

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Urologie
Klinikum rechts der Isar
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend)

**PSA-Wert Verteilung unter Berücksichtigung der
Prostatakarzinom-Familienanamnese und vorangegangene
Inanspruchnahme von Prostatakarzinom-
Früherkennungsmaßnahmen in einem 45-jährigen Screening-
Kollektiv**

Natalie Tanja Stephanie Laenger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
2. Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 01.10.2019 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
11.02.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis		4
1	Einleitung	5
1.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	5
1.2	Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms	6
1.3	Früherkennung des Prostatakarzinoms	10
1.3.1	Das prostataspezifische Antigen (PSA)	10
1.3.2	Die digital-rektale Untersuchung (DRU)	11
1.3.3	Prostatakarzinom Screening mittels PSA-Wert Messung	11
1.3.4	Prostatakarzinom Screening - Aktuelle Empfehlungen	14
1.4	Fragestellung	15
2	Material und Methodik	17
2.1	PROBASE	17
2.1.1	Organisatoren	17
2.1.2	Studieninhalt und Studienziele	17
2.1.3	Studienablauf	19
2.2	Datenerfassung	20
2.2.1	PSA-Wert Messung	20
2.2.2	Fragebögen	21
2.3	Statistische Auswertung	27
3	Ergebnisse	28
3.1	PSA-Wert Verteilung unter Berücksichtigung der Prostatakarzinom Familienanamnese im Studienkollektiv mit PSA-Wert Messung	28
3.2	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen im Gesamtkollektiv	30
3.2.1	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Prostatakarzinom Familienanamnese	30
3.2.2	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Krebs Familienanamnese (nicht PCa)	32

3.2.3	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Krebs Eigenanamnese (nicht PCa)	33
3.2.4	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit vom allgemeinbildenden Schulabschluss	34
3.2.5	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Partnerschaft	35
3.2.6	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit vom Versichertenstatus	36
3.2.7	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von einem betreuenden Urologen	37
4	Diskussion	38
4.1	PSA-Wert Verteilung	38
4.2	Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen	44
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis	59
7	Publikationen	65
8	Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

APCFS	Australian Prostate Cancer Family Study
BRCA	breast cancer gene
CHIS	California Health Interview Survey
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRU	digital-rektale (Tast-)Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ECLIA	ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
G-BA	gemeinsamer Bundesausschuss von Krankenkassen und Ärzten
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HOXB13	Homeobox B13 auf Chromosom 17
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
PKV	private Krankenversicherung
PCa	Prostatakarzinom
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PROBASE	Deutsche Prostatakarzinom Screening Studie
PSA	prostataspezifisches Antigen
REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Studie
SELECT	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
SHIS	Swiss Health Interview Survey

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Die häufigste Krebserkrankung des deutschen Mannes ist mit 23,0% aller Krebserkrankungen, exklusive des nicht-melanotischen Hautkrebses, das Prostatakarzinom (PCa), vor Bronchialkarzinom (13,9%) und Darmkrebs (13,3%). Im Durchschnitt erkranken Männer in Deutschland mit 72 Jahren an einem PCa. Das Risiko an einem PCa zu erkranken steigt mit dem Alter. Bei einem 35-jährigen Mann beträgt das Erkrankungsrisiko in den nächsten 10 Jahren weniger als 0,1%, bei einem 75-jährigen Mann dagegen etwa 5% (*Krebs in Deutschland 2013/2014. Robert Koch-Institut 2017*). In einer Studie von Franks konnte bereits 1954 gezeigt werden, dass Männer, wenn sie 100 Jahre alt würden, mit fast 100%-iger Wahrscheinlichkeit ein PCa entwickeln würden (Franks, 1954).

Während im Jahr 2014 in Deutschland 57.370 Männer an PCa erkrankten, wird die Zahl der Neuerkrankungen 2018 auf 60.700 Männer geschätzt. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland bleibt hingegen seit 2003 relativ stabil, seit 2011 verringert sie sich sichtbar (92,7 auf 100.000 männliche Einwohner im Jahr 2014) (*Krebs in Deutschland 2013/2014. Robert Koch-Institut 2017*). Eine Erklärung ist der zunehmende Anteil älterer Männer durch die steigende Lebenserwartung in Deutschland. Belief sie sich bei einem 70-jährigen in der früheren Bundesrepublik Deutschland 1980 noch auf ca. 10 Jahre, lag sie 2018 bei ca. 15 Jahren (*Kohortensterbetafeln für Deutschland 1871 - 2017, Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2017*).

Die Mehrzahl der PCa wird aktuell in Deutschland in den frühen, organbegrenzten Stadien T1 (31%) und T2 (43%) diagnostiziert. Als eine Ursache ist die frühere Diagnose von Tumoren durch Früherkennung mittels prostataspezifischem Antigen (PSA) zu nennen.

Als Krebstodesursache steht das PCa mit 11,3% hinter dem Bronchialkarzinom (24,4%) und vor dem Darmkrebs (11,2%) an zweiter Stelle. Die absolute Anzahl der Sterbefälle nimmt dabei weiter zu. Im Jahr 2014 starben 13.704 Männer an einem PCa (*Krebs in Deutschland 2013/2014. Robert Koch-Institut 2017*). Betrachtet man allerdings die altersstandardisierte Sterberate, ist seit ca. Mitte der

1990er Jahre ein Rückgang zu verzeichnen. 1999 lag diese noch bei 25,8, 2015 bei 19,4 auf 100.000 männliche Einwohner (Krebsregisterdaten, 2017). Die relative Überlebensrate bis 5 Jahre nach Erstdiagnose lag 2014 bei 91% (*Krebs in Deutschland 2013/2014. Robert Koch-Institut 2017*). Neben der großen Anzahl an organbegrenzten Tumoren bei Diagnose mit möglichem kurativen Therapieansatz ist die Veränderung der Therapie des PCa über die Jahre als Ursache für die sinkende altersstandardisierte Sterberate und die hohe relative Überlebensrate nach Erstdiagnose anzunehmen.

Im weltweiten Vergleich differiert die Anzahl der Neuerkrankungen an PCa teils beträchtlich. Beeinflussend sind die ethnische Zugehörigkeit und geographische Besonderheiten. So ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate der Afroamerikaner mit 185,4 auf 100.000 männliche Einwohner pro Jahr am höchsten, bei den Asiaten dagegen am niedrigsten. China verzeichnet dabei die niedrigste Inzidenzrate mit 1,7 auf 100.000 männliche Einwohner pro Jahr, Japan 12,6. Im europäischen Raum finden sich die niedrigsten Inzidenzraten in Ungarn (34,0) und Spanien (35,9) (Haas, Delongchamps, Brawley, Wang, & de la Roza, 2008).

1.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines PCa sind noch nicht abschließend erforscht. Nach heutigem Wissensstand handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Einer der größten bekannten Risikofaktoren ist neben der ethnischen Zugehörigkeit und dem hohen Lebensalter die positive PCa Familienanamnese (Gronberg, 2003). Bei 16% bis 19% der PCa Patienten in Deutschland lässt sich eine familiäre Häufung finden (K Herkommer, Schmidt, & Gschwend, 2011), häufiger als bei anderen Krebsarten, wie zum Beispiel Brustkrebs (13,6%) (Hemminki, Sundquist, & Bermejo, 2008).

Das Risiko an einem PCa zu erkranken ist abhängig vom Alter der Angehörigen bei Erstdiagnose, dem Verwandtschaftsgrad und der Anzahl der erkrankten Angehörigen.

Liegt das Erkrankungsalter des betroffenen Angehörigen vor dem 60. Lebensjahr, nimmt nach Johns und Houlston das Erkrankungsrisiko für gesunde Familienmitglieder zu (Johns & Houlston, 2003).

Handelt es sich bei dem betroffenen Angehörigen um einen Verwandten zweiten Grades, also um einen Großvater, Onkel oder Neffen, beträgt das relative Risiko an einem PCa zu erkranken 1,9. Ist ein erstgradiger Angehöriger, also der Vater oder ein Bruder, erkrankt, beläuft sich das relative Risiko auf durchschnittlich 2,2. Dabei beträgt das relative Risiko bei einem erkrankten Vater 2,1, bei einem erkrankten Bruder 2,9 (Bruner, Moore, Parlanti, Dorgan, & Engstrom, 2003).

Es ist zu diskutieren, ob dabei das niedrigere Erkrankungsalter des betroffenen Bruders und das Aufwachsen in einem gemeinsamen Umfeld zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen. Bei einem erkrankten Vater ist das etwas niedrigere relative Erkrankungsrisiko womöglich damit zu erklären, dass das hohe Lebensalter als Risikofaktor mehr an Bedeutung gewinnt.

Das Risiko an PCa zu erkranken steigt ebenfalls mit zunehmender Anzahl der betroffenen Angehörigen. Bei zwei an PCa erkrankten Brüdern erhöht sich das Risiko auf 7,7, bei drei auf 17,7 (Brandt, Bermejo, Sundquist, & Hemminki, 2010).

Aufgrund des vermuteten genetischen Einflusses bei der Entstehung des PCa entwickelten Carter et al. 1993 die Hereditätskriterien. Sie definierten damit eine Untergruppe an PCa erkrankter Patienten mit positiver Familienanamnese. Eines der drei folgenden Kriterien musste dabei erfüllt sein. An PCa erkrankt waren entweder mindestens drei erstgradige Familienmitglieder, Familienmitglieder aus drei aufeinander folgenden Generationen in väterlicher oder mütterlicher Linie oder mindestens zwei Familienmitglieder, die bei Diagnose maximal 55 Jahre alt waren (Carter et al., 1993).

Infolge der Bevölkerungsentwicklung in Deutschland in den letzten Jahrzehnten mit sinkenden Geburtenzahlen, insbesondere dem sinkenden Anteil an kinderreichen Familien nimmt die Bedeutung der Hereditätskriterien allerdings stetig ab. Es bleibt daher wichtig eine detaillierte Familienanamnese zu erheben und auch eine vermeintlich negative Familienanamnese etwa durch den frühen Tod des Vaters oder fehlender Brüder genauer zu analysieren (K. Herkommer, Heimpel, & Gschwend, 2014).

Bei einer negativen Familienanamnese geht man von einem sporadisch auftretenden PCa aus. In einer aktuellen Studie wurde die negative Familienanamnese von PCa Patienten genauer betrachtet. Es wurde die Bedingung gesetzt, dass der Vater und mindestens ein Bruder vorhanden sein müssen, die mindestens 60 Jahre alt und anamnestisch nicht an PCa erkrankt sind. Diese Untergruppe wurde als streng sporadisch definiert. Bei mehr als 80% der PCa Patienten mit negativer PCa Familienanamnese wurden allerdings diese Kriterien nicht erfüllt (Brath et al., 2016).

Auch die Erkrankung von Angehörigen an anderen Krebsarten z. B. an Brustkrebs sind bei einer genauen Erhebung der Familienanamnese mit aufzunehmen. Auf der Suche nach Risikogenen für die Entstehung eines PCa wurde für die Träger von BRCA1- und BRCA2-(breast cancer gene 1 und 2) Mutationen ein erhöhtes Risiko festgestellt an PCa zu erkranken. BRCA2-Mutationsträger wiesen dabei das höhere Erkrankungsrisiko auf (Liede, Karlan, & Narod, 2004). Das Auftreten ist selten (2,3%) (Edwards et al., 2003), allerdings zeigt sich ein schlechteres Überleben der BRCA2-Mutationsträger, so dass von einer eher zuwartenden Therapie wie Active Surveillance (aktive Überwachung) abzusehen ist (Edwards et al., 2010).

Das bis heute einzige bekannte prostatakarzinomspezifische Hochrisikogen HOXB13 G84E wurde 2012 auf dem langen Arm von Chromosom 17 entdeckt. Es handelt sich um eine Punktmutation mit Austausch von Glycin durch Glutaminsäure (Ewing et al., 2012). Durch phylogenetische Analysen konnte nachgewiesen werden, dass die Mutation vor 9,6 Generationen, also ca. Ende des 18. Jahrhunderts, entstand. Der Ursprung fand sich in der finnischen Bevölkerung. Die Rate an HOXB13 G84E-Trägern beträgt dort 2,0% (Chen et al., 2013). Die klinische Präsentation des PCa von HOXB13 G84E-Trägern und nicht HOXB13 G84E-Trägern unterscheidet sich dabei nicht. Ein flächendeckendes Screening empfiehlt sich allerdings aufgrund der weltweit niedrigen Rate an HOXB13 G84E-Trägern nicht. Genetische Tests auf HOXB13 G84E bleiben wissenschaftlichen Studien vorbehalten.

