurde (Mettlin 1993). Ohne diesen Beweis ist ein generelles Screening als unethisch anzusehen (*primum non nocere*), da die therapeutischen Folgen und deren psychische und körperliche Belastung für den Patienten medizinisch nicht vertretbar sind. Valide Erkenntnisse aus den derzeit laufenden Studien sind erst in 5 bis 10 Jahren zu erwarten.

Da eine primäre Prävention des Prostatakarzinoms nicht existiert, stellt die individuelle Früherkennung hingegen die einzige Möglichkeit zur Erkennung von kurativ behandelbaren Tumoren dar. So sollte insbesondere Patienten mit Miktionsymptomen, positiver Familienanamnese und auch gesundheitsbewußten Männern eine Früherkennungsuntersuchung mit Hilfe des PSA ab dem 40. Lebensjahr nicht vorenthalten werden, auch wenn diese in Deutschland bisher nicht gesetzlich verankert ist.

## 5.2 Beurteilung der Testsysteme

### 5.2.1 Spezifität und Sensitivität

Für den **Serumtest** zeigte sich nach einer Inkubationszeit von 10 Minuten die günstigste Kombination aus Spezifität und Sensitivität im Bezug zum PSA-Cutoff von 4,0 ng/ml (Tabelle 11). Von 74 Serumproben mit quantitativ ermittelten PSA-Werten < 4,0 ng/ml fielen  $77,0 \pm 6,0\%$  richtig negativ aus (Spezifität). Für die 116 Proben mit naßchemischen PSA-Werten  $\geq 4$  ng/ml waren  $91,4 \pm 4,0\%$  der Tests richtig positiv (Sensitivität). Es fiel auf, daß ein Großteil der beobachteten Abweichungen (62,9%) im um den Cutoff gelegenen PSA-Konzentrationsbereich von 3 bis 5 ng/ml lagen. Im Bereich von 2 bis 3 ng/ml wurden 18,5% aller diskrepanten Testergebnisse beobachtet, und im Bereich kleiner 2 ng/ml waren alle Tests richtig negativ. Ab einem naßchemischen PSA-Wert von 5 ng/ml wurden 5,4% falsch negative Ergebnisse ermittelt (5 von 92 Tests), dies entspricht einer Diskrepanzrate von 18,9%. Seren mit einem PSA größer 10 ng/ml wurden stets als positiv erkannt (Abbildung 31). Alle Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom und PSA-Werten größer 4 ng/ml hatten ein positives Schnelltestergebnis.

Jung et al. (1999) evaluierten das gleiche Testsystem anhand von 99 Serumproben im Bereich von 0,2 bis 20,4 ng/ml, wobei 67 Proben unterhalb und 32 Proben oberhalb einem PSA von 4 ng/ml lagen. Als Referenzmethode kam der Immulite-PSA-Assay<sup>®</sup> zum Einsatz, dessen Variationskoeffizient mit dem des Abbott-Assays<sup>®</sup> vergleichbar ist. Sie ermittelten dabei eine Spezifität von 88% und eine für gut befundene Sensitivität von 87% (Tabelle 23). Angaben über die PSA-Bereiche, in denen besonders viele Befunddiskrepanzen auftraten, machten die Autoren nicht. Außerdem ist unklar, ob eine Gleichverteilung der Proben in den einzelnen PSA-Bereichen beachtet wurde. Diese ist vor allem für die analytische Beurteilung von großer Relevanz, auch wenn man durch die vorgenommene Selektion nicht mehr von einer normalen urologischen Patienten Klientel ausgehen kann und somit keine Aussage über die Krankheitsprävalenz möglich ist. So würde beispielsweise eine besonders große Anzahl von Tests im PSA-Bereich von 0 bis 2 ng/ml, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit immer richtig negativ ausfallen, zu einer scheinbaren Erhöhung der Spezifität führen.

Weiterhin existieren in der Literatur mehrere Arbeiten zu ähnlichen Schnelltestsystemen für Serum basierend auf dem Prinzip der Festphasenimmunochemie (Tabelle 23). Es fällt dabei auf, daß die Angaben für Sensitivität und Spezifität für ein und denselben Test erheblich differieren. Als eine Ursache hierfür ist die schon angesprochene Ungleichverteilung der Proben in den PSA-Konzentrationsbereichen zu sehen. So lagen für den

*BioSign*-Test bei den Untersuchungen von Choi et al. (1994) 323 von 549 Proben im Bereich kleiner 2 ng/ml bzw. 428 Proben hatten ein PSA von kleiner 4 ng/ml. Auch bei den Untersuchungen von Madersbacher et al. (1996) zum *Oncoscreen*-Test fielen 104 von 238 Proben in den Bereich von 0 bis kleiner 2 ng/ml.

Bei nahezu allen Testsystemen bereitete der PSA-Bereich um 4 ng/ml die meisten Probleme in der Beurteilung der Farbreaktion. Madersbacher et al. (1996) evaluierten 36,8% falsch negative Testbefunde im Bereich von 4 bis 6 ng/ml und führten die Fehlerquote zum einen auf ungelöste technische Probleme sowie auf die teilweise nicht unerhebliche Varianz naßchemischer Bestimmungsverfahren vor allem im Cutoff-nahen Bereich zurück. Der entscheidende Faktor jedoch liegt sicherlich in der individuell unterschiedlichen Erfahrung der Untersucher in der Beurteilung der zum Teil schwachen Farbreaktion in diesem Bereich begründet.

Tabelle 23 Evaluierungsergebnisse anderer Schnelltestsysteme für Serum

Test-Bezeichnung	Spezifität (%)	Sensitivität (%)	n	Quelle
PSA Check 1	88	87	99	Jung et al. 1999
BioSign PSA	92-97	56-79	161	Lein et al. 1996
	95,5	96,7	549	Choi et al. 1994
Quick Pack II PSA	93	93	99	Jung et al. 1999
PSA STAT-PAK	87	67	99	Jung et al. 1999
Seratec-PSA	97	80	99	Jung et al. 1999
One Step PSA (TM)	90,4	100	147	Dok An et al. 2001
Oncoscreen-PSA	94,9	89,9	238	Madersbacher et al. 1996
	94	97	71	Semjonow et al. 1995b

Interessant ist weiterhin die Tatsache, daß nach Lein et al. (1996) die Validitätsangaben bei Nutzung von drei verschiedenen naßchemischen Bestimmungsmethoden zwischen 11 und 37% (Sensitivität) bzw. 4 und 15% (Spezifität) schwanken. Dies macht wiederum den bereits erwähnten Einfluß der Referenzmethode auf die Evaluierung der Testsysteme und die mögliche Fehlerquote naßchemischer Bestimmungsmethoden deutlich.

Die meisten Autoren hielten eine Sensitivität von ca. 90% oder mehr für ausreichend (Jung et al. 1999, Madersbacher et al. 1996, Semjonow et al. 1995b, Lein et al. 1996), wobei Choi et al. (1994) keine Bewertung der von ihnen ermittelten Validität zum *BioSign*-Test vornahmen. Der *PSA-STAT-PAK*-Test sowie der *BioSign*-Test wurden aufgrund ihrer ungenügenden Sensitivität für die klinische Nutzung als indiskutabel eingestuft (Jung et al. 1999, Lein et al.

1996). Somit ist die im Vergleich mit den Literaturangaben in dieser Arbeit ermittelte Spezifität und Sensitivität für den Schnelltest mit Serum als akzeptabel im Hinblick auf eine klinische Nutzung einzustufen. Unterstützt wird dies durch die erstmalige Evaluierung des Serumtestes, bei der sich eine Spezifität von 88,9% und eine Sensitivität von 97,9% zeigte (Berg et al. 1997).

Für den **Vollbluttest** ergaben sich eine ähnlich akzeptable Sensitivität von  $90,5 \pm 4,2\%$ , beziehungsweise eine etwas höhere Spezifität von  $83,8 \pm 5,2\%$  beim Ablesen der Farbreaktion nach 10 Minuten (Tabelle 17). Fast zwei Drittel (60,8%) der diskrepanten Testbefunde fielen in den Cutoff-nahen Bereich von 3 bis 5 ng/ml, und es war ebenfalls kein falscher Testbefund bei PSA-Werten kleiner 2 ng/ml zu finden. Alle Proben mit einem PSA größer 8 ng/ml wurden richtig positiv wiedererkannt, und 17,3% aller Befunddiskrepanzen fielen in den Bereich von 5 bis 8 ng/ml (Abbildung 31). Wie auch beim Serumtest wurden alle Proben von Patienten mit einem naßchemischen PSA größer 4 ng/ml und der Diagnose Prostatakarzinom positiv befundet.

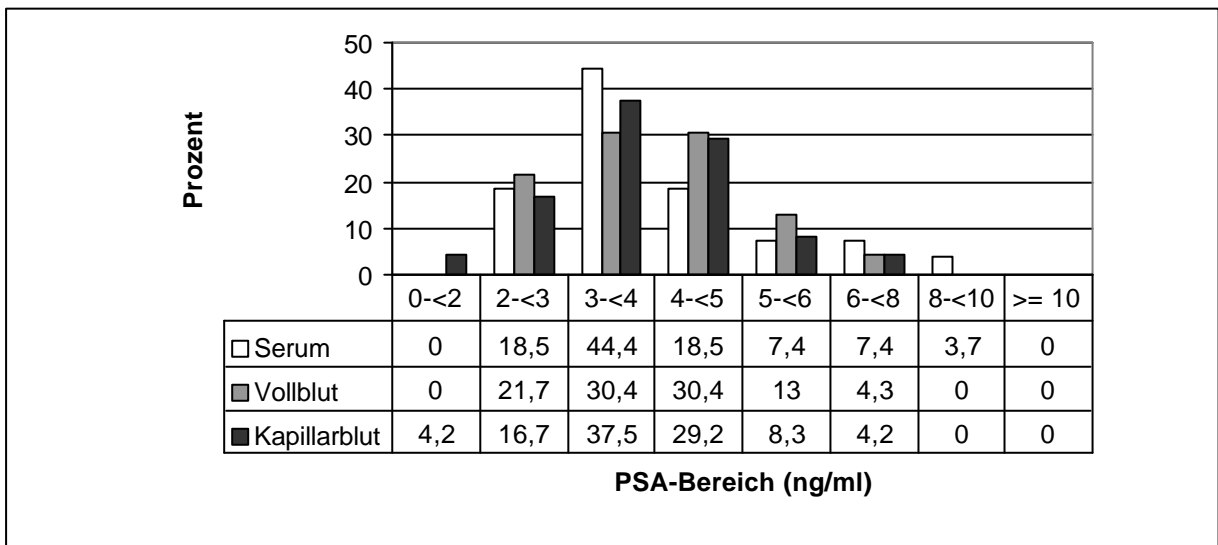


Abbildung 31 diskrepante Testergebnisse (bezogen auf Gesamtdiskrepanz) nach einer Inkubationszeit von 10 min. (Serum und Vollblut) bzw. 12 min. (Kapillarblut)

Auch für den **Kapillarbluttest** fielen die Ergebnisse nach einer Inkubationszeit von 12 Minuten ähnlich aus. Es konnten eine Spezifität von  $81,3 \pm 5,6\%$  und eine Sensitivität von  $91,1 \pm 4,1\%$  ermittelt werden, wobei der Probenumfang und die Gleichverteilung in den einzelnen PSA-Bereichen mit denen des Serum- bzw. Vollbluttestes vergleichbar waren (Tabelle 20). Zwei Drittel (66,7%) aller diskrepanten Testbefunde waren wiederum im Cutoff-nahen PSA-Bereich von 3 bis 5 ng/ml zu finden. Im Bereich kleiner 2 ng/ml wurde



einer von 26 Tests falsch positiv befundet und im Bereich kleiner 3 ng/ml 5 von 53 Tests (Diskrepanzrate von 20,9%). Wie auch beim Vollbluttest wurden alle Proben ab einem PSA von 8 ng/ml (n=49) als pathologisch wiedererkannt, und die Diskrepanzrate lag im Bereich von 5 bis 8 ng/ml bei 12,5% (Abbildung 31). Von 26 Proben mit histologisch gesicherten Prostatakarzinomen und einem PSA größer 4 ng/ml wurde eine Probe negativ bewertet, wobei der naßchemische PSA-Wert bei 6,51 ng/ml lag.

Vergleicht man die Validitätsangaben der Bluttestsysteme mit denen des Tests für Serum, so ist für diese ebenfalls von einer akzeptablen Spezifität und Sensitivität auszugehen. Kritisch ist jedoch für die gesamte Evaluierung anzumerken, daß die Anwendung von mehreren Referenzmethoden oder die naßchemische PSA-Doppelbestimmung aus organisatorischen Gründen nicht möglich war. Auch hätte eine Testwiederholung bei diskrepanten Befunden zur weiteren Abklärung und Objektivierung beitragen können. Grund der Nichtdurchführung war, daß unmittelbar nach Testbefundung der naßchemische PSA-Wert nicht vorlag und der Patient kein zweites mal zu einem späteren Zeitpunkt getestet werden konnte. Da als Referenzmethode aber ein international anerkanntes Verfahren genutzt wurde, sollte dies die Evaluierungsergebnisse nicht in Frage stellen.

### **5.2.2 Inkubationszeit**

Der **Serum-** sowie der **Vollbluttest** zeigten nach einer Inkubationszeit von 10 Minuten das günstigste und für die Praxis effizienteste Verhältnis aus Spezifität und Sensitivität, welches sich auch in der Höhe des Youden-Indexes widerspiegelt. Dieser fiel für den Serum-Test nach 10 Minuten mit 0,68 bzw. 0,74 für den Vollbluttest im Vergleich zur Inkubationszeit von 15 oder 20 Minuten am höchsten aus (Tabelle 11 und Tabelle 17). Somit erwiesen sich die Angaben des Herstellers (Inkubationszeit 10 bis 15 Minuten) als ungünstig. Nach 15 Minuten zeigte sich zwar bei beiden Testsystemen eine deutlich höhere Sensitivität im Vergleich zum Ablesen der Farbreaktion nach 10 Minuten, jedoch geht dies mit einem deutlichen und inakzeptablen Verlust an Spezifität einher. Folge davon wären vor allem beim Serumtest vermehrt falsch positive Testbefunde und somit mehr unnötige naßchemische PSA-Kontrollen, wenn man davon ausgeht, daß jeder positive Schnelltestbefund naßchemisch nachkontrolliert werden sollte. Für den Serumtest konnten diese Ergebnisse von Jung et al. (1999) bestätigt werden, die in ihren Untersuchungen für das gleiche Testsystem ebenfalls ein Ablesen der Farbreaktion nach ca. 10 Minuten empfahlen.