Den multifaktoriellen Einfluss auf die Genese des PCa zeigt unter anderem eine Studie von Shimizu et al.. Je früher im Leben japanische Männer nach Los Angeles und Umland eingewandert waren, desto mehr näherte sich deren PCa

Inzidenzrate an die PCa Inzidenzrate von dort geborenen Japanern an (Shimizu et al., 1991).

Viele Studien befassten sich über die Jahre mit Ernährung und Lebensstil als Risikofaktoren für ein PCa. Nach anfänglichen Hinweisen auf eine mögliche protektive Wirkung fand sich in der Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) Studie keine Reduktion der PCa Inzidenz für Selen, für Vitamin E sogar eine signifikante Erhöhung der PCa Inzidenz (Klein, Thompson, Tangen, & et al., 2011). In einer Metaanalyse von Stratton et al. konnte nicht gezeigt werden, dass Vitamine und Mineralien als Nahrungsergänzungsmittel die PCa Inzidenz positiv beeinflussten (Stratton & Godwin, 2011). Ebenso wurde in der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Studie (EPIC) kein Zusammenhang zwischen Gemüse- und Obstverzehr und einem PCa Risiko gefunden (Gonzalez, 2006). In einer Metaanalyse von Aune et al. 2015 wurde eine Erhöhung des PCa Risikos bei hohem Konsum von Milchprodukten, von diätetischem Calcium und Calcium in Milch festgestellt, wobei aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse als Risikofaktoren andere Bestandteile der Milch als Fett und Calcium vermutet wurden (Aune et al., 2015). In einer Studie von Malila et al. konnte lediglich eine Tendenz zu höherer PCa Inzidenz bei Rauchern aufgeführt werden (Malila, Virtanen, Virtamo, Albanes, & Pukkala, 2006). Ein Zusammenhang zwischen Bewegung und PCa Inzidenz fand sich in der EPIC Studie nicht (Johnsen et al., 2009).

In der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) Studie wurden von 1994 bis 1997 über 18.000 Männer in die Studie eingeschlossen, randomisiert und über sieben Jahre mit Finasterid, einem 5α -Reduktasehemmer, oder Placebo behandelt (Thompson et al., 2003). Wie aus einer Studie von Andriole et al. ersichtlich senkt Finasterid als 5α -Reduktasehemmer die Höhe des gemessenen PSA-Wertes. Bei einer Verdopplung des PSA-Wertes in der Gruppe mit Finasterid Therapie blieb aber dessen Sensitivität und Spezifität erhalten (G. L. Andriole et al., 1998). In der PCPT Studie wurde daher der PSA-Wert im Verum-Arm angepasst. Als Ergebnis wurde eine Reduktion der PCa Inzidenz festgestellt. Ebenfalls fanden sich mehr hochgradige (Gleason Score 7 - 10) PCa Tumore. Dies wurde auf das kleinere Prostatavolumen zurückgeführt (Thompson et al., 2003). Nach einem längeren Follow-Up wurde im Rahmen der PCPT Studie der Effekt von Finasterid Therapie

auf die Mortalität untersucht. Aufgrund von fehlenden Daten konnte eine Reduktion der PCa spezifischen Mortalität jedoch nicht bestimmt werden (Thompson et al., 2013).

Die Studienergebnisse der letzten Jahre führten dazu, dass heutzutage die Empfehlungen für Ernährung und Lebensstil im Sinne der PCa Prävention eher allgemeingültig formuliert werden. 5 α -Reduktasehemmer sind als PCa Präventionsmaßnahme in Deutschland nicht zugelassen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

1.3 Früherkennung des Prostatakarzinoms

1.3.1 Das prostataspezifische Antigen (PSA)

Mithilfe von immunologischen Methoden isolierten Wang et al. 1979 ein Enzym, welches von Prostataepithelzellen gebildet wird (Wang, Valenzuela, Murphy, & Chu, 2002). Diese Serinprotease wird prostataspezifisches Antigen (PSA) genannt, auch bekannt unter dem Namen Kallikrein-3 oder Semenogelase. Sie besteht aus 237 Aminosäuren, das Molekulargewicht beträgt 30.000 Dalton. PSA wird sezerniert in das Seminalplasma, dort dient es der Verflüssigung des Samens. Physiologisch findet ein Übertritt von PSA Molekülen ebenfalls in sehr geringer Zahl in die Blutbahn statt. Im Blutserum lässt sich die PSA Konzentration messen. Ihre Einheit wird meist in ng/ml angegeben.

Ursachen für eine Erhöhung des PSA-Wertes sind neben der physiologischen altersabhängigen Zunahme der Prostatagröße die benigne Prostatahyperplasie oder die Zerstörung von Prostatagewebe. Diese kann unter anderem ausgelöst werden durch ein Trauma der Prostata, eine Prostataentzündung oder ein PCa. Erhöhte PSA Konzentrationen wurden bereits 1981 von Wang et al. bei PCa Patienten gefunden (Wang et al., 1981).

Da eine PSA-Wert Erhöhung unterschiedliche Gründe haben kann und sich die PSA-Werte in der Höhe dabei oft ähneln, lässt sich ein fester Grenzwert zwischen physiologischem und pathologisch erhöhtem PSA beim PCa Screening nicht angeben. Als Standard ist oft ein Grenzwert von 4,0 ng/ml festgesetzt. In

vorliegender Studie wurde der Grenzwert für eine weitergehende Abklärung altersstandardisiert bei 3,0 ng/ml gesetzt. Dies begründet sich u. a. auf eine Studie von Oesterling et al. 1993. Mit höherem Alter berechneten Oesterling et al. steigende Grenzwerte (40 bis 49 Jahre: 2,5 ng/ml) (Oesterling et al., 1993). Erklären lässt sich die Verschiebung der PSA-Grenzwerte durch die physiologische Vergrößerung der Prostata bzw. die höhere Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie mit steigendem Lebensalter, welche beide eine höhere Produktion von PSA bedingen.

1.3.2 Die digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die digital-rektale Untersuchung, auch Prostata-Tastuntersuchung genannt, beinhaltet das Einführen eines Fingers in das Rektum und Abtasten der davon ventral gelegenen Prostata. In einer Metaanalyse von Mistry et al. 2003 wurde die Eignung von PSA-Wert Messungen und DRU als PCa Screening Methoden überprüft. Dabei zeigten sich für die DRU ein positiver prädiktiver Wert von 17.8%, eine Sensitivität von 53.2% und eine Spezifität von 83.6%. Bei PSA-Wert Messungen als Screening Methode lagen diese Werte durchgehend höher (Mistry & Cable, 2003). Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) empfiehlt in der neuesten Fassung der Prostatakarzinom Leitlinien von 2018 die DRU nicht als alleinige Screening Methode, allerdings als möglichen Zusatz zur PSA-Wert Messung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

1.3.3 Prostatakarzinom Screening mittels PSA-Wert Messung

Screening bedeutet im vorliegenden Kontext Vorsorgeuntersuchungen zur Entdeckung bestimmter Erkrankungen flächendeckend bei einem Querschnitt der Population durchzuführen. Diese Erkrankungen sollten in dieser Population nicht selten auftreten und bei früherer Entdeckung besser therapierbar sein. Die Vorsorgeuntersuchung sollte die fragliche Erkrankung mit größerer Sicherheit nachweisen, wenig Zeit beanspruchen, wenig kosten und den zu Untersuchenden wenig belasten. Demgegenüber stellt die Früherkennung das rechtzeitige Erkennen einer Erkrankung oder eines sonstigen Gesundheitsschadens dar.

Früherkennungsmaßnahmen werden individuell nach Information und Beratung z. B. auch bei Risikogruppen durchgeführt und müssen kein Teil eines Screening Programmes sein.

Seit Ende der 1980er Jahre wurde ein Screening auf PCa mittels PSA-Wert Messungen vermehrt flächendeckend eingesetzt. In einer Studie von Noldus et al. 2000 fand sich als Effekt des eingeführten PCa Screenings eine Verringerung der entdeckten fortgeschrittenen Tumorstadien von 65% zu 40% und ein Anstieg der organbegrenzten Tumore (pT2) von 30% auf 55%, die Rate der detektierten kleinen Tumore (<0,5 ccm) blieb dabei stabil (Noldus et al., 2000).

Welch et al. beobachteten in den USA nach Einführung des PCa Screenings mittels PSA-Wert Messungen eine Erhöhung der PCa Inzidenz mit einem Höchststand 1992 und darauffolgendem leichterem Abfall auf ein höheres Niveau. Im Gesamten stieg die PCa Inzidenz damit um 26% von 1986 bis 2005. Allerdings betrug die altersspezifische Inzidenzrate in der Altersgruppe der mindestens 80-jährigen 0,56, während sie bei den unter 50-jährigen Männern auf 7,23 anstieg. Ein Teil dieses Anstiegs lässt sich damit erklären, dass die spätere Entdeckung eines PCa in einem fortgeschritteneren Stadium durch die Einführung des Screenings zu einem früheren Stadium vorverlegt wurde. Diese Annahme wird durch den leichteren Abfall der PCa Inzidenz auf ein höheres konstantes Level einige Jahre nach Einführung des PCa Screenings unterstützt. Ein weiterer Teil des Anstiegs lässt sich allerdings auf Überdiagnosen zurückführen. Eine Überdiagnose bedeutet hierbei die Entdeckung eines PCa, welcher im Leben des Mannes niemals zu Symptomen oder zum Tod geführt hätte. Für einen vom PCa Screening profitierenden Mann müssten laut Welch et al. über 20 Männer mit PCa diagnostiziert werden, selbst in der Annahme, dass der gesamte Rückgang der PCa Todesfälle auf die zusätzlichen Diagnosefälle zurückzuführen wäre (Welch & Albertsen, 2009).

Anfang der 1990er Jahre nahmen zwei große multizentrische, prospektive, bevölkerungsbasierte, randomisierte Screening Studien ihren Anfang, um den Nutzen des flächendeckenden Screenings mittels PSA-Wert Messungen zu analysieren.

Die Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Studie in den USA untersuchte Probanden im Alter zwischen 55 und 74 Jahren. Der

Interventionsarm erhielt sechs Jahre eine jährliche PSA-Wert Messung und vier Jahre eine jährliche DRU. Es fand sich ein relativer Anstieg der PCa Inzidenz (nach 13 Jahren Follow-Up: 12%) im Interventionsarm der Studie (G. L. Andriole et al., 2012). 40% der Probanden in der Kontrollgruppe ließen im ersten Jahr ein PCa Screening mittels PSA-Wert Messung durchführen anwachsend bis 52% im sechsten Jahr (Gerald L. Andriole et al., 2009).

Eine Senkung der PCa Mortalität durch das PCa Screening im Interventionsarm ließ sich verglichen mit dem opportunistischen PCa Screening in der Kontrollgruppe nicht feststellen (G. L. Andriole et al., 2012).

In der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) war die Kerngruppe der Probanden zwischen 55 und 69 Jahre alt. Auch hier wurde im Interventionsarm ein Anstieg der PCa Inzidenz beobachtet (nach 13 Jahren Follow-Up: „rate ratio“: 1,57). Im Gegensatz zur PLCO Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der PCa Mortalität („rate ratio“ nach Bereinigung der Nicht-Teilnahme: 0,73). Allerdings müssen 781 Männer zum Screening eingeladen bzw. 27 PCa's zusätzlich entdeckt werden, um einen Tod durch PCa zu verhindern (Schröder et al., 2014).

Des Weiteren wurden die Daten zu PCa Inzidenzen und PCa Todesfällen der verschiedenen Zentren der ERSPC Studie verglichen. Es konnte aufgezeigt werden, dass eine stärkere Verringerung der PCa Mortalität eine weitere Erhöhung der PCa Inzidenzen nach sich zieht. Erklärt werden kann dies dadurch, dass sich die PSA-Werte für klinisch relevante PCa und bei Überdiagnose in einem ähnlichen Wertebereich befinden. Ein besonderes Augenmerk auf Männer mit einem höheren Risiko zu legen, kann die PCa Früherkennung weiter verbessern. Ebenso zeigte sich, dass die Reduktion der PCa Mortalität erst bei einem längeren Follow-Up deutlicher wird. Zur Darstellung der Überdiagnose wurde hier ein Maß verwendet, welches die Differenz der PCa Inzidenzen zwischen Interventions- und Kontrollarm beinhaltet. Diskutiert wurde, ob jede zusätzliche PCa Entdeckung durch Screening auch gleichzeitig eine Überdiagnose bedeutet (Auvinen et al., 2016).