Aus den Erfahrungen der Untersuchungen mit Serum und Vollblut wurde für den **Kapillarbluttest** die Farbreaktion zusätzlich nach 12 Minuten in der Absicht bestimmt, ein noch günstigeres Verhältnis aus Spezifität und Sensitivität zu erhalten. Auf ein Ablesen nach 20 Minuten wurde aufgrund der zu erwarteten inakzeptablen Spezifität verzichtet. Tatsächlich erwies sich eine 12-minütige Inkubationszeit günstiger und für die Praxis sinnvoller im Vergleich zum Vollbluttest (höhere Sensitivität), wenngleich der Younden-Index geringfügig schwächer ausfiel als beim Ablesen nach 10 Minuten (Tabelle 20).

Da in der täglichen Routine ein auf die Minute genaues Ablesen meist nicht möglich ist, erscheint aus den gewonnenen Erfahrungen eine Inkubationszeitangabe von 10 bis 12 Minuten für alle drei Schnelltests sinnvoll. In jedem Fall sollte ein Unter- bzw. Überschreiten dieser Zeitspanne vermieden werden. Weiterhin wäre für die Praxis eine Inkubationszeit-unabhängiges Testsystem sehr zweckmäßig, so wie es für die Schnelltests *Seratec-PSA*, *Quick Pack II PSA* und *Biosign-PSA* beschrieben wurde (Tabelle 23). Dies sollte vom Hersteller für eventuelle Weiterentwicklungen des untersuchten Tests berücksichtigt werden. Ein optisches Lesegerät könnte hier durch Automatisierung der Testbefundung eine weitere Alternative sein.

### 5.2.3 Semiquantitative Beurteilung

Für die Unterscheidungsfähigkeit des **Serumtestes** zwischen Proben mit einem PSA größer oder kleiner 4 ng/ml ergab sich ein PSA-Wert von 4,6 ng/ml für das 90%-Perzentil negativer Testergebnisse bzw. 3,4 ng/ml für das 10%-Perzentil der positiven Schnelltestbefunde (Abbildung 11). Es zeigte sich hierbei eine Überlappung der Perzentilen, die auf ein vermindertes Differenzierungsvermögen des Testes direkt am Cutoff schließen läßt. Jung et al. (1999) ermittelten in ihren Untersuchungen für das gleiche Testsystem eine noch größere Überlappung. Es ergab sich ein PSA-Wert von 3,7 ng/ml für das 90%-Perzentil bzw. 1,9 ng/ml für das 10%-Perzentil, und sie schlußfolgerten daraus ein vermindertes Differenzierungsvermögen des Testes am Cutoff. Berücksichtigt man jedoch die bereits erwähnte und auch bei anderen Schnelltestsystemen zu beobachtende erschwerte Aussagekraft im Cutoff-nahen Bereich (indifferente Farbreaktion), so sollte insgesamt von einem akzeptablen Differenzierungsvermögen des Serumtests zwischen PSA-Werten größer oder kleiner 4 ng/ml ausgegangen werden.

Ähnlich verhielt es sich für den **Vollblut- und Kapillarbluttest**. Für den Vollbluttest ergab sich ein Wert von 4,4 ng/ml für das 90%-Perzentil bzw. 3,9 ng/ml für das 10%-Perzentil, und für den Kapillarbluttest wurden 4,4 ng/ml (90%-Perzentil) bzw. 3,6 ng/ml (10%-Perzentil)

ermittelt (Abbildung 15 und Abbildung 19). Auch hier ist unter Berücksichtigung der Tatsache, daß ein Großteil der diskrepanten Testbefunde im PSA-Bereich von 3 bis 5 ng/ml zu finden ist, von einem akzeptablen Differenzierungsvermögen zwischen pathologischen und nicht pathologischen PSA-Werten auszugehen.

Eine Möglichkeit zur leichteren Differenzierung zwischen negativem und positivem Schnelltestbefund stellt der direkte Farbvergleich mit dem Kontrollstreifen dar, der dabei die gleiche Farbintensität wie bei einer PSA-Konzentration von 4 ng/ml besitzt. Dies wurde von Lein et al. (1996) für den Serumtest *Biosign-PSA* beschrieben. Für alle 3 in dieser Arbeit untersuchten Tests ist zu bemerken, daß entgegen den schematischen Abbildungen in der Packungsbeilage der Kontrollstreifen, außer bei sehr hohen PSA-Werten (größer 30 ng/ml), eine deutlich intensivere Farbreaktion als die Testbande selber zeigte (Anhang 2a und 3a). Dies kann den Untersucher verwirren, und es sollte dahingehend eine Änderung des Tests bzw. ein Hinweis in der Packungsbeilage erfolgen. Auch könnte sich der direkte Vergleich der Farbreaktion mit einer Farbtafel, welche die Farbintensität am Cutoff widerspiegelt, als sinnvoll erweisen.

Für die **semiquantitative Aussagekraft** der Tests wurden die naßchemischen PSA-Werte für das 90%-Perzentil des vorhergehenden bzw. das 10%-Perzentil des nachfolgenden Farbbereiches ermittelt (Abbildung 12, Abbildung 16 und Abbildung 20). Es zeigten sich dabei bei allen 3 Testarten deutliche Überlappungen zwischen den 4 Farbbereichen, insbesondere zwischen schwach positiv und positiv bzw. positiv und stark positiv. Bezieht man sich auf die Empfehlungen von Berg et al. (1989), so sind die Schnelltests für eine visuelle semiquantitative Beurteilung nicht geeignet.

Bei der Durchführung der Tests konnte eine gewisse Korrelation zwischen der Farbintensität und dem naßchemischen PSA-Wert beobachtet werden. Es ist jedoch fraglich, ob diese für einen Vergleich mit einer Farbreferenzskala ausreicht. Da zum Zeitpunkt der Untersuchungen eine solche Skala, wie sie beispielsweise bei Urinteststreifen verwendet wird, nicht vorlag, wäre dies ein durchaus sinnvoller Ansatz für weitere Untersuchungen.

Die Anwendung eines optischen Lesegerätes könnte eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung und Objektivierung der semiquantitativen Aussage hinsichtlich einzelner PSA-Konzentrationsbereiche darstellen. Diese Geräte arbeiten meist auf dem Prinzip Lichtreflexionsmessung, wobei entweder einzelne Bereiche oder auch die ganze Reaktionsbande abgetastet werden. Vor allem für die Bluttestsysteme könnte sich dies jedoch problematisch gestalten, da die streifige Hintergrundverfärbung mit Farbüberlagerungseffekten im Bereich der Reaktionsbande (Abschnitt 5.2.6) zu erheblichen Meßfehlern führen kann. Bei der

Entwicklung eines solchen Lesegerätes sollte dieser Problematik besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Denkbar wäre hier die Anwendung bestimmter Software, welche solche Farbartefakte zu kompensieren vermag, oder es müssen Verbesserungen am Teststreifen selber erfolgen. Das geschulte Auge erweist sich bei der vorliegenden Testversion sicherlich als sicherer in der Deutung dieser Artefakte.

#### 5.2.4 Reliabilität

Die Daten zur Ermittlung der **Intraassaystabilität** belegen für den Serum- und Vollbluttest die hohe Wiederfindungsrate bei 10 unmittelbar nacheinander durchgeführten Tests. Für den **Serumtest** wurden bei einem PSA-Wert von 2,18 bzw. 8,97 ng/ml alle 10 Seren als richtig negativ bzw. positiv wiedererkannt. Lediglich im Cutoff-nahen Bereich betrug die Wiederfindungsrate nur 80% (Tabelle 12). Diese Ergebnisse korrelieren gut mit denen anderer Schnelltests. Für den *Oncoscreen*-Test ermittelten Madersbacher et al. (1996) eine 100%ige Reproduzierbarkeit für Seren mit 1,0 und 15,0 ng/ml, und 9 von 10 Seren mit einem PSA von 6,0 ng/ml wurden als richtig positiv bewertet. Auch Lein et al. (1996) konnten für den *Biosign*-Schnelltest eine 100%ige Reproduzierbarkeit für PSA-Werte von 2,3 und 8,3 ng/ml ausfindig machen.

Für den PSA-Schnelltest mit **Vollblut** ergab sich im Vergleich zum Serumtest lediglich beim PSA-Wert von 4,68 ng/ml eine verminderte Wiederfindungsrate von 70% (Tabelle 18). Da es in der Literatur keine Hinweise auf laborchemische Unterschiede zwischen PSA im Voll- und Kapillarblut gibt, ist für den **Kapillarbluttest**, bei dem die Intraassaystabilitätsbestimmung nicht möglich war, eine ähnlich hohe Wiederfindungsrate anzunehmen.

Bei der **Interassaystabilität** wurde für den **Serumtest** ebenfalls eine Reproduzierbarkeit von 100% für die Konzentrationen 1,49 und 9,34 ng/ml evaluiert (Tabelle 13). Bei einem PSA von 3,2 ng/ml wurden 4 falsch positive und bei 4,81 ng/ml 3 falsch negative Befunde beobachtet. Diese verminderte Interassaystabilität im Vergleich zur Intraassaystabilität wird in der Regel auch bei vielen naßchemischen Labortests beobachtet und ist dort vor allem auf Kalibrierungsprobleme der Geräte an verschiedenen Tagen zurückzuführen. Beim Schnelltest kann man dies ausschließen, da die Testsysteme einer Charge innerhalb des vorgeschriebenen Haltbarkeitszeitraumes alle gleich valide arbeiten müßten. Vielmehr kommt für die verbesserte Intraassaystabilität der Informationsgewinn der Farbintensität aus der unmittelbar vorhergehenden Testbefundung ursächlich in Frage, welcher an aufeinanderfolgenden Tagen (Interassaystabilität) nicht in diesem Maße gegeben ist.

Für die **Interobserverstabilität** ergab sich beim **Serumtest** eine Übereinstimmung aller Serumproben unter Berücksichtigung richtig positiver bzw. negativer Befunde von 83,7% (Tabelle 15). Dabei lag sie im Konzentrationsbereich  $< 4$  ng/ml bei 73,0% bzw. 90,5% für Serumproben  $\geq 4$  ng/ml. Es fällt auch hier auf, daß die größten Unterschiede in der Beurteilung der Farbreaktion zwischen beiden Untersuchern im PSA-Bereich von 3 bis 5 ng/ml zu finden waren. Weiterhin spricht der Kappa-Wert von 0,89 ebenfalls für eine hohe Interobserverstabilität (Tabelle 16).

Für das gleiche Testsystem ermittelten Jung et al. (1999) eine Interobserverstabilität von ca. 95%, wobei bei dieser Angabe nicht klar ist, ob falsch negative bzw. positive Testergebnisse berücksichtigt wurden. Auch Lein et al. (1996) konnten für den *Biosign*-Test eine Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Untersuchern von 97% ermitteln.

Für den **Voll- und Kapillarbluttest** konnte aus den bereits angeführten Gründen eine Betrachtung der Interassay- und Interobserverstabilität nicht erfolgen (Abschnitt 3.3). Es läßt sich jedoch aus der vergleichbaren Spezifität und Sensitivität der Tests für Voll- und Kapillarblut mit dem Serumtest bei gleichem immunologischen Funktionsprinzip eine ähnlich gute Interassay- und Interobserverstabilität erwarten. Ebenfalls zeigen nach Fichtner et al. (1997) PSA-Werte aus getrocknetem kapillärem Ohrblut eine enge Korrelation mit den dazugehörigen Bestimmungen aus Serum.

Wie im Abschnitt 3.2.2 bereits erwähnt, stellt die **Chargenstabilität** eine äußerst wichtige Voraussetzung der Reliabilität dar und bringt bei immunologischen Verfahren oftmals Probleme mit sich. Aus bereits genannten Gründen wurde dieses Merkmal nicht mit in die Evaluierung einbezogen. Auch wenn durch den Hersteller des Tests dazu Untersuchungen vorgenommen werden und die Ergebnisse eindeutig scheinen (Abschnitt 3.3.7), ist nochmals zu betonen, daß dieses Qualitätskriterium essentiell für die Zuverlässigkeit des Tests ist. Laut Pharmabetriebsverordnung dürfen Fertigprodukte ohne Kontrolle der Charge mit den im Rahmen der Zulassung spezifizierten Anforderungen nicht ausgeliefert werden (Oeser und Sander 2000). Da momentan in Deutschland jedoch noch keine verbindlichen Qualitätskriterien für Schnelltests existieren und diese lt. Auskunft des Paul-Ehrlich-Instituts auch noch keine Zulassung benötigen (Schulz und Zagermann-Muncke 1999), sollten Stichproben im Umfang von Wurzel( $n + 1$ ) pro Testcharge erfolgen. Dies ist in der Qualitätskontrolle eine allgemein akzeptierte Größe (Müller 2001). Demzufolge dürfte eine Charge mit 20.000 Tests erst freigegeben werden, wenn rund 150 willkürlich ausgewählte Tests PSA-Proben in bestimmten Konzentrationsbereichen hinsichtlich größer oder kleiner 4

ng/ml richtig wiedererkennen oder im Cutoff-nahen Bereich bestimmte vorher definierte Grenzwerte nicht über- oder unterschreiten. Aufgrund des Umfangs dieser Kontrollen kann dies sicher nur in einem Referenzlabor geschehen, wobei der Einsatz eines optischen Lesegerätes zur Objektivierung der Untersuchungen wiederum von großem Nutzen scheint.

### 5.2.5 Weitere Einflußfaktoren

Tabelle 14 zeigt, daß beim **Serumtest** die klinisch wichtigen Parameter **Harnstoff** und **Kreatinin** sowie **antinukleäre Antikörper** (ANA) und **Rheumafaktoren** (RF) keinen visuell nachweisbaren Einfluß auf das Testergebnis hatten. Es kann davon ausgegangen werden, daß meßbare Serum-PSA-Werte bei Frauen meist unter 0,1 ng/ml liegen (Yu und Diamandis 1995 ). Somit fielen alle Proben richtig negativ aus, wobei sich in allen Fällen überhaupt keine Farbreaktion zeigte. Unter Einbeziehung der Angaben des Herstellers ist somit von einer Störunanfälligkeit des Serumtestes gegenüber anderen Stoffen auszugehen (siehe Abschnitt 3.3.7). Insbesondere scheint dabei beim Bluttest der Parameter Hämoglobin von Bedeutung, da hämolytische Proben in der Praxis häufig vorkommen. Diese Ergebnisse sind aufgrund des gleichen immunologischen Funktionsprinzipes sicherlich auch für den Voll- und Kapillarbluttest zu erwarten. Die Proben von Frauen (**Negativkontrollen**) wurden bei allen drei Testsystemen in allen Fällen als richtig negativ bewertet.