1.3.4 Prostatakarzinom Screening - Aktuelle Empfehlungen

Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt, Angehörigen von Risikogruppen mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 bis 15 Jahren nach gründlicher Aufklärung über Vor- und Nachteile eine PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messung anzubieten. Abhängig vom initialen PSA-Wert sollte eine erneute Kontrolle in zwei bis in acht Jahren erfolgen. Zu einer Risikogruppe werden Männer über 50 Jahre, über 45 Jahre mit positiver PCa Familienanamnese oder Afro-Amerikaner über 45 Jahre gezählt. Ebenso fallen 40-jährige Männer mit PSA-Werten von größer 1 ng/ml oder 60-jährige Männer mit PSA-Werten von größer 2 ng/ml in diese Kategorie (Mottet et al., 2018).

Dagegen empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) in der Fassung der S3-Leitlinie von 2018 Männern ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren die Möglichkeit einer PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messung darzulegen. Ebenso sind diese ausführlich über Vor- und Nachteile zu informieren. Bei Männern mit erhöhtem Erkrankungsrisiko für PCa kann dieser Zeitpunkt um fünf Jahre vorgezogen werden. Als Zusatz spricht die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) die Empfehlung aus, Männer nicht aktiv auf eine Früherkennung mittels PSA-Wert Messung hinzuweisen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

In der Krebsfrüherkennungsrichtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses von Krankenkassen und Ärzten (G-BA) wird unter anderem geregelt, welche Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung für Männer sich im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) befinden. Die Untersuchungen umfassen jährlich eine gezielte Anamnese, eine DRU, die Inspektion und das Abtasten äußerer Geschlechtsorgane und der regionären Lymphknoten bei Männern ab 45 Jahren. Die Kosten für eine PSA-Wert Messung werden im Rahmen der Früherkennung nicht übernommen (*Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, Gemeinsamer Bundesausschuss*, 2018). Bei den privaten Krankenkassen (PKV) hängt die Kostenübernahme vom Vertrag ab.

Von einigen niedergelassenen Urologen wie auch Hausärzten wird die PSA-Wert Messung zur PCa Früherkennung Männern unterschiedlichen Alters als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten.

All diese variierenden Empfehlungen und Handlungsweisen verdeutlichen die Unsicherheit auch unter Ärzten, wie am besten mit dem Thema der PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messung umzugehen ist. Weitere wissenschaftliche Arbeiten zu diesem Thema sind wichtig, um die PCa Früherkennung zu optimieren.

1.4 Fragestellung

Nach den aktuellen Leitlinien der DGU wie auch der EAU wird ein um fünf Jahre vorgezogener Beginn der PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messung bei Männern mit positiver PCa Familienanamnese empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018; Mottet et al., 2018). Unbestritten ist das höhere PCa Risiko bei familiär bereits betroffenen Männern (Gronberg, 2003). In vielen Studien wurde eine frühere Diagnose eines PCa bei Männern mit positiver PCa Familienanamnese festgestellt (K. Herkommer, Paiss, Merz, Gschwend, & Kron, 2006; Norrish, McRae, Cohen, & Jackson, 1999). Dabei stellt sich die Frage, ob dies an einer frühzeitigeren Inanspruchnahme von PCa Früherkennungsmaßnahmen oder an einer frühzeitigeren Erhöhung des PSA-Wertes liegt. Einige Studien fanden niedrigere (Marotte, Ferrari, McNeal, Brooks, & Presti, 2004), einige höhere PSA-Werte bei PCa Diagnose (Pakkanen et al., 2012) bei Patienten mit positiver PCa Familienanamnese im Vergleich zu Patienten ohne betroffene Angehörige. Da die Höhe des PSA-Wertes die Grundlage für eine weiterführende Diagnostik bildet, ist es von Interesse, ob diese von einer positiven PCa Familienanamnese beeinflusst wird.

In vorliegender Arbeit wird nun erstmals die PSA-Wert Verteilung in einem gleichaltrigen (45 Jahre) PCa Screening-Kollektiv unter Berücksichtigung der PCa Familienanamnese untersucht. Eingeteilt wurden die Probanden in eine Gruppe mit erstgradigen betroffenen Angehörigen und eine Gruppe ohne betroffene erstgradige Angehörige. Von Interesse ist, ob sich die Verteilung der PSA-Werte unterscheidet.

Die Auswertung der PSA-Wert Verteilungen soll Hinweise und Anlass geben zu einer genaueren Betrachtung der Frage, ob es nötig ist früher mit der PCa

Früherkennung bei Männern mit positiver PCa Familienanamnese zu beginnen. Wichtig ist es dieses Thema genauer zu beleuchten auch im Hinblick auf das Risiko von PCa Überdiagnosen und Übertherapien mit möglichen negativen Wirkungen für die Betroffenen.

Einige Studien betrachteten im Laufe der Jahre verschiedene mögliche Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen aus unterschiedlichen Blickwinkeln. In einer Studie von Nijs et al. wurde u. a. nach soziodemographischen Faktoren, dem Wissen über PCa und den Gründen für die Teilnahme bzw. die Nicht-Teilnahme an der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) gefragt. Es zeigte sich, dass Teilnehmer im Vergleich zu Nicht-Teilnehmern jünger und eher verheiratet waren und einen höheren Bildungsstand hatten (Nijs, Essink-Bot, DeKoning, Kirkels, & Schröder, 2000).

Ein zweiter Schwerpunkt dieser Arbeit ist die genauere Betrachtung der Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen vor Studieneinschluss. Definiert sind diese als bereits durchgeführte digital-rektale Untersuchungen und / oder PSA-Wert Messungen. Ausgewählt als mögliche Einflussfaktoren wurden Angehörige mit PCa, andere Krebserkrankungen in der Familie, eine eigene Krebserkrankung (nicht PCa), der allgemeinbildende Schulabschluss, eine feste Partnerschaft, der Versichertenstatus und ein betreuender Urologe. Die Auswertung der Ergebnisse soll dabei auch die prozentuale Verteilung der abgefragten Charakteristika der Studienteilnehmer verdeutlichen. Es sollen dabei mögliche Unterschiede zur Verteilung in der Bevölkerung aufgezeigt werden.

Ebenso wird der Zusammenhang dieser Charakteristika mit der Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen aufgewiesen. Diese Ergebnisse sollen dazu dienen unterschiedliches Verhalten bezüglich der PCa Früherkennung besser zu verstehen und die individuelle Beratung zu verbessern.

2 Material und Methodik

2.1 PROBASE

2.1.1 Organisatoren

2014 startete in Deutschland die nationale Prostatakarzinom Screening Studie PROBASE. Zu den vier Studienzentren zählen die Urologische Universitätsklinik Düsseldorf, die Urologische Universitätsklinik Hannover, die Urologische Universitätsklinik Heidelberg und die Klinik und Poliklinik für Urologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar. Die Studienleitung obliegt Herrn Prof. Dr. Albers von der Urologischen Universitätsklinik Düsseldorf und Herrn Prof. Dr. Becker vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg. Die Referenzpathologie wird im Institut für Pathologie, Universitätsklinik Bonn, die Referenzradiologie im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Düsseldorf, durchgeführt.

2.1.2 Studieninhalt und Studienziele

Alle Probanden werden mit 45 Jahren eingeladen und 15 Jahre betreut. Es erfolgt eine Randomisierung in zwei Gruppen. Gruppe A bekommt eine sofortige, Gruppe B eine um 5 Jahre verzögerte PSA-Wert Bestimmung. Damit soll der geeignete Zeitpunkt für den Beginn der PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messungen bestimmt werden.

Die Inzidenz von PCa Metastasen bis zum Alter von 60 Jahren ist der primäre Endpunkt, festgestellt durch Bildgebung und ggf. Biopsie der Metastasen. Es soll bewiesen werden, dass ein Beginn der PCa Früherkennung mit 50 Jahren im Vergleich zu einem Beginn mit 45 Jahren das Risiko für PCa Metastasen nicht erhöht bei einer gleichzeitig besseren Spezifität des Screenings (Arsov et al., 2013).

Ein zweiter Endpunkt ist das karzinomspezifische Überleben. Dies wird bezeichnet als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose und dem Zeitpunkt des

Todes. Patienten mit einer anderen Todesursache als PCa werden dabei nicht gezählt.

Abhängig von der Höhe des gemessenen PSA-Wertes wurde entsprechend des Risikos das Zeitintervall bis zur nächsten Kontrolle wie folgt festgelegt:

- PSA-Wert < 1,5 ng/ml: Kontrolle in 5 Jahren
- PSA-Wert \geq 1,5 ng/ml und < 3,0 ng/ml: Kontrolle in 2 Jahren
- PSA-Wert \geq 3,0 ng/ml: Kontrolle in 2-3 Wochen

Die verschiedenen Zeitintervalle wie auch die beiden alternativen Zeitpunkte für den Beginn der Früherkennung leiten sich u. a. von einer schwedischen Studie von Vickers et al. ab. Sie zeigten, dass bei einem PSA-Wert <1,0 ng/ml das Risiko innerhalb von 15 Jahren PCa Metastasen zu entwickeln über alle Altersgruppen hinweg max. 0,4% beträgt, so dass ein Screening Intervall von 5 Jahren ausreichend ist. Dagegen ist ein PSA-Wert zwischen 1,6 ng/ml und 2,99 ng/ml im Alter von 45 bis 49 Jahren mit einem durchschnittlichen Risiko von fast 10% verbunden, innerhalb der nächsten 25 Jahre PCa Metastasen zu entwickeln. Für diese Untergruppe mit höherem Risiko empfahlen Vickers et al. eine Verkürzung des Screening Intervalls (Vickers et al., 2013).

Die Ergebnisse dieser Studie sollen zur Reduktion des Risikos von Überdiagnosen und Übertherapien beitragen. Eine Überdiagnose ergibt sich hier, wenn eine Erhöhung des PSA-Wertes zu einer Biopsie führt, deren Ergebnis nicht einen behandlungsbedürftigen PCa aber einen kontrollbedürftigen Befund darstellt. Daher ist es notwendig, wiederholt Biopsien durchzuführen bei einem Befund, der sich im Leben dieses Mannes u. U. niemals zu einem symptomatischen oder tödlichen PCa entwickelt. Die Behandlung eines solchen Befundes wird als Übertherapie bezeichnet.

2.1.3 Studienablauf

PROBASE ist eine prospektiv multizentrische randomisierte Studie. Über fünf Jahre hinweg werden ca. 50.000 Probanden im Alter von 45 Jahren in die Studie eingeschlossen und bis zum 60. Lebensjahr betreut. Probanden, bei denen bereits die Diagnose eines PCa bekannt ist, werden ausgeschlossen.

Ca. 12.500 Probanden werden durch das Studienteam der Klinik und Poliklinik für Urologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Herkommer und Herrn Prof. Dr. Gschwend aufgenommen.

Die jeweiligen Einwohnermeldeämter stellen die Adressen von zufällig ausgewählten 45-jährigen Männern in und um München zur Verfügung. Per Post werden die Männer kontaktiert.

Im Brief befinden sich die Studieninformation und das Anschreiben mit der Einladung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie und einem Terminvorschlag. Etwa 10% der angeschriebenen Männer nehmen den vorgeschlagenen oder einen alternativen Termin wahr.

Folgende Punkte werden bei Aufnahme des Probanden in die Studie durchgeführt:

1. Aufklärungsgespräch
2. Ausfüllen von Fragebögen, z. T. mit dem Studienarzt gemeinsam
3. Unterschreiben der Einverständniserklärung
4. Randomisierung des Probanden in Gruppe A oder B
5. Blutentnahme

Probanden der Gruppe B werden erneut in 5 Jahren, Probanden der Gruppe A je nach Ergebnis der PSA-Wert Messung in oben angeführten Zeitabständen zu einem Kontrolltermin mit PSA-Wert Messung eingeladen.

2.2 Datenerfassung

Für die in der PROBASE Studie erhobenen Daten wurde die onkostar Datenbank (Hersteller IT-Choice) verwendet.

Die für diese Doktorarbeit relevanten Daten umfassen:

1. Ergebnisse der PSA-Wert Messungen der Gruppe A zugeteilten Probanden.
2. Antworten aus den ausgefüllten Fragebögen durch die Probanden der Gruppen A und B

2.2.1 PSA-Wert Messung

Ein Blutserumröhrchen wird jedem der Gruppe A zugehörigen Probanden bei seinem ersten Termin abgenommen und in das Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar geleitet. Dort wird der PSA-Wert aus dem Blutserum mittels Elektrochemilumineszenz Immunoassay (ECLIA) untersucht. Die Ergebnisse (in ng/ml) werden an das Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Urologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, weitergeleitet. Dort werden diese in die onkostar Datenbank eingegeben.

2.2.2 Fragebögen

Es ist von Interesse inwieweit die eigene bzw. die Familienanamnese bezüglich Krebs und verschiedene soziodemographische Faktoren wie allgemeinbildender Schulabschluss, Partnerschaft, Versichertenstatus und das Vorhandensein eines betreuenden Urologen das Vorsorgeverhalten beeinflussen. Daher wird in Abhängigkeit jeder einzelner dieser genannten Faktoren in dem 45-jährigen Screening-Kollektiv geprüft, ob eine DRU oder eine PSA-Wert Messung vor Studienbeginn durchgeführt worden ist.

Es werden Daten aus dem Gesamtkollektiv der Probanden zu folgenden Themenbereichen abgefragt:

1. Ausgewählte Daten aus der Familien- und Eigenanamnese

a) PCa Erkrankungen in der Familie

<p>C1 Sind / waren in Ihrer Familie Angehörige an <u>Prostatakrebs</u> erkrankt?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p>

Abb. 1: Frage C1 des Basisfragebogens: Frage zu Angehörigen mit PCa Erkrankung, PCa = Prostatakarzinom

Aus Frage C1 (siehe Abb. 1) geht hervor, ob Angehörige an einem PCa erkrankt sind oder waren.

b) Andere Krebserkrankungen (nicht PCa) in der Familie

C3 Sind in Ihrer Familie Angehörige an einer anderen Krebsart erkrankt oder verstorben?

Ja Nein

Falls ja, bitte geben Sie an, welcher Angehörige (auch Frauen) und welche Krebsart:

Angehöriger	Krebsart	verstorben
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Abb. 2: Frage C3 des Basisfragebogens: Frage zu Angehörigen mit anderen Krebserkrankungen (nicht PCa), PCa = Prostatakarzinom

Aus Frage C3 wird ermittelt, ob Angehörige an einer anderen Krebserkrankung (nicht PCa) erkrankt oder verstorben sind (siehe Abb. 2).

c) eigene Krebserkrankungen

B1 Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine Krebserkrankung diagnostiziert?

Ja Nein Weiß nicht -> Falls nein, weiter mit Frage B5

Abb. 3: Frage B1 des Basisfragebogens: Frage zu eigener Krebserkrankung

In Frage B1 wird aufgezeigt, ob anamnestisch eine eigene Krebserkrankung (nicht PCa) vorliegt (siehe Abb. 3).

c) Versichertenstatus

A1	Bei welcher Krankenversicherung ist der Proband versichert?	<input type="checkbox"/> Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) <input type="checkbox"/> Private Krankenversicherung (PKV) <input type="checkbox"/> Beihilfe <input type="checkbox"/> Ausländische Krankenkasse <input type="checkbox"/> Sonstiger Anspruch auf Krankenversorgung (z.B. freie Heilfürsorge, Sozialhilfeempfänger, Kriegsschadenrentner, Lastenausgleich) <input type="checkbox"/> Keine Krankenversicherung, Selbstzahler
-----------	--	---

Abb. 6: Frage A1 des Aufnahmefragebogens: Frage zum Versichertenstatus

Aus Frage A1 lässt sich der Versichertenstatus der Probanden ermitteln (siehe Abb. 6).

d) Vorhandensein eines betreuenden Urologen

Urologe	Name <input type="text"/> Adresse <input type="text"/> PLZ / Ort <input type="text"/> / <input type="text"/>
----------------	--

Abb. 7: Frage auf Seite 1 des Aufnahmefragebogens: Frage, ob und von welchem Urologen der Proband betreut wird

Ob der Proband von einem Urologen betreut wird, zeigt sich in der in Abbildung 7 aufgeführten Frage.

3. Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen

<p>B5 Wurde bei Ihnen schon einmal eine Prostata-Tastuntersuchung durchgeführt?</p> <p><input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja. Wann war die (letzte) Untersuchung?</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> in den vergangenen 12 Monaten</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> vor 1 bis 2 Jahren</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> vor 3 bis 5 Jahren</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> vor mehr als 5 Jahren</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p style="text-align: right;">Wurde diese Untersuchung von einem Urologen durchgeführt? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p>
<p>B6 Wurde bei Ihnen schon einmal ein PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen im Blut) bestimmt?</p> <p><input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja. Wann wurde der PSA-Wert (zuletzt) bestimmt?</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> in den vergangenen 12 Monaten</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> vor 1 bis 2 Jahren</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> vor 3 bis 5 Jahren</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> vor mehr als 5 Jahren</p> <p style="padding-left: 100px;"><input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p style="text-align: right;">Wie hoch war der letzte PSA-Wert? <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/ml <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>

Abb. 8: Fragen B5 und B6 des Basisfragebogens: Fragen zur durchgeführten DRU (Frage B5) und zur PSA-Wert Messung (Frage B6) vor Studieneinschluss
DRU = digital-rektale Untersuchung, PSA = prostataspezifisches Antigen

Ob eine DRU vor Studieneinschluss durchgeführt worden ist, zeigt sich in Frage B5, ob eine PSA-Wert Messung erfolgt ist, in Frage B6 (siehe Abb. 8).

Für die Auswertung der PSA-Wert Verteilung in dem 45-jährigen PCa Screening-Kollektiv werden folgende persönliche Daten der Probanden mit PSA-Wert Messung abgefragt:

- Daten zur PCa Familienanamnese

C2 Falls ja, geben Sie bitte an, welche Angehörigen betroffen sind / waren, und ob diese verstorben sind.

<input type="checkbox"/> Großvater	<input type="checkbox"/> verstorben	Jahr:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Vater	<input type="checkbox"/> verstorben	Jahr:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Bruder	<input type="checkbox"/> verstorben	Jahr:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Onkel	<input type="checkbox"/> verstorben	Jahr:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> verstorben	Jahr:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Abb. 9: Frage C2 des Basisfragebogens: Frage zu an PCa erkrankten Angehörigen in der Familie, PCa = Prostatakarzinom

Aus Frage C2 geht hervor, ob erstgradige Angehörige (Vater, Bruder) von PCa betroffen sind (siehe Abb. 9). Die Probanden werden anhand der Beantwortung in eine Gruppe von Probanden mit betroffenen erstgradigen Angehörigen und in eine Gruppe ohne betroffene erstgradige Angehörige eingeteilt. Probanden mit weiter entfernten von PCa betroffenen Angehörigen werden in die Gruppe der Probanden mit negativer PCa Familienanamnese subsumiert. Die PSA-Werte der beiden Gruppen werden miteinander verglichen.

2.3 Statistische Auswertung

Da die Einnahme von 5 α -Reduktasehemmern die Höhe des PSA-Wertes beeinflusst, wurden Probanden mit einer 5 α -Reduktasehemmer-Therapie in der Auswertung die PSA-Wert Verteilung betreffend ausgeschlossen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS Version 9.3 im Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Urologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar.

Wie eine DRU oder eine PSA-Wert Messung vor Studieneinschluss mit den jeweils ausgewählten soziodemographischen (Schulabschluss, Partnerschaft, Versichertenstatus, betreuender Urologe) Faktoren und anamnestischen Charakteristika (PCa oder andere Krebserkrankungen in der Familie, eigene Krebserkrankung (nicht PCa)) zusammenhängt, wurde mittels Chi Quadrat Test ermittelt. Ebenso wurde der Chi Quadrat Test angewendet, um die Beziehung zwischen PCa Familienanamnese und der Höhe der PSA-Werte in den Wertebereichen (kleiner 1,5 ng/ml, 1,5 bis kleiner 3,0 ng/ml oder mindestens 3,0 ng/ml) zu untersuchen.

Das Niveau der Ergebnisse wird durch p-Werte dargestellt. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 PSA-Wert Verteilung unter Berücksichtigung der Prostatakarzinom Familienanamnese im Studienkollektiv mit PSA-Wert Messung

In die Auswertung gehen die PSA-Werte von 5.294 Probanden ein, welche im Alter von 45 Jahren im Rahmen der PROBASE Studie einen PSA-Wert erhalten hatten. 586 Probanden (11,1%) haben erstgradige Angehörige mit PCa. Von 894 Probanden waren nähere Informationen zum Verwandtschaftsgrad der von PCa betroffenen Angehörigen erhältlich.

Tab. 1: Probanden mit an Prostatakarzinom erkrankten Angehörigen, aufgeteilt nach Verwandtschaftsgrad

	Häufigkeit n	Prozent %
erstgradige Angehörige betroffen		
Vater	501	56,0
Vater + ≥ 1 Großvater	29	3,2
Vater + ≥ 1 Onkel	36	4,0
Vater + ≥ 1 nicht näher definierter Angehöriger 2. Grades	1	0,1
Vater + ≥ 1 Angehöriger 2. Grades	66	7,4
Vater + ≥ 1 Bruder	3	0,3
≥ 1 Bruder	7	0,8
≥ 1 Bruder + ≥ 1 Großvater	1	0,1
≥ 1 Bruder + ≥ 1 Onkel	0	0,0
≥ 1 Bruder + ≥ 1 Angehöriger 2. Grades	1	0,1
nur zweitgradige Angehörige betroffen		
≥ 1 Großvater	157	17,6
≥ 1 Onkel	138	15,4
≥ 1 Großvater + ≥ 1 Onkel	13	1,5

Erstgradige Angehörige wie einen an PCa erkrankten Vater gaben 56,0% der dazu befragten Probanden an, mindestens einen erkrankten Bruder 0,8%. Bei 0,3% (n = 3) waren beide betroffen. Als zweitgradige betroffene Angehörige fanden sich bei 17,6% der Probanden mindestens ein Großvater und bei 15,4% mindestens ein Onkel. Bei 1,5% waren beide betroffen (siehe Tab. 1).

Um die PSA-Wert Verteilung zu verdeutlichen, werden die PSA-Werte in Wertebereiche eingeteilt. Analog zu den in der PROBASE Studie gewählten Grenzen werden die PSA-Werte unterteilt in die Bereiche kleiner 1,5 ng/ml, 1,5 bis kleiner 3,0 ng/ml und mindestens 3,0 ng/ml.

In vorliegender Arbeit werden zwei Gruppen einander gegenübergestellt. Eine Gruppe umfasst die Probanden (n = 586), deren Vater oder Bruder an PCa erkrankten. In die andere Gruppe werden die Probanden (n = 4.708) subsumiert, welche eine negative Familienanamnese bezüglich PCa aufweisen bzw. bei denen nicht erstgradige Angehörige betroffen sind.

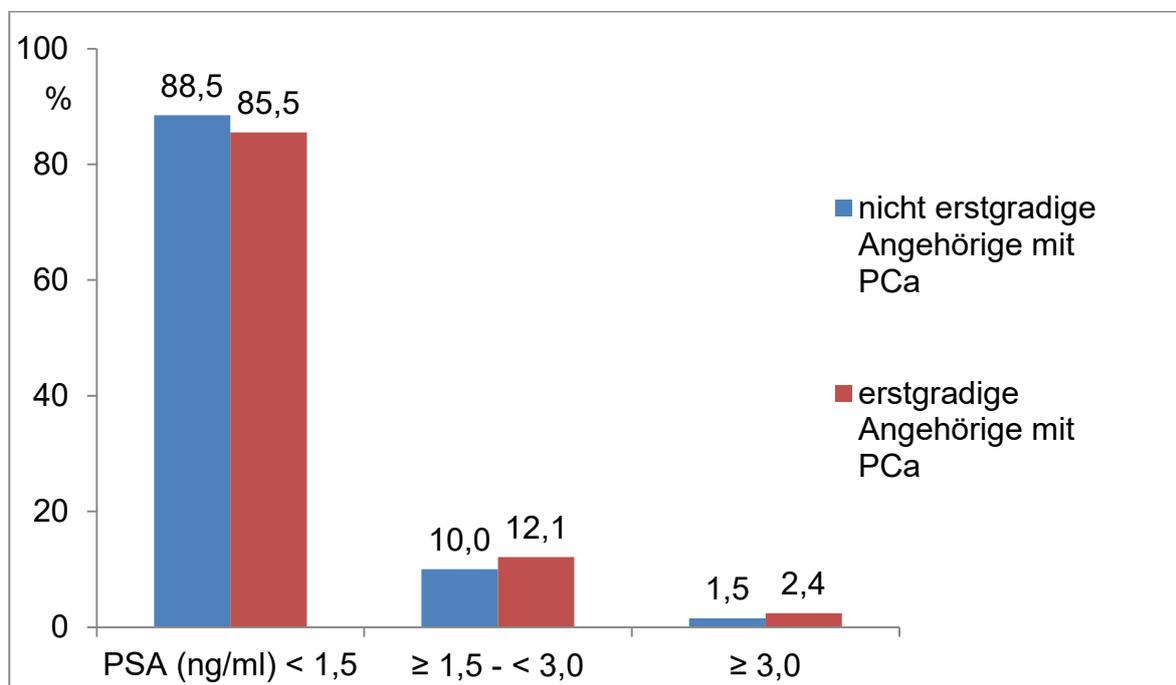


Abb. 10: Vergleich der PSA-Wert Verteilung (in %) der Probanden mit von PCa betroffenen erstgradigen Angehörigen mit den Probanden ohne von PCa betroffene erstgradige Angehörige (p = 0,07)

PSA = prostataspezifisches Antigen, PCa = Prostatakarzinom

Es zeigt sich eine Verschiebung der PSA-Wert Verteilung zu höheren PSA-Werten bei Probanden mit erstgradigen betroffenen Angehörigen. Während im PSA-Wertebereich kleiner 1,5 ng/ml der prozentuale Anteil der Probanden mit erstgradigen betroffenen Angehörigen niedriger ist im Vergleich zu den Probanden ohne betroffene erstgradige Angehörige (85,5% vs. 88,5%), zeigt sich in den PSA-Wertebereichen 1,5 bis kleiner 3,0 ng/ml (12,1% vs. 10,0%) und mindestens 3,0

ng/ml (2,4% vs. 1,5%) ein höherer prozentualer Anteil bei Probanden mit erstgradigen betroffenen Angehörigen ($p = 0,07$) (Abb. 10).