In der Literatur wird weiterhin der sogenannte **High-dose-hook-Effekt** beschrieben, ein Phänomen, bei dem Proben mit extrem hohen PSA-Werten falsch negativ ausfallen (Madersbacher et al. 1996, Choi et al. 1994, Semjonow et al. 1995b). Bei allen drei Schnelltestsystemen war dieser Effekt nicht nachweisbar, da Proben mit einem PSA-Wert von 296 ng/ml (Serum- und Vollbluttest) bzw. 302 ng/ml (Kapillarblutest) als stark positiv bewertet wurden.

Der **Einfluß des freien PSA** auf das Testergebnis ist ein weiteres Kriterium, das jedoch aus organisatorischen Gründen nicht direkt mit in die Untersuchungen aufgenommen werden konnte (keine zusätzliche f-PSA-Bestimmung möglich). Grundlegend hierfür ist der Gedanke, daß freies PSA bevorzugt vom Streifentest erkannt wird und somit mehr falsch positive Testbefunde, vor allem bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, verursacht. Semjonow et al. (1995b) beschrieben, daß der von ihnen untersuchte Schnelltest (*Oncoscreen*) vermehrt f-PSA erkennt, genaues Zahlenmaterial lag jedoch nicht vor. Dies allerdings konnte für den gleichen Test von Madersbacher et al. (1996) nicht bestätigt werden. Sie eruierten eine gleiche Sensitivität des Testes gegenüber freiem und komplexiertem PSA. Für den in dieser

Arbeit untersuchten Schnelltest beschrieben Jung et al. (1999) ebenfalls eine Bevorzugung in der Erkennung des freien PSA. Sie untersuchten dazu Proben, die nur freies PSA beinhalteten, und es traten positive Farbreaktionen ab einer f-PSA-Konzentration von 0,9 ng/ml auf. Die Autoren schlußfolgerten somit mehr notwendige naßchemische Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie.

Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe zum in dieser Arbeit behandelten Schnelltest für Serum erbrachten keine eindeutigen Hinweise für einen Einfluß des freien PSA auf das Testergebnis (Link et al. 1998). Hier wurde anhand von 105 Proben der Testbefund (Inkubationszeit 10 min.) mit 2 verschiedenen PSA-Assays verglichen. Es ist zunächst anzumerken, daß die Fallzahlen der falsch positiven bzw. falsch negativen Befunde minimal waren (für Abbott AxSYM<sup>®</sup> 2 falsch positive und 3 falsch negative, und für DPC Biermann IMMULITE<sup>®</sup> je 3 Fälle) und eine statistische Auswertung somit nicht möglich war. Die Einzelwerte der Quotienten aus f- und t-PSA der falsch positiven Tests lagen zwar teilweise über den Quotientenmittelwerten der richtig negativen bzw. die Quotienten der falsch negativen Tests unter den Quotientenmittelwerten der richtig positiven, woraus sich aber sicherlich keine valide Aussage ableiten läßt. Ebenfalls unterschieden sich die Mittelwerte der f/t-PSA-Quotienten in den einzelnen Befundkategorien (negativ, schwach positiv, positiv und stark positiv) nicht signifikant voneinander. Es stellt sich weiterhin die Frage, inwieweit dem Einfluß des freien PSA bei der nachgewiesenen guten analytischen Validität des Serumtestes Bedeutung zukommt. Eine Überprüfung dieses Kriteriums scheint jedoch nach der Vorgehensweise von Jung et al. (1999), Proben mit ausschließlich freiem PSA zu untersuchen, sinnvoll und sollte ein Ansatz für weitere Untersuchungen sein.

Anhand Tabelle 19 wird deutlich, daß die **Blutmenge** einen Einfluß auf die Farbintensität und damit auf das Testergebnis hat. Bei nahezu allen Proben war sie mit zwei Tropfen (ca. 50 µl) Vollblut stärker als mit einem Tropfen (ca. 25µl). Dieser Unterschied fiel allerdings zumeist nur sehr diskret aus und konnte deshalb nicht mit der bisher verwendeten semiquantitativen Einteilung zum Ausdruck gebracht werden. Trotz der Ausnahme bei einer Probe (PSA 5,24 ng/ml) ist somit von vermehrt falsch negativen Testergebnissen bei zu geringer Blutmenge (<50 µl) auszugehen.

### 5.2.6 Handling

Die Durchführung der **PSA-Teststreifenuntersuchung mit Serum** ist einfach und bedarf keiner besonderen Übung. Es ist darauf zu achten, daß der Streifen für ca. 10 Sekunden bis zur blauen Markierung in Serum getaucht wird und der Kontrollstreifen nach ca. 2 Minuten erscheint (Anhang 2a). In den Untersuchungen zeigte trotz dieser Bedingungen nur ein Teststreifen (ca. 0,5%) keinen Kontrollstreifen (Versager). Zur optimalen Beurteilung der Farbreaktion sollten die Lichtverhältnisse gut (Tageslicht) und die Hintergrundfläche (Auflage) weiß sein. In ca. 3% der Fälle (6 von 190 Tests) trat eine irritierende streifige Hintergrundverfärbung senkrecht zur Farbreaktionsbande auf, die jedoch keinen ersichtlichen Einfluß auf die Testbewertung hatte.

Der Vorteil des bereits nach ca. 10 min. vorliegenden Testbefundes wird jedoch erheblich durch das Handicap der nur durch medizinisches Personal durchführbaren Serumgewinnung gemindert und stellt somit einen großen Nachteil dar. Neben dem hohen finanziellen Aufwand einer Zentrifuge in Arztpraxen kommt der Zeit- und Arbeitsaufwand für das Zentrifugieren selbst hinzu. Eine Alternative dazu könnte die Serumgewinnung durch Absetzen des Blutkuchens und nachfolgendes Abpipettieren des Serums sein, wobei die Serummonovette dazu ca. 4 Stunden bei Kühlschranktemperatur stehen muß. Weiterhin liefert der Schnelltest im Vergleich zur naßchemischen Bestimmungsmethode nur qualitative PSA-Befunde bei gleicher Invasivität der Untersuchung, da die periphere Venenpunktion nicht erspart bleibt. Auch die weitaus geringeren Kosten für eine Testbestimmung (lt. Hersteller 3,90 DM pro Test) im Vergleich zur naßchemischen PSA-Bestimmung können diese Defizite nicht aufheben, so daß der Schnelltest für Serum trotz seiner akzeptablen Validität keine sinnvolle diagnostische Alternative im Vergleich zur naßchemischen Bestimmungsmethode ist.

Für den **Vollblut- und Kapillarbluttest** erwies sich das Handling ähnlich unproblematisch, wobei das Entnehmen von 2 Tropfen Kapillarblut etwas Übung erfordert. In den Untersuchungen wurde dafür zumeist die Fingerbeere genutzt, und diese ist auch im Vergleich zum Ohrläppchen zur Blutentnahme zu empfehlen. Dabei ist insbesondere darauf zu achten, daß die Blutsäule in der Plastikpipette (Anhang 3b) möglichst luftleer und bis zur aufgeprägten Markierung angesaugt wird. Somit wird zur Vermeidung von falsch negativen Ergebnissen die erforderliche Kapillarblutmenge von 2 Tropfen eingehalten. Hier sollten auch entsprechende Hinweise in der Packungsbeilage erfolgen. Bei den Untersuchungen wurde mit dieser Methode die Menge von 2 Tropfen Blut in den meisten Fällen ohne nochmaliges Anstechen erreicht. Allerdings könnten Pipetten mit Kapillarwirkung, die eine bestimmte



Menge an Blut automatisch ansaugen, diesen Vorgang erheblich erleichtern und zu noch genauerer Mengenapplikation beitragen. Eine andere Alternative könnte ein kleines Auffanggefäß für die Blutropfen sein, aus dem dann die entsprechende Blutmenge abpipettiert wird. Die Entnahme des Blutes durch den Probanden allein ist abzulehnen, da in vielen Fällen neben dem Ansaugen mit der Pipette ein gleichzeitiges kräftiges Auspressen der Fingerbeere notwendig ist. Das direkte Auftropfen des Blutes vom Finger auf den Testträger (hängender Tropfen) ist ebenfalls grundsätzlich abzulehnen, da das Blutvolumen hierbei zu ungenau ausfällt. Die Lichtverhältnisse für die Testdurchführung sollten denen des Serumtestes entsprechen, wobei durch den Testträgeraufbau auf eine weiße Hintergrundfläche verzichtet werden kann. Die Versagerquote belief sich bei beiden Bluttests auf ca. 4 bis 5%. Die Hauptursache lag hierbei in nicht richtig verschlossenen Testträgern, so daß das Gemisch aus Blut und Diluent nicht bis zum Kontrollstreifen transportiert wurde. Dies kann durch vorheriges Zusammendrücken der Testträger weitestgehend vermieden werden. Hier sind jedoch verstärkte Qualitätskontrollen durch den Hersteller erforderlich.

Im Vergleich zum Serumteststreifen trat nach ca. 10 Minuten eine deutlich häufigere (in ca. 40% der Fälle) und intensivere streifige Hintergrundverfärbung senkrecht zur Reaktionsbande auf. Diese kann den unerfahrenen Untersucher irritieren und durch Überlagerungen in diesem Bereich gerade um den Cutoff zu vermehrt falsch positiven Ergebnissen führen. Daß sich dies bei der Evaluierung nicht in einer Verminderung der Spezifität niederschlug, ist wohl am ehesten auf die bereits gewonnenen Erfahrungen aus den Vorversuchen zurückzuführen. Weiterhin war bei den Bluttestsystemen eine diffuse Hintergrundverfärbung (orange-braun) sowie die teilweise inhomogene Ausbildung der Reaktionsbande (am Rand stärker als in der Mitte oder umgekehrt, Anhang 3a) zu beobachten, was wiederum die Beurteilung der Farbreaktion erschwert. Von Seiten des Herstellers sollte diese Hintergrundverfärbung möglichst beseitigt werden oder in jedem Fall ein Hinweis in der Packungsbeilage erfolgen. Ebenfalls ist der Anwender bei allen 3 Testsystemen darüber zu informieren, daß sich neben dem erwähnten Farbintensitätsunterschied zwischen Reaktions- und Kontrollbande die Reaktionsbande im Vergleich zur Kontrollbande deutlich schmaler zeigt (Anhang 2a und 3a), und daß auch sehr schwache Farbreaktionen zur Vermeidung vermehrt falsch negativer Befunde als positiv bewertet werden müssen. Der Vorteil bei beiden Bluttestsystemen liegt zweifelsohne in der schnellen Verfügbarkeit des Testergebnisses ohne Vorarbeiten (Zentrifugieren). Für den Test mit Vollblut jedoch bleibt die invasive und nur in medizinischen Einrichtungen durchführbare periphere Venenpunktion bestehen, so daß auch er die laborchemische PSA-Bestimmung nicht sinnvoll ergänzt.

Das Defizit an Sensitivität und Spezifität und die nur qualitative Aussagekraft im Vergleich zur naßchemischen PSA-Bestimmung wird durch die unkomplizierte und prinzipiell überall durchführbare Teststreifenuntersuchung mit **Kapillarblut** bei minimaler Invasivität relativiert. Das schnell vorliegende Testergebnis nach 10 bis 12 Minuten könnte im Falle eines negativen Testbefundes eine erneute Arztkonsultation ersparen und bringt eine gewisse psychologische Entlastung des Patienten mit sich, wobei die Gefahr von falsch negativen Testbefunden nicht unterschätzt werden darf. Der Vorteil eines schnell verfügbaren Testergebnisses ist aber fraglich, da im Falle eines positiven Befundes das weitere Vorgehen mit dem Patienten, ggf. endend in der Prostatabiopsie, ausführlich besprochen werden muß und dem betroffenen Mann Bedenkzeit gegeben werden sollte. Auch nach Stamey (2001) vermitteln PSA-Schnelltestbestimmungen (point of care tests) den falschen Anschein der Notwendigkeit eines schnell verfügbaren PSA-Befundes.

Insgesamt könnte nur der Kapillarbluttest als einziger der 3 untersuchten Testvarianten eine sinnvolle Ergänzung zur herkömmlichen naßchemischen PSA-Bestimmung darstellen und eine Erhöhung der Akzeptanz und Effizienz in der Prostatakarzinomvorsorge bewirken. Der Schnelltest sollte jedoch aufgrund der genannten Probleme möglichst nur von in der Beurteilung der Farbreaktion erfahrenen Personen durchgeführt werden, und positive Testbefunde müssen ausnahmslos naßchemisch kontrolliert werden. Zur Objektivierung der Testbefundung scheint die Verwendung des schon mehrmals erwähnten optischen Lesegerätes notwendig. Aufgrund der beobachteten Farbreaktionseigenschaften (Hintergrundartefakte, Inhomogenität der Reaktionsbande) scheint hier maximal nur die semiquantitative Messung in Frage zu kommen, zumal der Test bezüglich einer quantitativen Aussage dann ein weiterer unter bereits über 60 in Deutschland zur Verfügung stehenden PSA-Assays sein würde (Abschnitt 2.4.2).

### 5.3 Jenaer Anwenderstudie und Fazit für die Praxis

Die Altersverteilung der Probanden der Jenaer Anwenderstudie zeigt, daß vor allem Männer im Alter von 45 bis 75 Jahren erfaßt wurden. In diese Altersgruppe, welche für die Früherkennung des Prostatakarzinoms von besonderer Bedeutung ist, fielen 91% aller Probanden. Nur 3% aller Männer waren jünger als 45 Jahre (Abbildung 22).

Aufgrund unvollständiger Postleitzahlangaben wurde die Zahl der Männer aus dem Einzugsgebiet der Stadt Jena im Alter von 45-75 Jahren auf ca. 1750 (75%) geschätzt. Die Bevölkerungsstruktur der Stadt wies zum 31.12.1998 rund 16350 Männer im Alter von 45 bis 75 Jahren auf (Thüringer Landesamt für Statistik 1998), so daß mit der Anwenderstudie rund 11% aller Männer dieser Altersgruppe erfaßt wurden. Somit konnte nahezu die jährliche Teilnahmerate an der Prostatakarzinomvorsorge in Deutschland von ca. 14% in nur 4 Wochen erreicht werden. Dabei ist einschränkend zu bedenken, daß die Akzeptanz der Studie durch aktive Werbung in den Medien (Presse, TV und Apothekenwerbung) und Aufklärungsarbeit zum Krankheitsbild erhöht wurde und mit der aktuellen Akzeptanzrate in Deutschland nicht direkt verglichen werden sollte. Es wird jedoch deutlich, daß durch eine gezielte Information und Aufklärung mehr Männer zur Krebsvorsorge rekrutiert werden können.