3.2 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen im Gesamtkollektiv

Insgesamt waren bei Auswertung Daten von 11.720 Probanden erhältlich, die im Alter von 45 Jahren in die PROBASE Studie eingeschlossen wurden. Im Gesamtkollektiv hatten vor Studieneinschluss 4.278 Probanden (38,8%) eine digital-rektale Untersuchung (DRU), 1.848 (17,4%) Probanden eine PSA-Wert Messung erhalten. Im Folgenden werden diese bereits durchgeführten PCa Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von unten aufgeführten Faktoren genauer betrachtet. Je nach Fragestellung ergibt sich ein unterschiedlich hoher Anteil an vorhandenen Daten. Aufgrund dessen variiert das jeweilige auswertbare Gesamtkollektiv.

3.2.1 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Prostatakarzinom Familienanamnese

Im Gesamtkollektiv haben 16,8% der Probanden eine positive PCa Familienanamnese. Auswertbar waren die Daten von 10.726 Probanden bezüglich DRU's und von 10.316 Probanden bezüglich PSA-Wert Messungen vor Studieneinschluss.

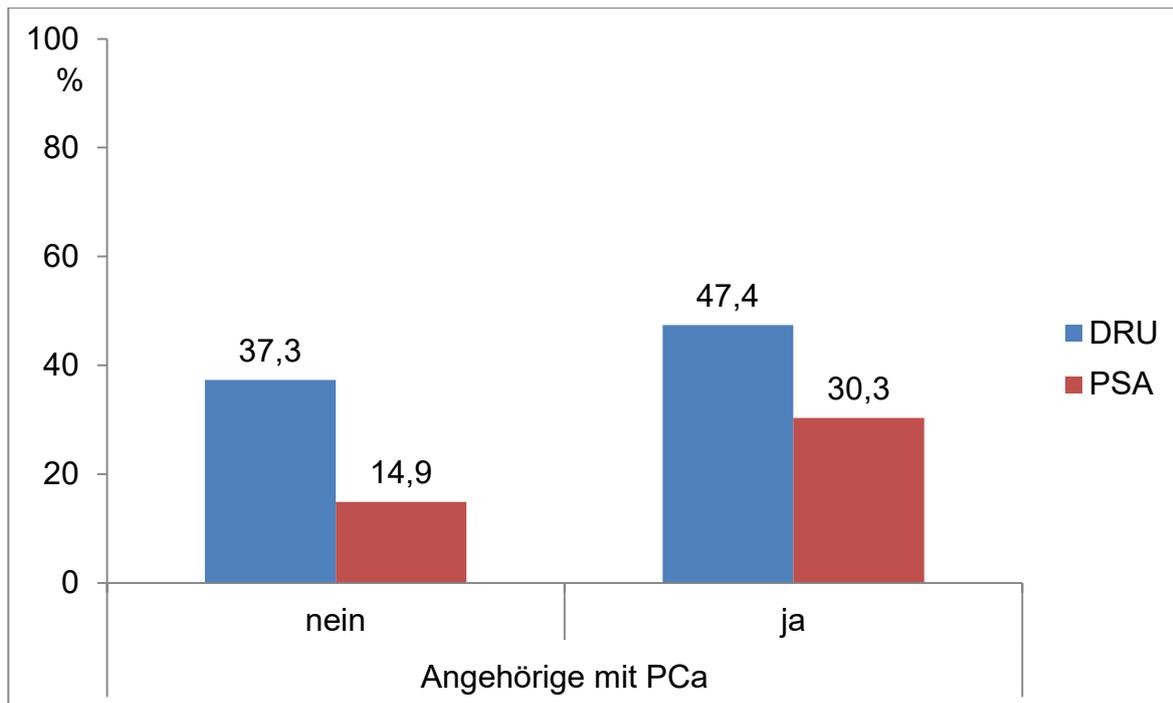


Abb. 11: Vor Studieneinschluss durchgeführte DRU (in %) bzw. PSA-Wert Messung (in %) in Abhängigkeit von der Prostatakarzinom Familienanamnese ($p < 0,001$)

DRU = digital-rektale Untersuchung, PSA = prostataspezifisches Antigen, PCa = Prostatakarzinom

Verglichen werden Probanden mit positiver PCa Familienanamnese mit denen mit negativer PCa Familienanamnese: Bei Probanden mit positiver PCa Familienanamnese ist der Anteil an DRU's (47,4% vs. 37,3%) wie auch an PSA-Wert Messungen (30,3% vs. 14,9%) höher (jeweils $p < 0,001$). In beiden Gruppen findet sich jeweils ein höherer Anteil an durchgeführten DRU's als an PSA-Wert Messungen (Abb. 11).

3.2.2 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Krebs Familienanamnese (nicht PCa)

Angehörige mit anderen Krebserkrankungen (nicht PCa) sind bei 55,7% der Probanden im Gesamtkollektiv zu finden. Von 10.307 Probanden waren Daten bezüglich DRU's, von 9.916 Probanden bezüglich PSA-Wert Messungen vor Studieneinschluss erhältlich.

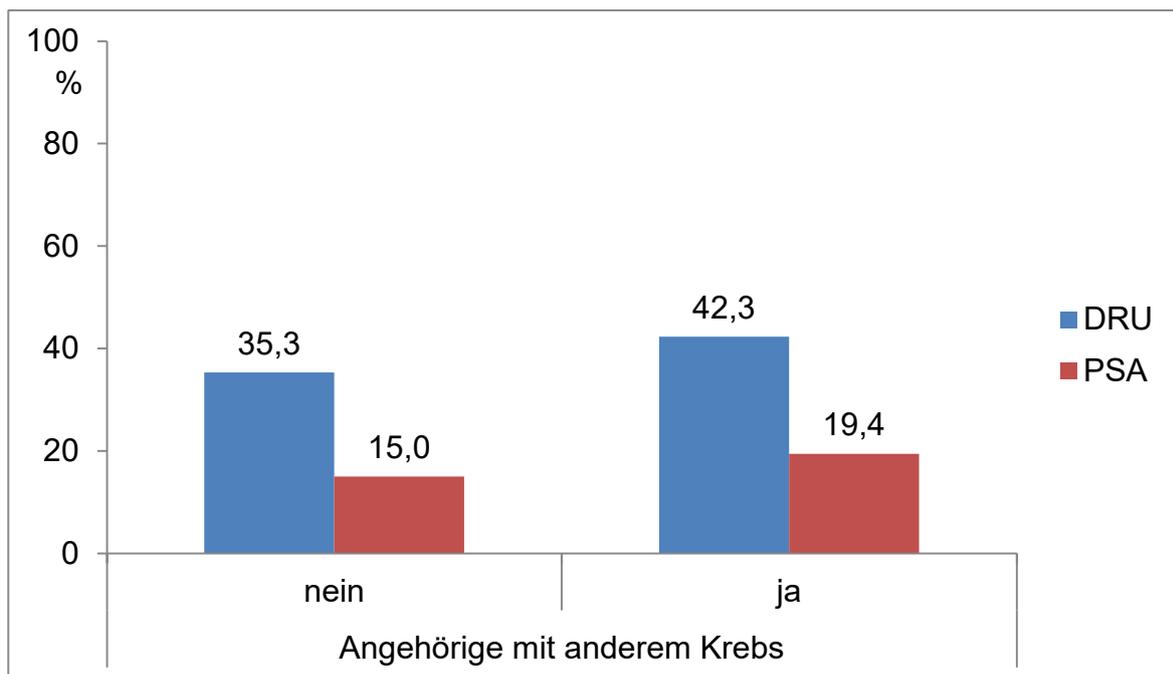


Abb. 12: Vor Studieneinschluss durchgeführte DRU (in %) bzw. PSA-Wert Messung (in %) in Abhängigkeit von der Krebs Familienanamnese (nicht Prostatakarzinom) ($p < 0,001$)

DRU = digital-rektale Untersuchung, PSA = prostataspezifisches Antigen

Probanden mit Angehörigen, die an Krebs (nicht PCa) erkrankt waren, werden verglichen mit Probanden ohne an Krebs erkrankte Angehörige: Bei Probanden mit Angehörigen, die an Krebs (nicht PCa) erkrankt waren, ist der Anteil an DRU's (42,3% vs. 35,3%) bzw. PSA-Wert Messungen (19,4% vs. 15,0%) höher (jeweils $p < 0,001$). In beiden Gruppen findet sich jeweils ein höherer Anteil an durchgeführten DRU's als an PSA-Wert Messungen (Abb. 12).

3.2.3 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Krebs Eigenanamnese (nicht PCa)

Bei 3,2% der Probanden im Gesamtkollektiv besteht anamnestisch eine eigene Krebserkrankung (nicht PCa). In die Auswertung gehen die Daten von 10.873 Probanden bezüglich DRU's und von 10.448 Probanden bezüglich PSA-Wert Messungen vor Studieneinschluss ein.

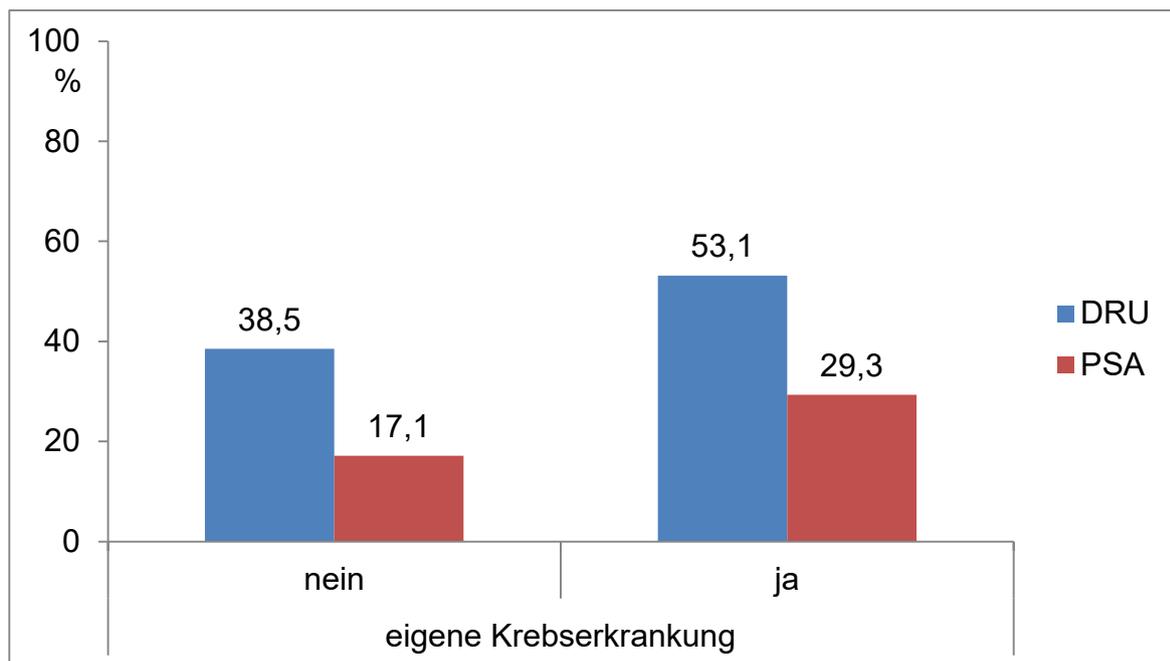


Abb. 13: Vor Studieneinschluss durchgeführte DRU (in %) bzw. PSA-Wert Messung (in %) in Abhängigkeit von der Eigenanamnese bezüglich anderer Krebserkrankungen (nicht Prostatakarzinom) ($p < 0,001$)
DRU = digital-rektale Untersuchung, PSA = prostataspezifisches Antigen

Probanden mit einer eigenen Krebserkrankung in der Anamnese (nicht PCa) werden verglichen mit Probanden ohne Krebserkrankung: Der Anteil an DRU's (53,1% vs. 38,5%) bzw. an PSA-Wert Messungen (29,3% vs. 17,1%) ist höher bei Probanden mit Krebs (nicht PCa) in der Anamnese (jeweils $p < 0,001$). Es findet sich in beiden Gruppen ein höherer Anteil an DRU's als an PSA-Wert Messungen (Abb. 13).

3.2.4 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit vom allgemeinbildenden Schulabschluss

Um die verschiedenen Schulabschlüsse der Probanden besser miteinander vergleichen zu können, ist die Höhe des Schulabschlusses in folgende drei Bereiche aufgeteilt: Hauptschulabschluss oder niedriger, Abschluss höher als Hauptschulabschluss und niedriger als Abiturreife, Abitur oder FH-Reife. Im Gesamtkollektiv haben 15,0% der Probanden einen Hauptschulabschluss oder weniger, 25,4% einen Abschluss im Bereich zwischen Hauptschule und Abitur und 59,6% Abitur oder die FH-Reife. Für die Auswertung waren die Daten von 10.636 Probanden bezüglich DRU's und von 10.217 Probanden bezüglich PSA-Wert Messungen vor Studieneinschluss verfügbar.

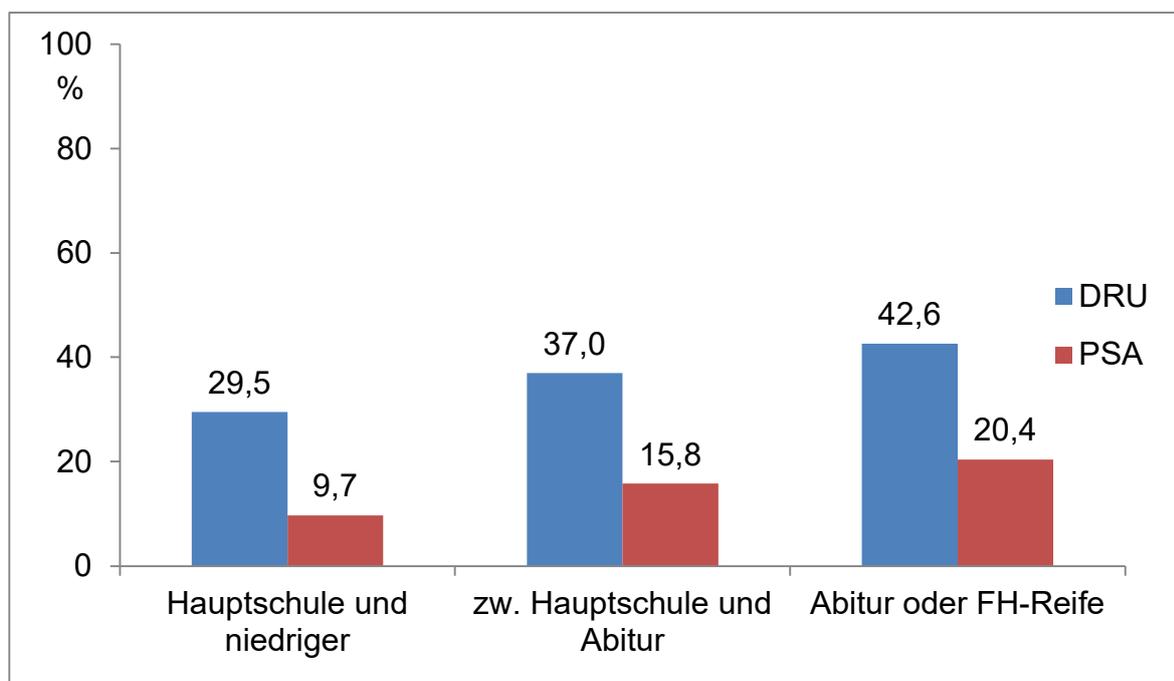


Abb. 14: Vor Studieneinschluss durchgeführte DRU (in %) bzw. PSA-Wert Messung (in %) in Abhängigkeit vom Schulabschluss ($p < 0,001$)
DRU = digital-rektale Untersuchung, PSA = prostataspezifisches Antigen
FH = Fachhochschule

Es werden Probanden mit Abitur- oder FH-Reife verglichen mit Probanden mit einem Abschluss im Bereich zwischen Hauptschule und Abitur und mit Probanden mit höchstens Hauptschulabschluss: Es findet sich ein umso höherer Anteil an durchgeführten DRU (29,5%/37,0%/42,6%) bzw. PSA-Wert Messungen

(9,7%/15,8%/20,4%) je höher der Schulabschluss ist (jeweils $p < 0,001$) In allen drei Gruppen zeigt sich ein jeweils höherer prozentualer Anteil an DRU's als an PSA-Wert Messungen. (Abb. 14).

3.2.5 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in

Abhängigkeit von der Partnerschaft

Von den Probanden aus dem Gesamtkollektiv, die die Frage nach einer Partnerschaft mit ja oder nein beantwortet haben, sind 85,2% der Probanden in einer festen Partnerschaft. Auswertbar waren die Daten von 10.585 Probanden bezüglich DRU's und von 10.152 Probanden bezüglich PSA-Wert Messungen vor Studieneinschluss.

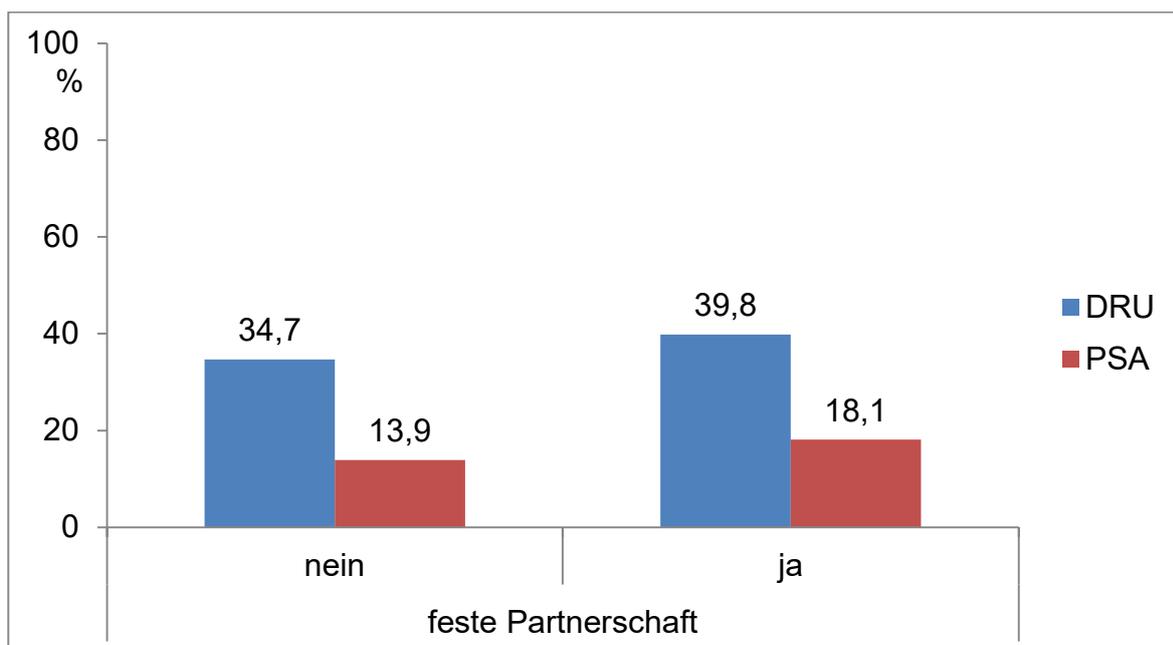


Abb. 15: Vor Studieneinschluss durchgeführte DRU (in %) bzw. PSA-Wert Messung (in %) in Abhängigkeit von einer festen Partnerschaft ($p < 0,001$)
DRU = digital-rektale Untersuchung, PSA = prostataspezifisches Antigen

Verglichen werden Probanden in einer festen Partnerschaft mit Probanden ohne feste Partnerschaft: Bei Probanden in einer festen Partnerschaft lässt sich ein höherer Anteil an DRU's (39,8% vs. 34,7%) bzw. PSA-Wert Messungen (18,1% vs. 13,9%) feststellen (jeweils $p < 0,001$). Es ist in beiden Gruppen ein höherer Anteil an DRU's als an PSA-Wert Messungen zu finden (Abb. 15).

3.2.6 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit vom Versichertenstatus

Im Gesamtkollektiv sind 25,6% der Probanden privat, 74,4% gesetzlich versichert. Die Daten waren von 10.784 Probanden bezüglich DRU's bzw. von 10.350 Probanden bezüglich PSA-Wert Messungen vor Studieneinschluss auswertbar.

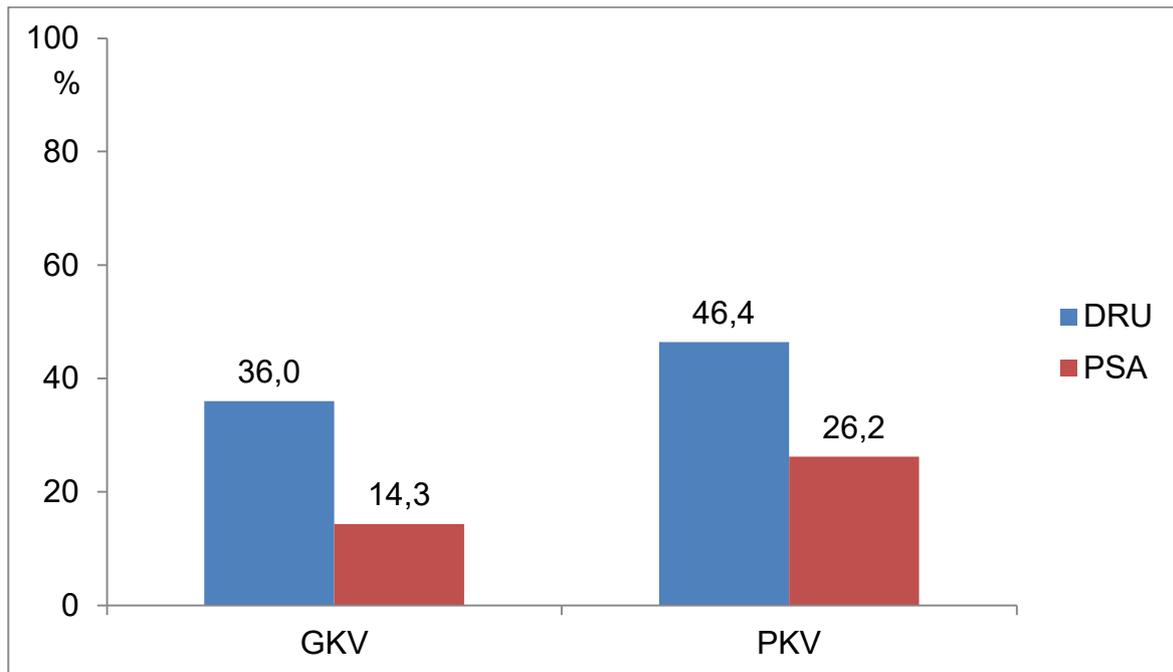


Abb. 16: Vor Studieneinschluss durchgeführte DRU (in %) bzw. PSA-Wert Messung (in %) in Abhängigkeit vom Versichertenstatus ($p < 0,001$)
DRU = digital-rektale Untersuchung, PSA = prostataspezifisches Antigen
GKV = gesetzliche Krankenversicherung, PKV = private Krankenversicherung

Verglichen werden privat versicherte Probanden mit Probanden in einer gesetzlichen Krankenversicherung: Bei den privat versicherten Probanden findet sich jeweils ein höherer Anteil an durchgeführten DRU's (46,4% vs. 36,0%) und PSA-Wert Messungen (26,2% vs. 14,3%) (jeweils $p < 0,001$). Der Anteil an DRU's ist in beiden Gruppen höher als der Anteil an PSA-Wert Messungen (Abb. 16).

3.2.7 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen in

Abhängigkeit von einem betreuenden Urologen

Im Gesamtkollektiv werden 7,7% der Probanden von einem Urologen betreut. Die Daten von 11.032 Probanden bezüglich DRU's und von 10.596 Probanden bezüglich PSA-Wert Messungen vor Studieneinschluss waren auswertbar.