Die 2322 Schnelltestuntersuchungen wurden zum größten Teil in den 28 Jenaer Apotheken durchgeführt, wobei die Anzahl der durchgeführten Tests in den einzelnen Apotheken sehr stark differierte (Minimum 21, Maximum 216) (Tabelle 22). Als Gründe hierfür sind sicherlich die örtliche Lage der Apotheken, die Intensität der Schaufensterwerbung sowie die verschieden starke zeitliche Belastung und Motivation des testdurchführenden Apothekenpersonals zu sehen.

15,3% der Tests ergaben einen positiven Befund, wobei diese Zahl durch den sehr hohen Anteil falsch positiver Ergebnisse (74,6%) relativiert werden muß. Auch wenn nur 87 der 355 positiven Schnelltestbefunde (24,5%) naßchemisch kontrolliert wurden, so ist die wahre Zahl an Männern mit einem erhöhtem PSA eher im Bereich von 5 bis 10% zu suchen. Dies würde sich auch mit Früherkennungs- und Screeningstudien in Österreich (Tirol), Japan und Spanien (Madrid) decken, in denen 8% von 21078, 5,3% von 1125 bzw. 6,5% von 2600 Männern pathologische PSA-Werte aufwiesen (Horninger et al. 2000, Uchida et al. 2000, Martin et al. 1999). Nur in der aktuellen multizentrischen Früherkennungsstudie von Deutschland zeigten 14% von 11650 Probanden PSA-Werte größer 4 ng/ml (Luboldt et al. 2000).

Da teilweise auch den Männern mit negativen Schnelltestbefunden eine weiterführende ärztliche Konsultation empfohlen wurde, konnten 21 der 1967 negativen Tests naßchemisch kontrolliert werden. Hier zeigten sich in 81% richtig negative Befunde (n=17). 4 Schnelltests

mit PSA-Werten von 4,9; 5,3; 6,8 und 8,9 ng/ml fielen falsch negativ aus, wobei laut Angaben der weiterbehandelnden Urologen in keinem Fall ein Prostatakarzinom vorlag. Ein Großteil der falsch positiven Befunde (78%) war im PSA-Bereich von 3 bis 4 ng/ml zu finden und auch im Bereich kleiner 3 ng/ml war nur gut die Hälfte der Befunde richtig negativ (Tabelle 21). Auch der prozentuale Anteil positiver Testbefunde in den einzelnen Apotheken differierte sehr stark, er lag im Minimum bei 0 und im Maximum bei 41,1% (Mittelwert  $15,0 \pm 9,9\%$ ). Aufgrund des Studiendesigns konnten jedoch keine Aussagen über den Anteil der falsch positiven bzw. falsch negativen Befunde in den einzelnen Apotheken gemacht werden (Tabelle 22). Ursächlich für die relativ hohe Diskrepanzrate vor allem positiver Schnelltests im Vergleich zum naßchemischen PSA-Wert ist die bereits bei der Laborevaluierung beschriebene Abhängigkeit des Testergebnisses vom Untersucher und dessen Erfahrung bei der Beurteilung der Farbreaktion insbesondere im Cutoff-nahen Bereich zu sehen. Hier könnte vor allem die bereits angesprochene streifige Hintergrundverfärbung mit Farbüberlagerungseffekten einen großen Anteil gehabt haben. Auch die verschiedenen zum Einsatz gekommenen naßchemischen Bestimmungsverfahren, welche selbst auch eine Fehlerquelle darstellen können und nicht direkt miteinander verglichen werden sollten (Abschnitt 2.4.2), sind zu berücksichtigen. Eine unterschiedliche Krankheitsprävalenz der Probanden in Abhängigkeit von der örtlichen Lage der einzelnen Apotheken scheint unwahrscheinlich. Weiterhin ist unklar, inwieweit verschiedene Personen in den einzelnen Apotheken die Tests durchgeführt haben. Durch vorherige Information darüber, daß möglichst nur eine Fachkraft die Testuntersuchung vornimmt, hätte sicherlich ein Teil der falsch positiven Befunde vermieden werden können. Auch ist zu berücksichtigen, daß den testdurchführenden Personen ein Feedback bzw. eine Lernkurve im Vergleich der Farbtintensität mit dem naßchemischen PSA-Wert, wie dieser bei den eigenen Untersuchungen gegeben war, fehlte. Dies unterstreicht wiederum die Notwendigkeit des Einsatzes eines optischen Lesegerätes, da sonst vor allem bei Anwendung des Tests in den Apotheken durch verschiedene Untersucher die ermittelten Werte für die Spezifität und Sensitivität nicht zu erwarten sind.

Von größerer Bedeutung ist wohl die Rate an falsch negativen Befunden, da diese Männer mit tatsächlich pathologischen PSA-Werten und eventuell bereits klinisch relevanten Prostatakarzinomen unentdeckt bleiben würden. Auch wenn nur 1,1% aller negativen Tests naßchemisch kontrolliert wurden, so sind 81% richtig positive Befunde durchaus mit den Daten der Laborevaluierung (81,3%) vergleichbar. Dabei ist zu bedenken, daß das primäre Ziel der Anwenderstudie nicht die analytische Beurteilung des Kapillarbluttestes war. Hierzu müßten weitere Evaluierungen mit naßchemischer Kontrolle aller durchgeführten Schnelltests

im Sinne einer klinischen Studie (Phase II und III) erfolgen. Die laborchemisch kontrollierten positiven Tests lassen lediglich eine Aussage über den positiven Vorhersagewert des Schnelltests zu. Hier ergab sich eine 42,5%ige Wahrscheinlichkeit, daß bei positivem Befund auch tatsächlich ein PSA-Wert größer 4 ng/ml vorliegt.

15 Prostatakarzinome (0,7% aller Probanden) konnten durch die Anwenderstudie histologisch gesichert werden. Dies ist gut mit der Karzinomfindungsrate von 0,9% (197 von 21078 Probanden) in der Tiroler Früherkennungsstudie unter alleiniger Verwendung des PSA (naßchemische Bestimmung) vergleichbar (Horninger et al. 2000). Wird zusätzlich die digital rektale Untersuchung durchgeführt, so werden Raten von beispielsweise 2,2% bis zu 4,7% beobachtet (Luboldt et al. 2000, Schröder et al. 1999). Die Karzinomfindungsrate in der Jenaer Anwenderstudie von 0,7% entspricht somit einer Häufigkeit von ungefähr 650 Karzinomen auf 100.000 Untersuchte der Zielgruppe. In einer Vorsorgestudie der BRD aus dem Jahre 1990 belief sich dagegen die zumeist mit digital rektaler Untersuchung durchgeführte Früherkennung auf eine Rate von lediglich 127 pro 100.000 untersuchte Männer (Statistisches Bundesamt 1998). Durch die fehlende Zuarbeit vor allem der Hausärzte im Falle eines positiven Testergebnisses ist von einer noch höheren Karzinomdetektionsrate auszugehen, wobei leider auch Angaben der rückmeldenden Ärzte über die Biopsierate innerhalb des PSA-positiven Probandenkollektives fehlten.

Ein Großteil (60%) der entdeckten Karzinome befand sich im organbegrenztem Stadium  $T_2$ , 40% im Stadium  $T_3$ . Insgesamt konnten 11 Patienten einer radikalen Prostatovesiculektomie in kurativer Absicht zugeführt werden, wobei in 7 Fällen keine Metastasierung nachgewiesen wurde. In 4 Fällen lagen keine oder nur unvollständige Angaben zum Krankheitsstadium vor. Eine Beurteilung der Effizienz von Früherkennungsuntersuchungen ist nur durch den positiven Vorhersagewert (PPW) sinnvoll, da vor allem unauffällige Befunde aus ethischen Gründen nicht kontrolliert werden können (Luboldt et al. 1999). Geht man von dem bereits erwähnten PPW von gut 40% für den Schnelltest in der Erkennung pathologischer PSA-Werte und von einem PPW des PSA von knapp 20% in der Karzinomvorhersage selbst aus (Luboldt et al. 2000), so ergibt sich eine 8%ige Wahrscheinlichkeit, daß bei einem positiven Schnelltestbefund auch ein Prostatakarzinom vorliegt ( $40 \times 0,2 = 8$ ). Ein weitaus höherer Wert von rund 17% errechnet sich dagegen aus dem Anteil der gesicherten Karzinome, bezogen auf die Zahl der naßchemisch kontrollierten Schnelltests (15 von 87). Nach Luboldt et al. (2000) beträgt der PPW in der Karzinomvorhersage bei Kombination von PSA und DRU rund 50%, so daß sich bei einem positivem Schnelltestbefund in Kombination mit einem suspekten Tastbefund eine Karzinomwahrscheinlichkeit von rund 20% ergibt ( $40 \times 0,5 = 20$ ). Diese Betrachtungen gelten jedoch nur unter der Annahme, daß die Ergebnisse der nur zu rund

einem Viertel naßchemisch kontrollierten positiven Schnelltests repräsentativ für alle positiven Schnelltestbefunde sind und daß alle restlichen Patienten kein Prostatakarzinom bei normaler Erkrankungsprävalenz haben. Auch unter Berücksichtigung des Studiendesigns sind diese Zahlen somit äußerst kritisch zu sehen und sollen nur einen Ansatz der Objektivierung darstellen.

Ursächlich für die schlechte Informationsrückkopplung bei positivem Schnelltest kommt am ehesten die Tatsache in Frage, daß ein Großteil der Patienten aufgrund zu großer Hemmschwellen keinen Arzt oder nur ihren Hausarzt aufsuchten, wobei die erhaltenen Rückmeldungen ausschließlich von den Urologen stammten. Aber auch bei den Urologen selbst sind Informationsverluste trotz erfolgter naßchemischer Bestimmung nicht auszuschließen.

In die parallel zur Testdurchführung durchgeführte Befragung konnten nur weniger als die Hälfte der Probanden involviert werden. In vielen Fällen lehnten diese die Beantwortung der Fragen ab oder für das Apothekenpersonal stand zu wenig Zeit zur Datenerhebung zur Verfügung. Diese hätte besser selbständig durch die Probanden anhand ausführlicher Frage-schemata erfolgen sollen. Bezüglich der Informationsquellen zum Testangebot hatten Presse und Rundfunk/TV den größten Stellenwert (Abbildung 25). Besonders bei Nutzung solcher Massenmedien ist neben den Vorteilen des PSA auch auf seine Grenzen in der Früherkennung hinzuweisen, um eine Euphorie unter den Männern zu vermeiden. Der ärztliche Bereich hatte nur einen sehr geringen Stellenwert. Hier besteht vor allem hinsichtlich der Aufklärung über die diagnostischen Möglichkeiten und Grenzen des PSA in der Früherkennung großer Nachholbedarf. Dieses Erfordernis wird durch die Ergebnisse einer Fragebogenaktion von Jordan et al. (1999) unterstützt. Hier wußten nur 39% der 276 Probanden, daß es Bluttests zur Diagnostik von Erkrankungen der Prostata gibt, und 20% hatten keine Vorstellungen davon, wie der Arzt die Prostata untersucht. Die sehr unterschiedliche Akzeptanz von Screening- und Vorsorgeprogrammen mit Teilnahmeraten zwischen 22,7 und 74% (Martin et al. 1999, Gustafsson et al. 1992) wird auch durch die Tatsache unterstrichen, daß in der Befragung der Probanden die Motivationsgründe „Gesundheitsbewußtsein/Krebsvorsorge“ nur an dritter Stelle zu finden waren (Abbildung 27). Neben der eigenen Motivation spielte vor allem der Einfluß der Ehe- oder Lebenspartnerin eine wesentliche Rolle für die Teilnahme an der Schnelltestuntersuchung, wobei nach Angaben der Apotheken dies vor allem bei älteren Männern der Fall war (Abbildung 26). Weiterhin sehr interessant wäre die Frage gewesen, ob der Proband vorher schon einmal an einer Früherkennungsuntersuchung teilgenommen hat. Somit hätte man die Größe der Gruppe an Männern abschätzen können, die allein durch das kostenlose Testangebot motiviert wurden und für die Gesundheitsbewußtsein und Vorsorge

nicht im Vordergrund stehen. Es zeigte sich nämlich jüngst in einer großen aktuellen Früherkennungsstudie in Europa (Probandenzahl 28850), daß sich 45% der Männer zwischen 55 und 75 Jahren bereits vor Studienbeginn einer digital rektalen Untersuchung oder PSA-Bestimmung unterzogen hatten (Beemsterboer et al. 2000).

Der nur geringe Unterschied im Bildungsniveau der Probanden (Abbildung 28) läßt nicht die Aussage zu, daß Männer mit erweiterter Schulbildung ein erhöhtes Gesundheitsbewußtsein besitzen und somit vermehrt an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Sehr viel aussagekräftiger hingegen ist die Tatsache, daß über 80% der Männer den Schnelltest auch bezahlen würden (Abbildung 29) und daß nur weniger als 7% die Kostenfreiheit als Motivationsgrund zur Testdurchführung angaben (Abbildung 27). Dies wird unterstützt durch unveröffentlichte Ergebnisse einer im Frühjahr 2001 durchgeführten Marktanalyse der Hoyer-Madaus GmbH & Co. KG in 5 Leipziger Apotheken (Gundlach 2001). Hier wurden in nur einer Woche ca. 1200 PSA-Schnelltests für Kapillarblut (Uralen<sup>®</sup>) zum Preis von 27,45 DM verkauft. Ein Preis von 20 bis 30 DM pro Schnelltest scheint dabei in vertretbarer Relation zum durchschnittlichen Einkommen und den Ausgaben für viele andere pharmazeutische Produkte zu liegen.

Neben der Fragebogenerhebung waren die Apotheken angehalten, ihre Erfahrungen und Eindrücke im Umgang mit dem Test zu schildern. Es herrschte insgesamt Übereinstimmung darüber, daß das Handling gut und ausreichend einfach sei. In einigen Apotheken gestaltete sich der Umgang mit der Pipette anfänglich schwierig, wobei in einer Apotheke die Blutentnahme ohne Pipette direkt aus dem Ohrläppchen bevorzugt wurde (hängender Tropfen). Zwei Apotheken hielten die mitgelieferten Plastikpipetten für ungeeignet (Anhang 3b). Wie bereits in Abschnitt 5.2.6 erwähnt, bereitete auch in der Anwenderstudie die streifige Hintergrundverfärbung Probleme beim Einschätzen der Farbreaktion. Ebenfalls herrschte Einigkeit darüber, daß aufgrund fehlender Erfahrung schwache Farbreaktionen (Cutoff-naher Bereich) insbesondere vom Probanden selbst nur schwer zu beurteilen sind. Somit sei die Testdurchführung zu Hause durch vor allem ältere Männer nicht zu empfehlen. Viele jüngere Männer hingegen gaben an, den Test auch selber zu Hause durchführen zu wollen. Die Apotheken berichteten weiterhin über eine große Akzeptanz und Dankbarkeit der Männer über das Testangebot, wobei viele Probanden es als selbstverständlich ansahen, daß der Test in den Apotheken durchgeführt wird. Sehr interessant war auch die Information, daß viele Männer aufgrund zu großer emotionaler Hemmschwellen oder hoher Wartezeiten nicht ihren Urologen oder Hausarzt zur PSA-Untersuchung aufgesucht hätten. Zweifelsohne wäre es sinnvoll gewesen diese Fragestellung mit in die Erhebungen aufzunehmen, um so den Nutzen einer PSA-Schnelltestuntersuchung außerhalb der ärztlichen Versorgung zu unterstreichen.