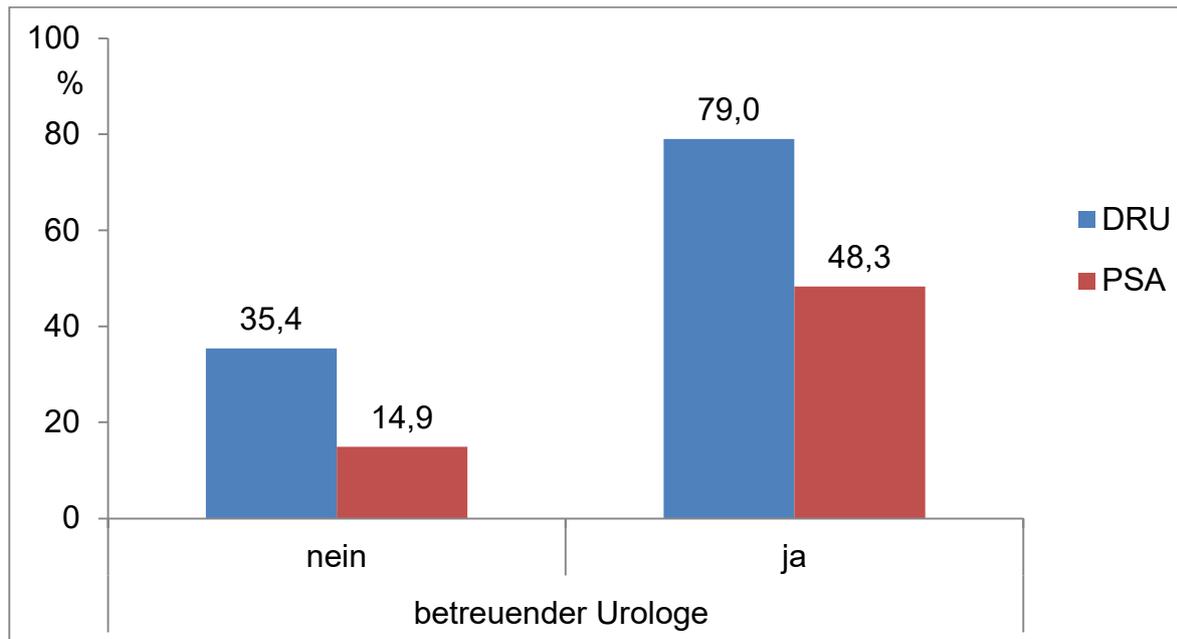


Abb. 17: Vor Studieneinschluss durchgeführte DRU (in %) bzw. PSA-Wert Messung (in %) in Abhängigkeit von einem betreuenden Urologen ($p < 0,001$)
DRU = digital-rektale Untersuchung, PSA = prostataspezifisches Antigen

Verglichen werden Probanden mit einem betreuenden Urologen mit Probanden ohne einen betreuenden Urologen: Bei Probanden mit einem betreuenden Urologen in der Anamnese findet sich ein höherer Anteil an durchgeführten DRU's (79,0% vs. 35,4%) bzw. PSA-Wert Messungen (48,3% vs. 14,9%) (jeweils $p < 0,001$). In beiden Gruppen findet sich jeweils ein höherer Anteil an durchgeführten DRU's als an PSA-Wert Messungen (Abb. 17).

4 Diskussion

4.1 PSA-Wert Verteilung

In den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien wird Männern mit einer positiven PCa Familienanamnese empfohlen, bis zu 5 Jahre früher mit einer PCa Früherkennung zu beginnen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018; Mottet et al., 2018). Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCa sind neben der positiven PCa Familienanamnese, ebenso das hohe Lebensalter wie auch die ethnische Zugehörigkeit bekannt (Gronberg, 2003).

1996 wurden in einer Studie von Morgan et al. die PSA-Werte von 3.475 Männern ohne diagnostiziertes PCa (1.802 weiß, 1.673 schwarz) und von 1.783 Männern mit darauffolgend diagnostiziertem PCa (1.372 weiß, 411 schwarz) untersucht, die von 1991 bis 1995 an einem amerikanischen medizinischen Zentrum der Armee als Teil der Vorsorgeuntersuchungen abgenommen worden waren. Morgan et al. stellten signifikant höhere mittlere PSA-Werte bei schwarzen Männern ohne PCa fest, verglichen mit denen der weißen Männer ohne PCa (2,6 ng/ml vs. 1,9 ng/ml) ($p < 0,001$), auch nach Altersstandardisierung. Während in der Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Männer der mediane PSA-Wert der schwarzen Männer mit 0,7 (0,4 – 1,1) ng/ml, gegenüber 0,7 (0,4 – 1,0) ng/ml bei weißen Männern vergleichbar war, ergaben sich bei den 70- bis 79-jährigen mediane PSA-Werte von 2,2 (1,1 – 4,9) ng/ml bei schwarzen gegenüber 1,8 (0,9 – 3,5) ng/ml bei weißen nicht an PCa erkrankten Männern. Bei schwarzen Männern höheren Alters wurde dabei eine höhere Streuung der PSA-Werte festgestellt. Morgan et al. fanden heraus, dass somit bei einer Festsetzung von altersspezifischen Grenzwerten mit Ausrichtung an einer Spezifität von 95%, 41% der PCa Fälle bei schwarzen Männern übersehen werden würden. Daher empfahlen sie bei schwarzen Männern Grenzwerte mit Ausrichtung an einer Sensitivität von 95%. Ebenfalls plädierten sie dafür die Grenzwerte nicht als feste Werte zu sehen sondern als Orientierungshilfe (Morgan et al., 1996). Bei einer hohen Spezifität werden dabei viele PSA-Werte richtig als negativ bewertet bezogen auf die gesamte Anzahl der tatsächlich negativen PSA-Werte, bei einer hohen Sensitivität

dagegen ist der Anteil an richtig als positiv bewerteten PSA-Werten hoch bezogen auf die gesamte Anzahl der tatsächlich positiven PSA-Werte.

Vertosick et al. untersuchten 2014 mittels Literaturrecherche den Einfluss folgender PCa Risikofaktoren auf die PCa spezifische Mortalität mit 75 Jahren: die schwarze Rasse, eine positive PCa Familienanamnese mit erstgradigen betroffenen Angehörigen und ein gemessener Basis PSA-Wert vor dem Alter von 50 Jahren. Zur Kalkulation der schwarzen Rasse als PCa Risikofaktor wurden für den Anteil an schwarzen Männern in der Bevölkerung die Daten aus dem United States Census, für den Anteil an PCa Todesfällen die Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Daten verwendet. Um den Einfluss des Risikofaktors positive PCa Familienanamnese zu kalkulieren, wurde die Prävalenz einer positiven PCa Familienanamnese und das relative PCa Mortalitätsrisiko herangezogen, welche in einigen Studien berechnet worden waren. Die Daten für den gemessenen PSA-Wert vor dem Alter von 50 Jahren stammen von 10.357 Probanden zwischen 45 und 49 Jahren aus der Malmö Kohorte in Schweden, welche zwischen 1974 und 1986 eine Blutentnahme durchführen ließen. Vertosick et al. kamen zu dem Schluss, dass die Einschätzung, ob ein Mann ein erhöhtes PCa Risiko hat, unabhängig von Familienanamnese und Rasse nur aufgrund der Höhe eines Basis PSA-Wertes erfolgen sollte, da der Basis PSA-Wert vor dem Alter von 50 Jahren als bester Prädiktor für ein zukünftiges PCa Risiko festgestellt wurde (Vertosick, Poon, & Vickers, 2014). Sie stützten sich dabei auf das Ergebnis einer Studie von Vickers et al. 2013, dass 44% der Todesfälle durch PCa mit 75 Jahren bei Männern mit PSA-Werten über der 90. Perzentile ($\geq 1,6$ ng/ml) im Alter von 45-49 Jahren erfolgen (Vickers et al., 2013). In der Studie von Vertosick et al. wurde die Höhe des PSA-Wertes vor dem Alter von 50 Jahren als einflussreichster Prädiktor für ein zukünftiges PCa Risiko gefunden. Darüber hinaus wäre eine positive PCa Familienanamnese auch ein möglicher Einflussfaktor auf die Höhe des PSA-Wertes.

Zu den wenigen Studien, welche die Höhe des PSA-Wertes im Zusammenhang mit der PCa Familienanamnese untersucht hatten, zählt die Studie von Pakkanen et al.. Sie analysierten die Daten von 257 PCa Patienten mit mindestens einem erstgradigen betroffenen Angehörigen aus dem Krebsgenetik Laboratorium des Instituts für medizinische Technologie und dem finnischen Krebsregister und die

Daten von 3.011 PCa Patienten aus dem Pirkanmaa Krankenhaus Distrikt ohne PCa Familienanamnese. Bei PCa Patienten mit positiver PCa Familienanamnese stellten sie höhere mediane PSA-Werte bei Diagnose fest verglichen mit PCa Patienten ohne PCa Familienanamnese (12 ng/ml vs. 9,5 ng/ml), ebenso ein früheres mittleres Diagnosealter (66 Jahre vs. 68 Jahre) (Pakkanen et al., 2012).

Bis zum heutigen Tag gibt es nach unserem Wissen allerdings keine Studie, welche den Einfluss der Familienanamnese auf die PSA-Werte in einem gleichaltrigen Screening Kollektiv untersucht hat. Erstmals fanden sich in vorliegender Studie mit bis dato 5.294 eingeschlossenen Probanden höhere PSA-Werte bei 45-jährigen Männern mit erstgradigen an PCa erkrankten Angehörigen. Es stellen sich nun Fragen, worauf höhere PSA-Werte bei Männern mit erstgradigen von PCa betroffenen Angehörigen hinweisen könnten. Fragen dahingehend könnten sein, ob die Tumorparameter des PCa anders sind oder ob sich ein PCa im jüngeren Lebensalter entwickelt. Ausblickend wäre es wichtig, diese Fragestellung erneut und genauer in einem größeren Studienkollektiv zu analysieren, ob sich vorliegendes Ergebnis bestätigen lässt und in einem größeren Kollektiv auch statistische Signifikanz erreicht. Weiterführende Studien können daher zu einer zusätzlichen Optimierung der PCa Früherkennung beitragen.

Analog zur Studie von Vickers et al. wurden in der PROBACE Studie zur Risikostratifizierung die Wertebereiche kleiner 1,5 ng/ml, zwischen 1,5 und 3,0 ng/ml und mindestens 3,0 ng/ml gewählt. Als Grenzwert für eine weitergehende Abklärung wurde altersstandardisiert 3,0 ng/ml eingesetzt. Bereits 1993 veröffentlichten Oesterling et al. als eine der ersten altersstandardisierte PSA-Grenzwerte bei einer überwiegend weißen Studienpopulation. Sie entdeckten, dass sich der „normale“ PSA-Wertebereich mit zunehmendem Alter und Prostatagröße erhöhte. Statt des Standard-PSA-Wertebereiches von 0,0 bis 4,0 ng/ml berechneten sie ab dem Alter von 40 Jahren steigende PSA-Grenzwerte (Altersgruppe 40 - 49 Jahre: 2,5 ng/ml), gesetzt bei der 95. Perzentile (Oesterling et al., 1993). Erklärbar ist dies mit der bekanntermaßen physiologisch steigenden Prostatagröße mit zunehmendem Alter. Ebenso steigt die Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie. Durch das Senken des PSA-Grenzwertes in der Altersgruppe

der 40 bis 49-jährigen Männer soll sich eine Erhöhung der Sensitivität mit höherer Diagnoserate organbegrenzter Tumore ergeben, eine Erhöhung der Spezifität des PSA-Testes wird durch höhere PSA-Grenzwerte mit zunehmendem Alter erreicht (Luboldt, Schindler, & Rübben, 2007).