Im Zuge der Gesundheitsstrukturreform spielen Kostenreduzierung und Sparmaßnahmen eine immer größere Rolle, wobei in Deutschland seit 1971 nur die digital rektale Untersuchung und der Stuhltest auf okkultes Blut in der Krebsvorsorge gesetzlich verankert sind (Luboldt und Rübben 2000). Die PSA-Bestimmung wird nach aktuellem Stand nur bei dringendem Verdacht auf ein Malignom oder in der Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms von den gesetzlichen Krankenkassen getragen, wobei die Kosten für die Gesamt-PSA-Bestimmung laut Einheitlichem Bewertungsmaßstab für Ärzte (EBM) bei 11,00 DM liegen (EBM Stand 1. Juli 2000). Die Einführung der individuellen Gesundheitsleistungen (IGEL) stellt seit kurzem einen Weg der finanziellen Entlastung der gesetzlichen Kostenträger dar. Per Definition fallen darunter Leistungen, die nicht zum Umfang der gesetzlichen Krankenversicherung gehören, aber dennoch von Patienten nachgefragt werden und ärztlich empfehlenswert oder je nach Intensität des Patientenwunsches zumindest ärztlich vertretbar sind (Krimmel 1998). Dazu zählt insbesondere auch die PSA-Bestimmung in der routinemäßigen Prostatavorsorgeuntersuchung, wobei die Laborkosten vom Arzt direkt auf den Patienten übertragen werden können. Für eine naßchemische PSA-Bestimmung können demnach in den neuen Bundesländern 29,41 DM und in den alten Bundesländern 34,20 DM berechnet werden (Krimmel 1999). Preiswertere Alternativen über andere Abrechnungsziffern des Kataloges für ärztliche Privatleistungen (GOÄ) sind bisher nicht vorgesehen (Stand 1. Januar 1996). Die Kosten für den Schnelltest mit Kapillarblut belaufen sich laut aktuellen Angaben des Herstellers für den Arzt auf 18,- DM. Somit ist dem Arzt die Möglichkeit gegeben, dem Patienten eine im Vergleich zur naßchemischen PSA-Bestimmung kostengünstigere und weniger invasive PSA-Schnelltestuntersuchung anzubieten. Allerdings ist es zweifelhaft, ob die primäre Durchführung einer PSA-Schnelltestuntersuchung in der Arztpraxis bei der verminderten Validität im Vergleich zur naßchemischen PSA-Bestimmung (Gefahr der falsch negativen Befunde) und der Notwendigkeit der naßchemischen Kontrolle von positiven Schnelltestbefunden einen wirklichen Vorteil darstellt und im Endeffekt nicht nur zu Mehrkosten für den Patienten führt.

Natürlich spielt gerade in der Prostatakarzinomfrüherkennung die umfassende Information des Mannes, insbesondere über die Vor- und Nachteile der PSA-Bestimmung, eine große Rolle und sollte Voraussetzung für jedes weitere Vorgehen sein. Vor allem im Falle eines positiven Testbefundes könnte ohne vorhergehende Aufklärung über die möglichen Konsequenzen Verunsicherung des Betroffenen entstehen. Nach einer EMNID-Umfrage vom Oktober 1997 gaben 84,7% der Befragten an, daß sie von ihrem Arzt über individuelle Gesundheitsleistungen informiert werden möchten und 76,6% wären bereit, sinnvolle Leistungen im Rahmen einer privatärztlichen Behandlung in Anspruch zu nehmen (Krimmel



1998). In der Jenaer Anwenderstudie gaben die meisten Männer an, über die umfangreich organisierte Aufklärungsaktion durch die Medien informiert worden zu sein. Eine gezielte Werbung in den Arztpraxen sollte zukünftig eine größere Rolle spielen, und die derzeitige Werbeaktion des Berufsverbandes der Deutschen Urologen (BDU) zeigt eine solche Möglichkeit auf. Somit könnte die Entscheidung über die Inanspruchnahme nicht generell empfohlener ärztlicher Leistungen, wie es die routinemäßige PSA-Bestimmung momentan ist, in das persönliche Ermessen des einzelnen, entsprechend informierten Mannes gelegt werden. Dies ist sicherlich auch im Sinne der Gesundheitsstrukturreform, bei der die Stärkung der Patientensouveränität ein wichtiges Anliegen ist.

Es bleibt trotz der nur eingeschränkten Verwertbarkeit der Daten der Jenaer Anwenderstudie festzuhalten, daß das primäre Ziel und der Nutzen der orientierenden PSA-Schnelltestuntersuchung die Erhöhung der Akzeptanz und Effizienz der Prostatakarzinomvorsorge sein sollte. Vor allem durch die herabgesetzte Hemmschwelle zur PSA-Untersuchung mit Kapillarblut in Apotheken im Vergleich zur aufwendigeren naßchemischen Bestimmung in Arztpraxen und Laboratorien könnten mehr Männer zur Prostatakarzinomvorsorgeuntersuchung sensibilisiert und motiviert und so dem Dilemma der nur 14%igen Akzeptanzrate von Krebsfrüherkennungsprogrammen in Deutschland entgegengewirkt werden (Schulz und Zagermann-Muncke 1999). Positive Schnelltestbefunde bedürfen selbstverständlich der naßchemischen PSA-Kontrolle durch den Arzt, die dann aber aufgrund eines Malignomverdachtens von der gesetzlichen Krankenversicherung getragen werden könnte. Ein dem Mann mitgegebenes Schnelltestbefund-Kärtchen erleichtert die Informationsübermittlung von der Apotheke zum weiterbehandelnden Arzt.

Zweifelsohne ist durch die Möglichkeit von falsch negativen Testbefunden die Gefahr einer falschen Sicherheit für den einzelnen Mann gegeben. Diese Gefahr wird jedoch dadurch relativiert, daß nach Carter et al. (1997) in einer Screeninguntersuchung 70% aller Männer zwischen 50 und 70 Jahren PSA-Werte kleiner 2,0 ng/ml aufwiesen und 95% aller gesunden Männer zeigen PSA-Werte kleiner 4 ng/ml (Myrtle o.J., ca. 1998). Somit ist eine mit der Schnelltestuntersuchung inakzeptable Rate an falsch negativen Befunden auf der Basis der ermittelten Validität in unteren PSA-Konzentrationsbereichen prinzipiell unwahrscheinlich. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse sind vermehrt falsch positive Befunde zu erwarten, wobei diese eher tolerabel scheinen als falsch negative. Auch die somit eingesparten Kosten für naßchemische PSA-Bestimmungen im Falle eines negativen Schnelltestergebnisses sind nicht unerheblich und könnten zur Entlastung der Solidargemeinschaft beitragen.

Die Absenkung des Cutoff des Schnelltests auf 2,5 bis 3 ng/ml scheint aufgrund der derzeitigen Datenlage in der Prostatakarzinomfrüherkennung sinnvoll (Abschnitt 5.1.3). Hiervon würden vor allem junge Männer ab dem 40. Lebensjahr profitieren mit dem Ziel der Erfassung vor allem organbegrenzter Tumoren. Zu bedenken ist dabei jedoch, daß dann vermehrt naßchemisch nachzukontrollierende positive Testergebnisse zu erwarten sind.

#### Nachtrag:

Der Schnelltest für Kapillarblut (Uralen<sup>®</sup>) ist seit dem Frühjahr 2001 in den Apotheken erhältlich und wird durch die Hoyer-Madaus GmbH & Co. KG (Monheim) vertrieben. Ebenfalls ist im September 2001 die Entwicklung eines optischen Lesegerätes (CARDIMAC-PSA-Controller<sup>®</sup>) zur semiquantitativen Messung des Voll- und Kapillarbluttests durch die CARDIMAC GmbH (Lüdersdorf) abgeschlossen worden (Müller 2001). Somit steht erstmals ein innovatives, valides Instrument zur Verfügung, daß dem Dilemma der sehr geringen Akzeptanz der Prostatakrebsfrüherkennung in Deutschland entgegenwirken und mehr Männer zur Vorsorgeuntersuchung zum Arzt führen kann. In Verbindung mit dem Lesegerät wurde ebenfalls der Cutoff des Tests auf 3 ng/ml herabgesetzt, und Chargenkontrollen werden seit August 2001 im dafür bestimmten Referenzlabor in der Klinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt.

## 6 Zusammenfassung

Krebserkrankungen, insbesondere das Prostatakarziom, stellen ein zunehmendes gesundheitspolitisches Problem dar. In den USA und auch in Deutschland ist das Prostatakarzinom bereits das häufigste Malignom des Mannes. Die Inzidenz der Erkrankung ist in den neunziger Jahren drastisch angestiegen, wobei neben der demographischen Entwicklung die Intensivierung von Früherkennung und Screening mit Hilfe des prostataspezifischen Antigens als ursächlich anzusehen ist. Vor allem wegen seiner Organspezifität ist das PSA einer der effizientesten Tumormarker in der Medizin und besitzt seinen unumstrittenen Nutzen in der Prognose und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms. In der Früherkennung erhöht es die Karzinomerkennungsrate in Verbindung mit der digital rektalen Untersuchung und ermöglicht die Diagnose von Frühstadien, die mit der radikalen Prostatovesiculektomie effizient in kurativer Absicht behandelt werden können.

Aufgrund der fehlenden primären Prävention des Prostatakarzinoms spielt, wie bei fast allen Krebsarten, die Früherkennung die bedeutendste Rolle in der Erkennung vor allem organbegrenzter und damit noch primär kurabler Tumoren. Allerdings erscheint wegen des bisher fehlenden Nachweises der Sterblichkeitssenkung ein generelles Prostatakarzinom-screening nicht gerechtfertigt. Valide Ergebnisse der derzeit in vielen Ländern laufenden Studien sind diesbezüglich erst in 5 bis 10 Jahren zu erwarten. Leider nehmen in Deutschland nur 14 Prozent aller Männer an der gesetzlich verankerten Vorsorgeuntersuchung teil, so daß nach Möglichkeiten gesucht werden muß, die Akzeptanz der Krebsfrüherkennung zu erhöhen. Auch die bisher in der Krebsvorsorge nicht gesetzlich verankerte und von den Kostenträgern nicht finanzierte PSA-Untersuchung sollte insbesondere Männern mit Miktionsbeschwerden, positiver Familiennanamnese oder erhöhtem Gesundheitsbewußtsein nicht vorenthalten werden.

Bezogen auf einen PSA-Cutoff von 4 ng/ml zeigte der evaluierte Schnelltest für Serum, Voll- und Kapillarblut auch im Vergleich mit anderen PSA-Schnelltests eine für die Anwendung in der Praxis akzeptable Spezifität von 77,0% bis 83,8% bzw. eine Sensitivität von 90,5% bis 91,4%, wobei es bisher in Deutschland keine definierten Qualitätsanforderungen für Schnelltests gibt. Im Gegensatz zu den Angaben des Herstellers in der Packungsbeilage ist für alle drei Testvarianten eine Inkubationszeit von 10 bis 12 Minuten einzuhalten. Für die einfachere Nutzung in der täglichen Routine wäre ein von der Inkubationszeit unabhängiges Testsystem oder der Einsatz eines automatisierten optischen Lesegerätes sinnvoll. Die größte Rate an diskrepanten Testbefunden im Vergleich zum naßchemischen PSA-Wert zeigte sich im Cutoff-nahen Bereich von 3 bis 5 ng/ml. Hier ist vor allem für den unerfahrenen

Anwender die Beurteilung der Farbreaktion und Entscheidung zwischen negativem oder positivem Testergebnis schwierig. Ein direkter Vergleich mit einer Farbreferenzskala oder mit der Kontrollbande am Cutoff könnte hier Abhilfe schaffen. Der Anwender ist zumindest darüber zu informieren, daß die Farbintensität des vorliegenden Kontrollstreifens sehr viel stärker ist als die der Reaktionsbande und daß auch sehr schwache Farbsignale zur Vermeidung von falsch negativen Befunden als positiv gewertet werden müssen. Bei der Testdurchführung mit Blut war auffällig, daß die Farbgebung der Reaktionsbande oftmals sehr inhomogen ausfiel und daß streifige Hintergrundverfärbungen im Bereich der Laufzone zu Überlagerungsartefakten in der Reaktionsbande führten. Dies erschwert die Testbeurteilung zusätzlich, und eine Testoptimierung bzw. ein Hinweis in der Packungsbeilage ist unbedingt notwendig. Für eine visuell-semiquantitative Bestimmung ist der Test ungeeignet. Die Untersuchungen zur Reliabilität zeigten für die Testung mit Serum eine überzeugende Intraassay-, Interassay- und Interobserverstabilität, wobei akzeptable Defizite nur im Cutoff-nahen Bereich zu beobachten waren. Es konnte ebenfalls eine Störunanfälligkeit des Serumtests gegenüber anderen klinisch relevanten Substanzen in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden. Geht man vom gleichen immunochromatographischen Prinzip aller drei Testvarianten aus, so ist auch für die Bluttests eine akzeptable Reliabilität und Störunanfälligkeit anzunehmen. Die Testdurchführung mit Serum und Blut ist einfach und lediglich die Kapillarblutentnahme erfordert mit den beiliegenden Pipetten etwas Übung. Hier könnte es insbesondere durch zu wenig Probenvolumen zu vermehrt falsch negativen Testergebnissen kommen. Pipetten mit Kapillarkwirkung, die eine definierte Blutmenge automatisch ansaugen, könnten dabei von Nutzen sein.

Aufgrund der nur qualitativen Aussage und der weiterhin notwendigen Serumgewinnung bzw. peripheren Venenpunktion stellen der Test mit Serum und Vollblut im Vergleich zu naßchemischen PSA-Bestimmungsverfahren keine sinnvolle Alternative für die Anwendung in der Praxis dar.

Mit dem kostenlosen Schnelltestangebot im Rahmen der Jenaer Anwenderstudie wurden ca. 11% der Männer aus dem Einzugsbereich der Stadt Jena im Alter von 45 bis 75 Jahren erfaßt. Von über 2300 Probanden konnten 15 Prostatakarzinome histologisch gesichert werden, (9 im Stadium T<sub>2</sub>) und 11 Patienten wurden einer radikalen Prostatovesiculektomie in kurativer Absicht zugeführt. Rund 15% der durchgeführten Tests ergaben einen positiven Befund, wobei nur in knapp einem Viertel der Fälle eine naßchemische Kontrolle erfolgen konnte. Diese Rate an positiven Schnelltests muß durch den hohen Anteil an falsch positiven Befunden vor allem im Cutoff-nahen Bereich relativiert werden und macht nochmals die Abhängigkeit des Testergebnisses von der Erfahrung des Untersuchers bei der Beurteilung der

Farbreaktion deutlich. Dies wird auch durch die enorm unterschiedliche Rate an positiven Tests (0 bis 41%) in den 28 testdurchführenden Apotheken unterstrichen. Die parallel durchgeführte Befragung der Probanden erbrachte den Hinweis, daß für viele Männer nicht die Krebsvorsorge an sich der Hauptmotivationsgrund zur PSA-Testung war und bestätigt das herrschende Informationsdefizit der Bevölkerung hinsichtlich Früherkennungsuntersuchungen. Hingegen wären über 82% Prozent der Männer bereit, für den Schnelltest zu bezahlen. Insgesamt ist von einer hohen Akzeptanz des Schnelltests mit Kapillarblut unter der männlichen Bevölkerung auszugehen, und sein Handling wurde von den meisten Apotheken als gut bewertet.


Es bleibt festzustellen, daß trotz der aufgezeigten analytischen Treffsicherheit der drei Testvarianten ober- und unterhalb des PSA-Cutoff von 4 ng/ml nur der Test mit Kapillarblut eine sinnvolle Ergänzung in der Prostatakarzinomfrüherkennung mit Hilfe des PSA darstellen kann. Sein vordergründiges Ziel muß dabei in der Erhöhung der Akzeptanz und Effizienz der Vorsorgeuntersuchung durch Herabsetzung der emotionalen Hemmschwelle zur PSA-Untersuchung liegen, und hierbei scheint die Anwendung in Apotheken am sinnvollsten. Der Test könnte somit dem Dilemma der sehr geringen Akzeptanz der Prostatakrebsfrüherkennung in Deutschland entgegenwirken und mehr Männer zur Vorsorgeuntersuchung zum Arzt führen. Eine vorherige ausführliche Information des Mannes über die Vor- und Nachteile des PSA in der Prostatakarzinomfrüherkennung und über eventuelle weitere notwendige diagnostische Schritte ist erforderlich. Um die diagnostische Wertigkeit des Tests zu sichern, sollte er möglichst nur von vor allem in der Beurteilung der Farbreaktion erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden. Da dies bei breiter Anwendung in Apotheken oftmals nur eingeschränkt möglich ist, ergibt sich die Notwendigkeit der Entwicklung und des Einsatzes eines optischen Lesegerätes zur Vermeidung von vor allem falsch negativen Befunden und für eine eventuelle semiquantitative Aussage des Tests. Die Durchführung der Untersuchung durch den Mann selbst ist abzulehnen. Positive Schnelltestbefunde bedürfen der unbedingten naßchemischen Kontrolle durch einen Arzt, wobei auch die digital rektale Untersuchung zum diagnostischen Standard gehört. Auch wenn es in Deutschland derzeit keine Qualitätsanforderungen für Schnelltests gibt, sind Chargenkontrollen in einem ausgewiesenen Referenzlabor unbedingt notwendig. Ebenfalls scheint aufgrund der derzeitigen Datenlage in der Prostatakarzinomfrüherkennung eine Cutoff-Absenkung des Schnelltestes unter 4 ng/ml vor allem bei Männern zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr zweckmäßig, da so mehr Karzinome im organbegrenzten Stadium diagnostiziert werden könnten.

## 7 Anhang

### Anhang 1 Werbung in den Apotheken zur Jenaer Anwenderstudie

**MÄNNER**  
**DENKT AN EURE GESUNDHEIT!**

PROSTATAEKRANKUNGEN JETZT FRÜHZEITIG  
DURCH NEUES TESTSYSTEM ERKENNBAR!



Prostata (PSA)-Schnelltest  
kostenlos  
diesen Monat in Ihrer Apotheke

a) plakativ

**MÄNNER**  
**DENKT AN EURE GESUNDHEIT!**

PROSTATAEKRANKUNGEN JETZT FRÜHZEITIG  
DURCH NEUES TESTSYSTEM ERKENNBAR!

Die gesundheitliche **Selbstuntersuchung des Patienten** hat einen hohen Stellenwert in unserer Gesellschaft erhalten (z.B. Blutzuckerfestung, Untersuchung der weiblichen Brust). Bestimmte Organe sind einer Selbstkontrolle nicht zugänglich, wie z.B. die Prostata (Vorsteherdrüse).

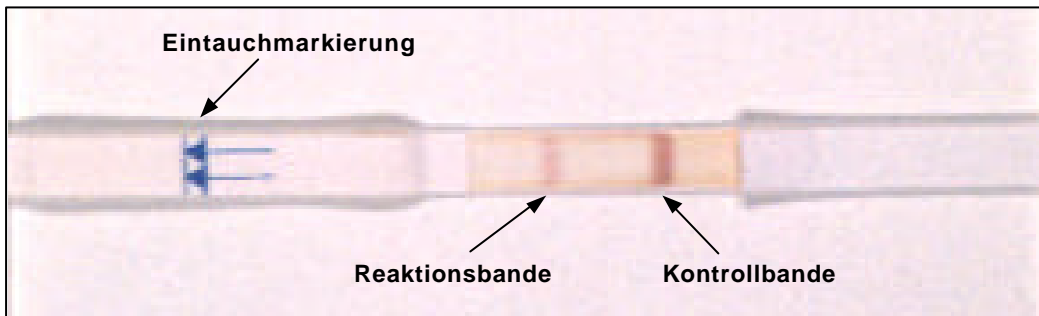
**Ab dem 45. Lebensjahr steigt die Zahl von Prostataerkrankungen an**, ohne daß Beschwerden vorliegen müssen. Die **Früherkennung** von Vorsteherdrüsenkrankungen ist allerdings ausschlaggebend für eine erfolgreiche Behandlung. Aus diesem Grund wurden einfache Schnelltestsysteme entwickelt, die mit Hilfe von 2 Tropfen Blut und einer Testkarte innerhalb von 15 Minuten einen Hinweis für eine Prostataerkrankung ermöglichen.

**Dieser Test kann in Ihrer Apotheke durchgeführt werden.** Bei positivem Testausfall empfiehlt es sich, den Arzt Ihres Vertrauens aufzusuchen.

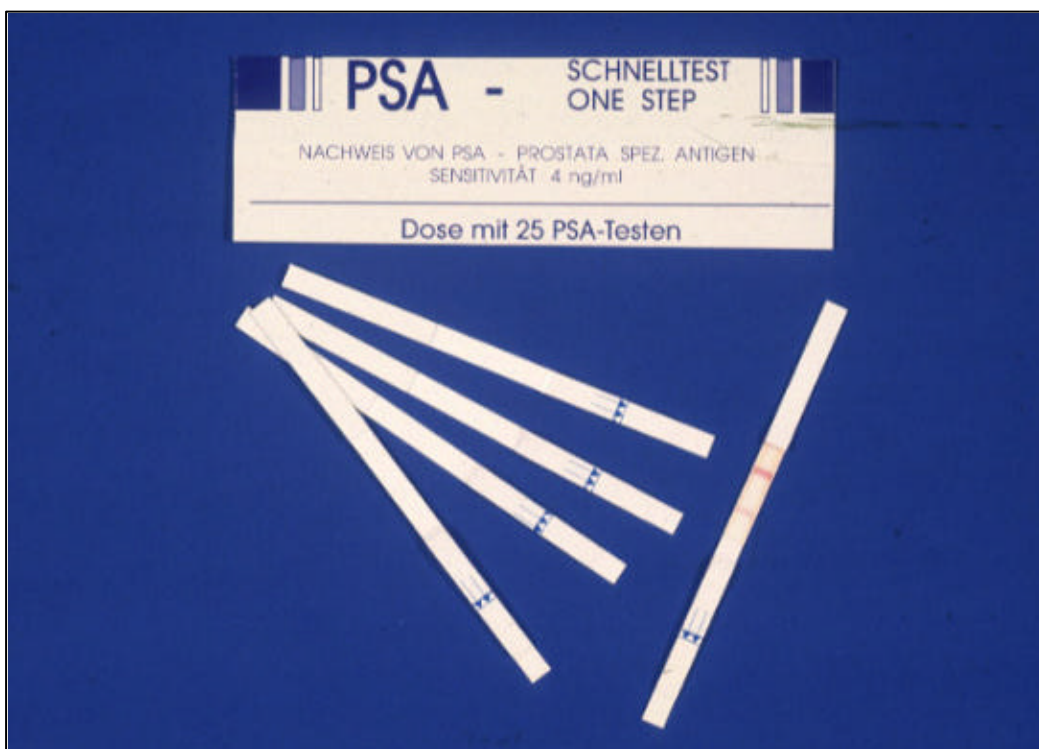
Ein Service aus Ihrer Apotheke.

b) Handzettel

Anhang 2 Schnelltest für Serum



a) Farbreaktion (Intensitätsunterschied der Farbbanden, vergrößert)

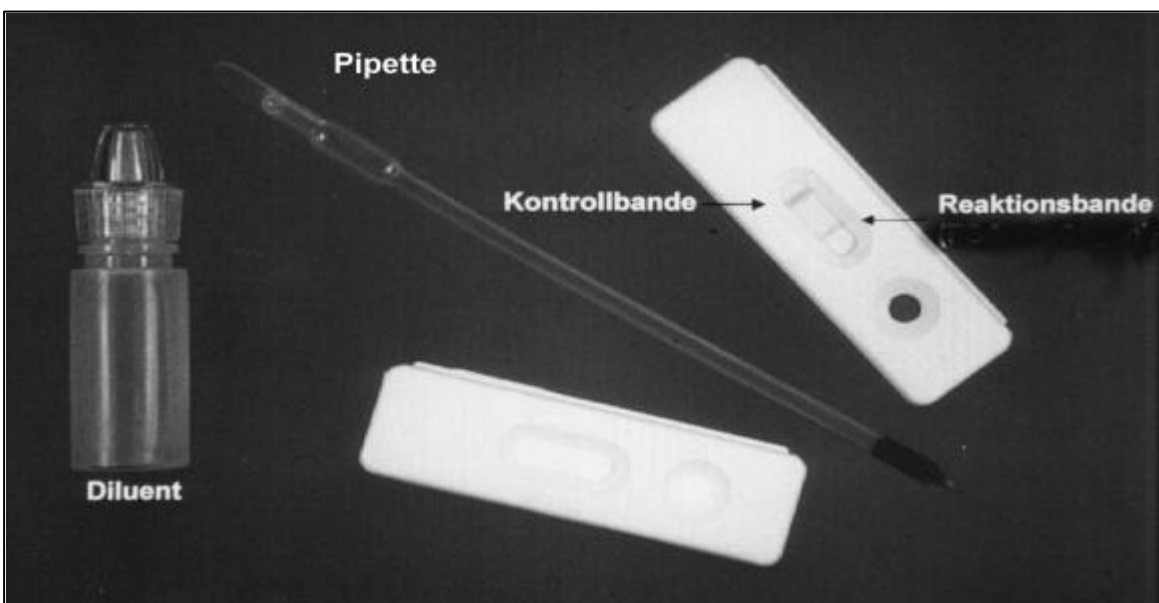


b) Übersicht

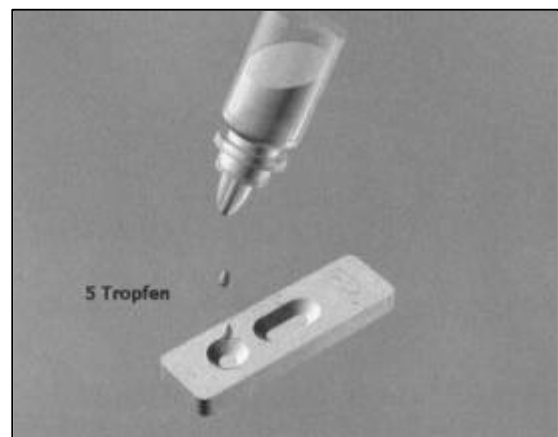
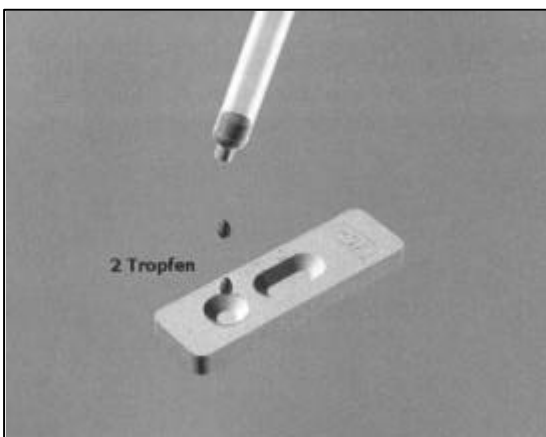
Anhang 3 Schnelltest für Voll- und Kapillarblut



a) Farbreaktion (Intensitätsunterschied der Farbbanden und inhomogene Reaktionsbande, vergrößert)



b) Schnelltest-Set



c) Applikation von Blut und Diluent (aus Werbefrospekt PSA-Schnelltest, CARDIMAC GmbH)



## 8 Literaturverzeichnis

1. Abel U (1993):  
Determinanten und Qualitätskriterien für Laboratoriumsbefunde (18-21)  
*in*: Abel U (Hrsg.), Die Bewertung diagnostischer Tests  
Stuttgart, Hippokrates Verlag GmbH
  
2. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ (1998):  
Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer.  
*JAMA* 280: 975-80
  
3. Altwein JE (2001)  
Prostatakarzinom - Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren (169-232)  
*in*: Rübben H (Hrsg.), Uroonkologie  
3. Auflage 2001, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
  
4. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP (2000):  
Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study.  
*Br J Urol* 85: 682-5
  
5. Bangma CH (2000):  
Reihenuntersuchungen zur Entdeckung von Prostatakarzinomen.  
*Urologe A* 39: 334-40
  
6. Bauer HW (1992):  
Stellenwert des prostataspezifischen Antigens (PSA) für Therapie und Verlaufkontrolle des Prostatakarzinoms.  
*Urologe B* 32: 24-8

7. Beemsterboer PMM, de Koning HJ, Kranse R, Trienekens PH, van der Maas PJ, Schröder FH (2000):  
Prostate specific antigen testing and digital rectal examination before and during a randomized trial of screening for prostate cancer: European randomized study of screening for prostate cancer, Rotterdam.  
*J Urol* 164: 1216-20
8. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK (2000):  
Complications after radical retropubic prostatectomy in the medicare population.  
*Urology* 56: 116-20
9. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH (1992)  
The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen.  
*J Urol* 147: 817-21
10. Berg B, Hellsing K, Jagenburg R, Kallner A (1989):  
Guidelines for evaluation of reagent strips. Exemplified by analysis of urine albumine and glucose concentration using visually reagent strips.  
*Scand J Clin Lab Invest* 49: 689-99
11. Berg W, Eschholz G, Linder C, Schubert J (1999b):  
Auswertung der Jenaer Pilotstudie in den Apotheken zur Praxisrelevanz eines PSA-Schnelltestes für die Früherkennung des Prostatakarzinoms.  
*Ärztebl Thüring* 10: 496-500
12. Berg W, Eschholz G, Linder C, Schubert J (2000):  
Anwenderstudie zur Praxisrelevanz eines PSA-Schnelltestes im Früherkennungsprogramm des Prostatakarzinoms.  
*Urologe B* 40: 353-7

13. Berg W, Eschholz G, Linder C, Schubert J (1999c):  
PSA-Schnelltest im Früherkennungsprogramm.  
*Pharm Ztg* 144: 2654-7
14. Berg W, Eschholz G, Linder Ch, Link St, Schubert J (1998a):  
Einfacher Schnell- und Suchtest für PSA im Vollblut - Voraussetzung für ein  
Früherkennungsprogramm des Prostatakarzinoms.  
*Akt Urol* 29: 120-3
15. Berg W, Linder Ch, Eschholz G, Link St, Schubert J (1998b)  
Wertigkeit von PSA-Schnelltests für Serum und Blut zur Früherkennung des  
Prostatakarzinoms.  
*Postervortrag*, 5. Mitteldeutscher Urologenkongreß in Gera, 2.-4. April 1998
16. Berg W, Eschholz G, Schubert J (1997):  
Neue Möglichkeiten der Früherkennung des Prostatakarzinoms durch Innovationen in  
der Tumormarkerbestimmung.  
*Ärztebl Thüring* 8: 427-9
17. Berg W, Linder C, Eschholz G, Schubert J (2001):  
Pilot study of the practical relevance of a one-step test for prostate-specific antigen in  
capillary blood to improve the acceptance rate in the early detection program of prostate  
carcinoma.  
*Int Urol Nephrol* 32: 381-88
18. Berg W, Linder Ch, Eschholz G, Link St, Schubert J (1999a):  
Possibility of improving the acceptance rate of early detection testing for prostate  
cancer with a one-step test for prostate-specific antigen in whole blood.  
*Urol Int* 63: 102-6

19. Bichler KH (1996):  
Früherkennung des Prostatakarzinoms  
*in*: Bichler KH, Wechsel HW, Mattauch W (Hrsg.), Prostatakarzinom (7-17)  
Tübinger Symposium 1994, Frankfurt/Main, pmi-Verlagsgruppe
20. Breslow H, Chan CW, Dhom G, Druzy AB, Franks LM, Gellè B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby H H, Tneinius H (1977):  
Latent carcinoma of the prostate at autopsy in seven aereas.  
*Int J Cancer* 20: 680-3
21. Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, Levesque J, Brousseau G, Belanger A, Labrie F (2000):  
Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer.  
*Prostate* 45: 19-35
22. Carter BC, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC (1992):  
Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease.  
*J Am Med Ass* 267: 2215-20
23. Carter HB (2000):  
A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older.  
*Urology* 55: 796-9
24. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD (1997):  
Recommended prostate-specific antigen testing intervals for detection of curable prostate cancer.  
*JAMA* 277: 1475-6

25. Carter HB, Landis PK, Metter EJ, Fleisher LA, Pearson JD (1999):  
Prostate-specific antigen testing of older men.  
*J Natl Cancer Inst* 91: 1733-7
26. Carter HB, Pearson JD (1999):  
Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulation of guidelines.  
*Urology* 54: 780-6
27. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y (2000):  
Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer.  
*Urology* 55: 791-5
28. Catalona WJ, Richie JP, de Kernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, Mac Farlane MT, Southwick PC (1994):  
Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves.  
*J Urol* 152: 2031-6
29. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK (1997):  
Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements.  
*JAMA* 277: 1452-55
30. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ, Pertos JA, Andriole GL (1991):  
Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.  
*N Engl J Med* 324: 1156-61

31. Cattini R, Robinson D, Gill O, Jolley N, Bacarese-Hamilton T (1994):  
Measurement of prostate-specific antigen in serum using four different immunoassays.  
*Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32: 181-5
32. Choi YH, Hong MS, Kang RJ, Kang J (1994):  
Rapid semi-quantitative assay of prostate-specific antigen in serum.  
*Clin Chem* 40: 1831-2
33. Christensson A, Laurell CB, Lilja H (1990)  
Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine  
protease inhibitors.  
*Eur J Biochem* 194: 755-63
34. Chu TM, Kawinski E, Hibi N, Croghan G, Wiley J, Killian CS, Corral D (1989):  
Prostate specific antigenic domain of human prostate-specific antigen identified with  
monoclonal antibodies.  
*J Urol* 141: 152-6
35. Cohen C, Bentz MS, Budgeon LR (1983):  
Prostatic acid phosphatase in carcinoid and islet cell tumors.  
*Arch Path Lab Med* 197: 277-8
36. Dejter SW Jr, Martin JS, McPherson RA, Lynch JH (1988):  
Daily variability in human serum prostate-specific antigen and prostatic acid  
phosphatase: a comparative evaluation.  
*Urology* 32: 288-92
37. Dijkman GA, Debruyne FMJ (1996):  
Epidemiology of prostate cancer.  
*Eur Urol* 30: 281-95

38. DKFZ Heidelberg (Leiter: Prof. Dr. Anthony B. Miller) (2001):  
Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland.  
*Internet: [http://www.dkfz-heidelberg.de/epi/Home\\_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/frame6.htm](http://www.dkfz-heidelberg.de/epi/Home_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/frame6.htm)* (unter: „Schlußbemerkungen“) (Zugriff: 26.09.01, 23.13 MEZ)
39. Dok An C, Yoshiki T, Lee G, Okada Y (2001):  
Evaluation of a rapid qualitative prostate specific antigen assay,  
the One Step PSA (TM) test.  
*Cancer Lett* 162: 135-9
40. Dupont A, Cusan L, Gomez J-L, Thibeault MM, Tremblay M, Labrie F (1991):  
Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of  
carcinoma of the prostate.  
*J Urol* 146: 1064-8
41. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK (1994):  
Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital  
rectal examination and transrectal ultrasonography.  
*J Urol* 152: 1520-5
42. Eschholz G, Berg W, Linder Ch, Link St, Schubert J (1998)  
Schnelltest für prostataspezifisches Antigen im Vollblut – Voraussetzung für ein  
Früherkennungsprogramm des Prostatakarzinoms.  
*Urologe A* 37 (Suppl.1): S55
43. Eschholz G, Berg W, Linder C, Schubert J (2000):  
Kann die Akzeptanz für das Prostatakarzinom-Früherkennungsprogramm durch Einsatz  
eines PSA-Schnelltestes erhöht werden?  
*Urologe A* 39 (Suppl.1): S69

44. Fateh-Moghadam A, Stieber P (1993)  
Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz.  
Jürgen Hartmann Verlag GmbH
45. Fichtner J, Franzaring L, Brenner W, Thüroff JW (1997)  
PSA-Werte aus getrocknetem kapillärem Ohrblut auf Filterpapier zeigen enge  
Korrelation mit Serumproben.  
*Urologe A* 37 (Suppl.1/97): 72
46. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ (1994):  
Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer.  
*J Natl Cancer Inst* 86: 281-6
47. Gardner MJ, Altman DG (1989)  
Calculating confidence intervals for proportions and their differences (28-30)  
*in: Gardner MJ, Altman DG (Hrsg.), Statistics with Confidence*  
BMJ Publishing Group, London (1989)
48. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Perret C (1991):  
Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg.  
*Prostate* 19: 43-52
49. Gilliland F, Becker TM, Smith A, Key CR, Samet JM (1994):  
Trends in prostate cancer incidence and mortality in New Mexico are consistent with an  
increase in effective screening.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3: 105-11
50. Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD (1995)  
Untersuchungen zur Qualität diagnostischer Prozeduren (44-5)  
*in: Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD (Hrsg.), Medizinische Statistik*  
Berlin, Blackwell-Wissenschafts-Verlag



51. Gundlach C (2001):  
Unveröffentlichte Ergebnisse einer Marktanalyse zum PSA-Schnelltest mit Kapillarblut  
in 5 Leipziger Apotheken.  
*Hoyer-Madaus GmbH & Co. KG*, Juni 2001
52. Gustafsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavson G, Harvig B,  
Nyman CR (1992):  
Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: A study of randomly selected  
population of 2,400 men.  
*J Urol* 148: 1827-31
53. Hamm W, Semjonow A, Rathert P (1996):  
Lagerungsstabilität des prostataspezifischen Antigens in Serumproben.  
*Akt Urol* 27: 141-5
54. Hammerer P, Graefen M, Steuber T, Huland H (2000):  
Chemoprävention des Prostatakarzinoms.  
*Urologe A* 39: 304-8
55. Hammerer P, Huland H (1994):  
Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation.  
*J Urol* 151: 99-102
56. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM,  
Kaplan RS (1999):  
Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer - part I: Evidence of the  
effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates.  
*J Natl Cancer Inst* 91: 1017-24

57. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T (1971):  
Some physicochemical characteristics of gamma-seminoprotein; an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion.  
*Jpn J Legal Med* 25: 322-4
58. Hörtl W (1998):  
Screening beim Prostatakarzinom.  
*Onkologie* 21: 521-4
59. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G (2000):  
Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results.  
*Eur J Cancer* 36: 1322-35
60. Huland H (2000):  
Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom.  
*Dt Ärzteblatt* 97: A2163-6
61. Jordan TR, Proce JH, King KA, Masyk T, Bedell AW (1999):  
The validity of male patients' self-reports regarding prostate cancer screening.  
*Prev Med* 28: 297-303
62. Jung K, Zachow J, Lein M, Brux B, Pranav S, Lenk S, Schnorr D, Leoning S (1999):  
Rapid detection of elevated prostate-specific antigen levels in blood: Performance of various membrane strip tests compared.  
*Urology* 53: 155-60

63. Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, Cama C, Perlman H, Seaman E, O`Toole KM, McMahon D, Benson MC, Buttyan R (1994):  
Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay.  
*Urology* 43: 765-75
64. Krahn MD, Coombs A, Levy IG (1999):  
Current and projected annual direct costs of screening asymptomatic men for prostate cancer using prostate-specific antigen.  
*CMAJ* 160: 49-57
65. Krimmel L (1998):  
Mit dem "IGEL" aus der Grauzone.  
*Dt Ärzteblatt* 95: A578-83
66. Krimmel L (1999):  
Individuelle Gesundheitsleistungen - Auswahl ärztlicher Leistungen außerhalb der GKV-Zuständigkeit.  
*Der Internist* 40: 176-9
67. Kühnel W, Ullrich A (1996):  
PSA / freies PSA - Erweiterte Diagnostik des Prostatakarzinoms.  
*News & Views Diagnostica Magazin, DPC Biermann GmbH*
68. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vesella R (1989):  
The value of serum prostate-specific antigen determinations before and after radical prostatectomy.  
*J Urol* 141: 873-9

69. Lein M, Jung K, Schnorr D, Henke W, Loening SA (1996):  
Strip test for the quick detection of increased concentrations of prostate-specific antigen in blood.  
*Eur J Clin Chem Clin Biochem* 34: 511-4
70. Lein M, Stephan C, Jung K, Schnorr D, Loening SA (2000):  
Molekulare Formen des prostataspezifischen Antigens und des humanen Kallikreins 2 als mögliche Indikatoren in der Prostatakarzinomdiagnostik.  
*Urologe A* 39: 313-23
71. Lilja H, Christenson A, Dahlen U, Matikainen M-T, Nilsson O, Petterson K, Lovgren T (1991):  
Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin.  
*Clin Chem* 37: 1618-25
72. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T (1991):  
Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin.  
*Clin Chem* 37: 1618-25
73. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB (1987):  
Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen.  
*Clin Invest* 80: 281-5
74. Link S, Berg W, Börner A, Linder C, Eschholz G, Deufel T, Schubert J (1998):  
PSA-Serumteststreifen und Quotient Freies/Gesamt-PSA in der Praxis - hilfreiche Komponenten der Diagnostik zur Früherkennung des Prostatakarzinoms?  
*unveröffentlicht*, Klinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena

75. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, Badalament R, Babaian R (1994):  
Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project.  
*Cancer* 74: 3146-58
76. Luboldt HJ, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Hüsing J, Fornara P, Jöckel KH, Lübben G, Schalkhäuser K, Weißbach L, Wirth M, Rübber H, Projektgruppe Früherkennung DGU-BDU-Arbeitskreis Labordiagnostik (1999):  
Früherkennung des Prostatakarzinoms - Erste Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie in Deutschland.  
*Urologe A* 38: 114-23
77. Luboldt HJ, Hüsing J, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Fornara P, Jöckel KH, Schalkhäuser K, Weißbach L, Wirth M, Rübber H (2000):  
Früherkennung des Prostatakarzinoms in der urologischen Praxis mit digitaler rektaler Untersuchung und prostataspezifischem Antigen.  
*Urologe A* 39: 330-3
78. Luboldt HJ, Rübber H (2000):  
PSA - Früherkennung des Prostatakarzinoms.  
*Urologe A* 39: 22-6
79. Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, Yao SL (1999):  
Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy - a population-based study.  
*Urology* 54: 301-7
80. Madersbacher S, Mian C, Maier U, Simak R (1996):  
Validation of a 10-minute dipstick test for serum prostate-specific antigen.  
*Eur Urol* 30: 446-50

81. Martin E, Lujan M, Sanchez E, Herrero A, Paez A, Berenguer A (1999):  
Final results of a screening campaign for prostate cancer.  
*Eur Urol* 35: 26-31
82. Mc Whorter WP, Schatzkin AG, Horm JW, Brown CC (1989):  
Contribution of socio-economic status to black/white differences in cancer incidence.  
*Cancer* 63: 982-7
83. McGee RS, Herr JC (1988):  
Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen  
(or P-30).  
*Biol Reprod* 39: 499-510
84. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1990):  
Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in  
adenocarcinoma of the prostate.  
*Cancer* 66: 1225-33
85. Mettlin C (1993):  
Prostate cancer experts debate screening, treatment at workshop.  
*in: Huland H (1995), Welchen Stellenwert hat die PSA-Bestimmung?*  
*TW Urologie Nephrologie* 7: 25-31
86. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalament R, Kane  
RA, Mostofi FK and the Investigators of the American Society - National Prostate Cancer  
Detection Project (1994):  
Charakteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society - National  
Prostate Cancer Detection Project.  
*J Urol* 152: 1737-40

87. Meyer F, Moore L, Baitrati I, Fradet Y (1999):  
Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada.  
*J Urol* 161: 1189-91
88. Miller K, Weißbach L (1999):  
Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen.  
*Urologe A* 38: 388-401
89. Müller A (2001):  
Mündliche Mitteilung über die Chargenkontrolle und die Entwicklung eines optischen, semiquantitativ messenden Lesegerätes (Cardimac-PSA-Controller<sup>®</sup>) für den PSA-Schnelltest mit Kapillarblut.  
*CARDIMAC GmbH Saalfeld, Wissenschaftliche Abteilung, September 2001*
90. Myrtle JF (o.J.):  
Normal levels of prostate-specific antigen (PSA).  
*zitiert in: Carter HB (2000), A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer:the only rational approach for men 50 years old and older.*  
*Urology* 55: 796-9
91. National Cancer Institute, USA (1999):  
SEER-Program.  
*Internet: <http://www-seer.ims.nci.nih.gov/> (Zugriff: 26.09.01, 23.15 MEZ)*
92. Nishiya M, Miller GJ, Lookner DH, Crawford ED (1994):  
Prostate specific antigen density in patients with histologically proven prostate carcinoma.  
*Cancer* 74: 3002-9

93. Oeser W, Sander A (2000):  
Pharma-Betriebsverordnung - Grundregeln für die Herstellung von Arzneimitteln (GMP), S.4  
3. Auflage August 2000 / 12. Ergänzungslieferung, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
94. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute GG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM (1993):  
Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges.  
*J Am Med Ass* 270: 860-4
95. Ohori M, Wheeler T, Dunn J, Stamey T, Scardino P (1994):  
The pathological features and prognosis of prostate cancers detectable with current diagnosis tests.  
*J Urol* 152: 1714-20
96. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL (2000):  
Comparison of trends in prostate cancer mortality in England and Wales and the USA.  
*The Lancet* 355: 1788-9
97. Pannek J, Brands FH (2000):  
Zusätzliche Hilfen bei der Erkennung von Prostatakarzinomen?  
PSA-Prostatavolumenquotient, PSA-Verdoppelungszeit, altersabhängige PSA-Referenzwerte und PSA im Urin.  
*Urologe A* 39: 324-9
98. Papsidero LD, Croghan GA, Asirwatham J, Gaetha J, Abenzoza P, Englander L, Valenzuela LA (1985):  
Immunohistochemical demonstration of prostate-specific antigen in metastases with the use of monoclonal antibody F5.  
*Am J Path* 121: 451-4



99. Paul R, Breul J, Hartung R (1995)  
Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert von PSA, PSA-Density, digital rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.  
*Akt Urol* 26: 164-9
100. Pellerich M (1984):  
Enzyme-Immunoassay: a review.  
*J Clin Chem Biochem* 22: 895-904
101. Raber M, Scattoni V, Salonia A, Consonni P, Rigatti P (2000):  
Complications of multiple transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate.  
*Arch Ital Urol Androl* 72: 249-53
102. Recker F (1996):  
Welchen Einfluß hat die Einführung des Prostata-spezifischen Antigens auf die Diagnostik des organbegrenzten Prostatakarzinoms ?  
*Urologe A* 36: 266-9
103. Recker F, Kwiatowski MK, Piironen T (1998):  
Verbesserung der Spezifität des PSA in der diagnostischen Grauzone 4-10 ng/ml durch humanglanduläres Kallikrein.  
*Urologe A* 37: 421-3
104. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, de Kernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al (1993):  
Effect of an patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination.  
*Urology* 42: 365-74

105. Robert Koch-Institut (2001):  
Die häufigsten Krebskrankheiten in Deutschland.  
*Internet: <http://www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM>*  
(unter: „Grafik: Häufigste Krebskrankheiten“) (Zugriff: 26.09.01, 23.05 MEZ)
106. Schmid HP, Altwein JE, Faul P, Wirth M (1999a):  
Screening und Früherkennung des Prostatakarzinoms: Zwischen Szylla und Charybdis.  
*Dt Ärzteblatt* 96: A772-7
107. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA (1993):  
Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume.  
*Cancer* 71: 2031-40
108. Schmid HP, Ravery V, Billebaud T, Toubanc M, Boccon-Gibod LA, Hermieu JF, Delmas V, Boocon-Gibod L (1996):  
Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels.  
*Urology* 47: 699-703
109. Schmid HP, Semjonow A, Maibach R (1999b):  
Prostate-specific antigen doubling time: a potential surrogate and point in hormone-refractory prostate cancer.  
*J Clin Oncol* 17: 1645-6
110. Schmid HP, Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine EA, Whittemore AS (1994):  
Einfluß der natürlichen Geschichte auf die Handhabung des Adenokarzinoms der Prostata.  
*Urologe A* 33: 144-8

111. Schneider E (1991):  
Entwicklung und Anwendung von enzymimmunologischen Teststreifen-Verfahren zum Nachweis von niedermolekularen Rückständen (Mykotoxine, Chloramphenicol).  
Inauguraldissertation (*med. vet.*), München, 1991, Bibliothek Tierärztl. Hochschule Hannover
112. Schröder FH, Kranse R, Rietbergen J, Hoedenmaeker R, Kirkels W and Members of the ERSCP, Section Rotterdam (1999):  
The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSCP): An Update.  
*Eur Urol* 35: 539-43
113. Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R (2000):  
Prostate cancer detection at low prostate specific antigen.  
*J Urol* 163: 806-12
114. Schulz M, Zagermann-Muncke P (1999):  
Sind Schnelltests schnell, zuverlässig und sinnvoll?  
*Pharm Ztg* 144: 148-9
115. Schütz H (1999):  
Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays.  
3. Auflage 1999, Wiesbaden, Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH
116. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC (1993):  
PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management.  
*Urol Clin North Am* 20: 653-63
117. Semjonow A (1998):  
Diagnostik des Prostatakarzinoms.  
*Urologe B* 38: 425-8

118. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L (1995a):  
Unterschiedliche Bestimmungsverfahren erschweren die Interpretation des  
prostataspezifischen Antigens.  
*Urologe A* 34: 303-15
119. Semjonow A, Hertle L (1995):  
Kann mit Hilfe des Prostataspezifischen Antigens das Tumorstadium beurteilt werden?  
*Urologe A* 34: 290-6
120. Semjonow A, Roth S (1997):  
Die Bestimmung von sogenannten Tumormarkern ist nur sinnvoll, wenn sie eine  
diagnostische oder therapeutische Relevanz hat (Editorial).  
*Urologe B* 37: 201-2
121. Semjonow A, Zechel C, Brandt B, Flammang F, Pepping B, Hertle L (1995b):  
Teststreifenuntersuchung: prostataspezifisches Antigen (PSA).  
*Urologe A* 34 (Suppl. 1): 91
122. Sensabaugh GF, Crim D (1978):  
Isolation and characterisation of a semen-specific protein from human seminal plasma:  
a potential new marker for semen identification.  
*J Forensic Sci* 23: 106-15
123. Sommerkamp H (1995)  
Prostatakarzinom – Therapie (230-4)  
*in: Wetterauer U (Hrsg.), Urologie*  
1. Auflage 1995, Berlin/New York, De Gruyter-Verlag

124. Stamey TA (2001):  
Preoperative serum prostate-specific antigen (PSA) below 10 microg/l predicts neither the presence of prostate cancer nor the rate of postoperative PSA failure.  
*Clin Chem* 47: 631-4
125. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP (1993):  
Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer.  
*Cancer* 71: 933-8
126. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N (1989):  
Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients.  
*J Urol* 141: 1076-83
127. Statistisches Bundesamt Wiesbaden (1998):  
Gesundheitsbericht für Deutschland. (186-395)  
*Verlag Metzler Poeschel, Stuttgart*
128. Steinberg GD, Carter BS, Beary TH (1990):  
Family history and the risk of prostate cancer.  
*Prostate* 17: 337-50
129. Stenman UH, Leinoen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O (1991)  
A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer.  
*Cancer Res* 51: 222-6

130. Tchetgen MB, Oesterling JE (1997):  
The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation and ambulation of the serum-prostate-specific antigen concentration.  
*Urol Clin North Am* 24: 283-91
131. Thomas L (1998):  
Immunchemische Labortechniken (S. 1811-1833)  
*in: Thomas L (Hrsg.), Labor und Diagnose*  
5. Auflage 1998, Frankfurt, TH-Books
132. Thüringer Landesamt für Statistik, Erfurt (1999):  
Bevölkerung am 31.12.1998 nach Geschlecht, Altersgruppen sowie Alters- und Geburtsjahren für die Kreisfreie Stadt Jena.
133. Uchida K, Takeshima H, Akaza H, Ono Y (2000):  
Screening for prostate cancer using prostate-specific antigen alone as a first-line checkup parameter: results of the health checkup system.  
*Jpn J Clin Onco* 30: 95-100
134. Uygur MC, Erol D, Cetinkaya M, Güngen Y, Laleli Y, Altug U (1997):  
The correlation between prostate-specific antigen and age.  
*Eur Urol* 32: 416-9
135. Wagener C, Hossfeld DK (1997):  
Diagnostische Validität von Tumormarkern.  
*Urologe B* 37: 203-8
136. Walsh P (1997):  
The natural history of localized prostate cancer: a guide to therapy.  
*zitiert in: Luboldt HJ, Rübber H, PSA - Früherkennung des Prostatakarzinoms*  
*Urologe A* 39: 22-6

137. Walsh PC (1994):  
Prostate cancer kills: Strategy to reduce deaths.  
*Urology* 44: 463-6
138. Wang MC, Kuriyama M, Papsidero LD, Loor RM, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM (1982a):  
Prostate antigen of human cancer patients.  
*Methods Cancer Res* 19: 179-97
139. Wang MC, Loor RM, Li SL, Chu TM (1983):  
Physico-chemical characterisation of prostate antigen purified from human prostate gland and seminal plasma.  
*IRCS Med Sci* 11: 327-8
140. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM (1979):  
Purification of human prostate specific antigen.  
*Invest Urol* 10: 159-63
141. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM (1982b):  
A simplified purification procedure for human prostate antigen.  
*Oncology* 39: 1-5
142. Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan W, Loor R (1986):  
Human prostate-specific antigen: a structural and functional similarity with serine proteases.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 83: 3166-70

143. Wernert N, Albrecht M, Sesterhenn I, Goebbels R, Bonkhoff H, Seitz G, Inniger R, Remberger K (1992):  
The "female" prostate: location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance.  
*Eur Urol* 22: 64-9
144. Willer H (1982)  
Planung des Stichprobenumfanges  
*in: Willer H, Praktische Stichprobenplanung* (34-6)  
Gustav Fischer Verlag, Jena, 1982
145. Wingo PA, Ries LA, Rosenberg HM, Miller DS, Edwards BK (1998):  
Cancer incidence and mortality, 1973-1995: a report card for the U.S.  
*Cancer* 82: 1197-207
146. Wingo PA, Tong T, Bolden D (1995):  
Cancer Statistics 1995.  
*CA Cancer J Clin* 45: 8-30
147. Wirth M (2001)  
Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (233-77)  
*in: Rübber H (Hrsg.), Uroonkologie*  
3. Auflage 2001, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
148. Young CY, Montgomery BT, Andrews PE, Qui S, Bilhartz DL (1991)  
Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP.  
*Cancer Res* 51: 3748-52



149. Yu H, Diamandis EP (1995):  
Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique.  
*J Urol* 153: 1004-8
150. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ (1992):  
Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigens levels.  
*J Urol* 147: 810-4
151. Zaridze DG, Boyle P (1987):  
Cancer of the prostate: epidemiology and etiology.  
*Br J Urol* 59: 493-502
152. Zincke H, Oesterling JE, Buthe ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM (1994):  
Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer.  
*J Urol* 152: 1850-7
153. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC (1997):  
Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction.  
*J Urol* 157: 1315-21

## 9 Danksagung

An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. med. J. Schubert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Überlassung des Themas gedankt.

Herrn PD Dr. rer. nat. W. Berg, meinem eigentlichen Betreuer, der das Thema vergab, gilt mein besonderer Dank. Sowohl in praktischen wie auch in fachlichen Fragen stand er mir stets freundlich mit Rat und Tat zur Seite.

Ebenfalls wäre ohne die Unterstützung meiner lieben Eltern die praktische Realisierung der Tests nicht in diesem Maße möglich gewesen und auch ihnen gilt mein besonderer Dank.

Ich danke ebenfalls den Schwestern der urologischen Praxis Dr. med. G. Linder in Nordhausen für ihre Unterstützung und ihr Verständnis bei der Durchführung der Tests im täglichen Praxisbetrieb.

Bei Frau Dr. H. Hoyer vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena bedanke ich mich für Ihre Anregungen zur statistischen Betrachtung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank der CARDIMAC GmbH, Lüdersdorf, für die Überlassung der Tests sowie den Mitarbeitern der Jenaer Apotheken für die Teilnahme und Mitwirkung an der Jenaer Anwenderstudie.

## 10 Lebenslauf

Name	Linder
Vorname	Christian
geboren am	20. Juni 1972 in Nordhausen
1979 – 1989	mittlere Reife POS Käthe-Kollwitz Nordhausen
1989 – 1991	Abitur EOS Wilhelm von Humboldt Nordhausen
1991 – 1992	Zivildienst Johanniter-Unfallhilfe Nordhausen und Ausbildung zum Rettungssanitäter (1993)
1992 – 1999	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (inkl. Praktisches Jahr)
1999 – 2001	AiP-Tätigkeit in der Chirurgischen und Urologischen Klinik des Südharz-Krankenhauses Nordhausen
04/2001	Ärztliche Approbation
seit 04/2001	Ausbildungsassistent in der Urologischen Klinik des Südharz-Krankenhauses Nordhausen

## 11 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Herr PD Dr. rer. nat. W. Berg, Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Urologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
- Frau Dr. H. Hoyer, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Nordhausen, 08.10.2001

Christian Linder