In vorliegender Studie wurde für die Analyse der PSA-Wert Verteilung eine strengere Definition der positiven PCa Familienanamnese vorgenommen, d. h. es wurden nur Probanden mit erstgradigen betroffenen Angehörigen in diese Gruppe subsumiert. Damit wird die „recall bias“ reduziert, da in einem Fragebogen Daten über nähere Angehörige genauer wiedergegeben werden als über entferntere Angehörige. Auch das jüngere Alter (45 Jahre) der Probanden führt zu einer Reduktion der „recall bias“. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie, in der die Genauigkeit und Vollständigkeit von Angaben bezüglich einer PCa Familienanamnese in selbst ausgefüllten Fragebögen von nicht an PCa erkrankten Probanden untersucht wurde. Einschlusskriterien waren hier zusätzlich mindestens zwei an PCa erkrankte Angehörige oder ein Angehöriger mit einer PCa Diagnose vor dem Alter von 55 Jahren. Die Probanden wurden über die bevölkerungsbasierte Australian Prostate Cancer Family Study (APCFS) ermittelt. Es wurden 154 Fragebögen, entsprechend einer Rücklaufquote von 51%, ausgefüllt, darunter 141 Fragebögen, in denen eine Familienanamnese angegeben wurde. Das mittlere Alter der Probanden war 58 Jahre (39 bis 87 Jahre). Die Verifikation erfolgte über das Krebsregister von Victoria in Australien. Die Genauigkeit, also der Anteil der von Probanden berichteten Fälle, die zu 100% verifiziert werden konnten, betrug 89,6%. Die Vollständigkeit wurde definiert als der Anteil der verifizierten Fälle, die von den Probanden berichtet wurden. Die Genauigkeit in Berichten von Probanden im Alter von 55 Jahren oder jünger war viermal höher als in denen von älteren Probanden ($p = 0,03$), in Berichten über erstgradige an PCa betroffene Angehörige war sie viermal höher als in Berichten über entferntere Angehörige ($p = 0,006$). Analog fand sich in Berichten von jüngeren Probanden (bis 55 Jahre) ($p = 0,003$), wie auch in den Berichten über erstgradige an PCa betroffene Angehörige ($p < 0,001$) eine höhere Vollständigkeit (Gaff et al., 2004).

Ebenfalls wird das PCa Risiko durch erstgradige an PCa erkrankte Angehörige mehr erhöht als durch weiter entfernte Angehörige (Bruner et al., 2003).

Einschränkend wurde in vorliegender Studie die Anzahl der betroffenen erstgradigen Angehörigen nicht berücksichtigt.

Da die Probanden in vorliegender Studie relativ jung sind, hat der überwiegende Teil der Probanden mit an PCa erkrankten Angehörigen einen an PCa erkrankten Vater (56,0%), bei 0,8% ist mindestens ein Bruder, bei 0,3% mindestens ein Bruder und der Vater erkrankt. Mit zunehmendem Alter der Probanden werden, falls vorhanden, voraussichtlich prozentual mehr Brüder oder auch schon Söhne erkrankt sein.

In die Massachusetts Male Aging Study wurden von 1987 bis 1989 zufällig ausgewählte Probanden nach Alter stratifiziert aus 11 Städten in der Metropolregion von Boston aufgenommen. Beim Follow Up Besuch zwischen 1995 und 1997 wurden über 1.000 dieser Probanden mit einem mittleren Alter von 62,9 (+- 8,4) Jahren zu ihrer PCa Familienanamnese befragt. 9,6% gaben mindestens einen an PCa erkrankten Angehörigen an (Kalish, McDougal, & McKinlay, 2000). Zwischen 1987 und 1989 wurden über 1.500 zufällig ausgewählte Probanden ohne PCa Erkrankung in der Region Iowa in einer bevölkerungsbasierten Studie u. a. zu ihrer Krebs Familienanamnese befragt. Die Probanden waren zwischen 40 und 86 Jahren alt (medianes Alter: 69 Jahre). 4,6% der befragten Probanden gaben mindestens einen von PCa betroffenen erstgradigen Angehörigen an (Cerhan et al., 1999). Nach diesen Studien liegt die Prävalenz einer positiven PCa Familienanamnese bei 9,6%, bei 4,6%, wenn erstgradige Angehörige betroffen sind.

Betrachtet man die Gruppe der PCa Patienten sind 16-19% in Deutschland familiär von PCa betroffen (K Herkommer et al., 2011). Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose eines PCa beträgt in Deutschland 72 Jahre (*Krebs in Deutschland 2013/2014. Robert Koch-Institut 2017*). Da eine positive PCa Familienanamnese mit einem erhöhten PCa Erkrankungsrisiko einhergeht, lässt sich erklären, dass der prozentuale Anteil der familiär betroffenen PCa Patienten im Vergleich zum Anteil der familiär betroffenen Männer in der Bevölkerung höher liegt. Zum einen ist davon auszugehen, dass sich der Anteil von Männern mit positiver PCa Familienanamnese mit steigendem Lebensalter erhöht, da deren Angehörige ebenfalls älter werden und deren Erkrankungsrisiko mit steigendem Alter ebenfalls zunimmt. Zum anderen ist zu erwarten, dass der Anteil der familiär betroffenen

Männer durch das seit dem Ende der 1980er Jahre vermehrt flächendeckend ausgeführte PCa Screening gestiegen ist, da sich screeningbedingt die Anzahl der PCa Diagnosen ebenfalls erhöht hat.

In die PROBASE Studie wurden nicht an PCa erkrankte 45-jährige Männer eingeschlossen. Dennoch findet sich in unserem Kollektiv ein prozentualer Anteil von 17%, die familiär von PCa betroffen sind, 11% haben erstgradige betroffene Angehörige. Erklären ließe sich dies möglicherweise dadurch, dass die freiwillige Teilnahme an einer Screening-Studie u. a. von der Wahrnehmung des eigenen Erkrankungsrisikos beeinflusst wird. In einer Review-Studie von Mc Dowell et al. 2009 wurden die Ergebnisse von 18 Studien von 1990 bis 2007 mit 16.390 Probanden v. a. aus Nordamerika miteinander verglichen, davon 2.817 Probanden mit erstgradigen von PCa betroffenen Angehörigen. Es wurde die Risikowahrnehmung einer PCa Erkrankung und die Inanspruchnahme von PCa Früherkennungsmaßnahmen untersucht. Es wurde festgestellt, dass Probanden mit von PCa betroffenen Angehörigen meist eine höhere Risikowahrnehmung haben, an PCa zu erkranken. Dabei war die Risikowahrnehmung bei Söhnen höher als bei Brüdern, bei Brüdern dagegen höher bei den jüngeren Brüdern von an PCa erkrankten Angehörigen. Parallel dazu wurden Früherkennungsmaßnahmen eher von Söhnen als von Brüdern von an PCa erkrankten Angehörigen in Anspruch genommen. Bei Brüdern hingegen nahmen eher die jüngeren Brüder von an PCa erkrankten Angehörigen an einer PCa Früherkennung teil (M.E. McDowell, Occhipinti, Gardiner, Baade, & Steginga, 2009).

Da in vorliegender Studie bei den familiär von PCa betroffenen Probanden meist der Vater erkrankt ist oder war und die Probanden mit 45 Jahren eher jung sind, erklärt sich der höhere Anteil an Probanden mit erstgradigen betroffenen Angehörigen im Vergleich zum Anteil in der Bevölkerung.

4.2 Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen

PCa Screening mittels PSA-Wert Messungen wurde seit Ende der 1980er vermehrt flächendeckend durchgeführt. Seit Anfang der 1990er Jahre gibt es zwei große multizentrische, prospektive, bevölkerungsbasierte, randomisierte Screening Studien, welche den Nutzen eines flächendeckenden Screenings mittels PSA-Wert Messungen überprüfen. Ein Endpunkt dieser Studien ist die PCa Mortalität.

Die amerikanische Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Studie (PLCO) akquirierte zwischen 1993 und 2001 76.685 Probanden im Alter von 55 bis 74 Jahren an 10 Screening Zentren. Im Interventionsarm erhielten die Probanden für sechs Jahre jährlich eine PSA-Wert Messung, für vier Jahre jährlich eine DRU. Die PCa Inzidenz stieg nach 13 Jahren Follow-Up um 12% im Interventionsarm der Studie. Eine signifikante Senkung der PCa Mortalität im Interventionsarm im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte nicht festgestellt werden (G. L. Andriole et al., 2012). Opportunistisches Screening in der Kontrollgruppe kann einen Einfluss auf die PCa Mortalität in dieser Gruppe haben. Daher wurden die Screeningraten mittels PSA-Wert Messung in der Kontrollgruppe genauer beleuchtet. Etwa 86% der Probanden in der Kontrollgruppe hatten eine PSA-Wert Messung erhalten. Dass die PCa Mortalität im Interventionsarm mit Screening im Vergleich zur Kontrollgruppe mit opportunistischem Screening nicht signifikant sank, kann dahingehend gesehen werden, dass kein Vorteil eines organisierten gegenüber einem opportunistischen Screening gezeigt werden konnte (Pinsky et al., 2017).

In die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) wurden in acht europäischen Ländern zwischen 1993 und 2005 Probanden aufgenommen und randomisiert. In der Kerngruppe befanden sich über 162.000 Probanden zwischen 55 und 69 Jahren. Die Screening-Intervalle und Anzahl der Screening-Runden variierten von Land zu Land und nicht alle acht Länder waren von Anfang an in der Studie vertreten.

Es fand sich auch hier ein Anstieg der PCa Inzidenz im Interventionsarm („rate ratio“: 1,57, nach 13 Jahren Follow-Up). Die PCa Mortalität sank dagegen signifikant im Gegensatz zur PLCO Studie („rate ratio“ nach Bereinigung der Nicht-

Teilnahme: 0,73). Zur Abwendung eines PCa Todesfalles müssen dabei 781 Männer zum Screening eingeladen bzw. 27 PCa's zusätzlich diagnostiziert werden (Schröder et al., 2014).

In der Göteborg Studie, einem Teil des schwedischen Arms der ERSPC Studie wurden 20.000 Männer 1994 im Alter zwischen 50 und 64 Jahre zufallsbedingt je hälftig mittels des Bevölkerungsregisters auf eine Screening- oder Kontrollgruppe verteilt. Die Männer der Kontrollgruppe wurden nicht kontaktiert. Daten wurden über das schwedische Bevölkerungsregister, das schwedische Krebsregister und das regionale Krebsregister erhoben. In beiden Gruppen fand sich ein Anstieg der PCa Inzidenz durch Screening. In der Kontrollgruppe mit opportunistischem Screening ließ sich nach 18 Jahren Follow-Up keine signifikante Reduktion der PCa Mortalität feststellen. Im Gegensatz dazu sank in der Screeninggruppe das relative Risiko um 42% zwischen erwarteter und beobachteter PCa Mortalität. Daher folgerten die Autoren eine Überlegenheit des organisierten gegenüber dem ungeordneten Screening (Arnsrud Godtman, Holmberg, Lilja, Stranne, & Hugosson, 2015).

In der PLCO wie auch der ERSPC Studie stieg die PCa Inzidenz im Interventionsarm. Dies beinhaltet auch die Entdeckung von PCa, welche im Leben weder zu Symptomen noch zum Tod führen werden. Diese sogenannten Überdiagnosen können schaden, da z. B. rezidivierende Prostatabiopsien nötig werden, um den Befund zu kontrollieren. Dabei sind Prostatabiopsien kleine Eingriffe mit Risiken, wie Blutung und Infektion.

Dem wird die in der ERSPC Studie gefundene Reduktion der PCa-Mortalität als Nutzen des organisierten PCa Screenings mittels PSA-Wert Messung gegenübergestellt. Die PCa Mortalität ist dabei als Endpunkt nicht definitiv beurteilbar, da viele Probanden den Endpunkt noch nicht erreicht haben. In der ERSPC Studie wird dabei aufgezeigt, dass die Reduktion der PCa Mortalität erst bei einem längeren Follow-Up deutlicher wird (Auvinen et al., 2016).

Da die Ergebnisse dieser großen Studien teils uneinheitlich bzw. noch nicht abschließend auswertbar sind, finden sich aktuell unterschiedliche Empfehlungen und Regelungen der PCa Früherkennung.

Die Krebsfrüherkennungsrichtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses von Krankenkassen und Ärzten (G-BA) regelt, welche Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung für Männer im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) enthalten sind. Ab 45 Jahren haben Männer hier jährlich einen Anspruch auf eine gezielte Anamnese, eine DRU, das Abtasten äußerer Geschlechtsorgane und der regionären Lymphknoten, jedoch nicht auf eine PSA-Wert Messung (*Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018*).

In der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) wird Männern über 50 Jahren sowie Afro-Amerikanern und Männern mit positiver PCa Familienanamnese über 45 Jahren eine PCa Früherkennung mittels einer PSA-Wert Messung empfohlen. Die Voraussetzung ist eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren (Mottet et al., 2018).

Nach der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) von 2018 hingegen sollen Männer ab 45 Jahren, bei erhöhtem PCa Erkrankungsrisiko ab 40 Jahren, über die PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messung informiert werden. Die Voraussetzung ist auch hier eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018)).

2011 fand sich in der S3-Leitlinie der DGU die Empfehlung, Männern ab 40 Jahren eine PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messung anzubieten. Eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren war auch hier eine Voraussetzung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011)).

Weder in der Fassung der S3-Leitlinie von 2011 noch von 2018 wurde die DRU als alleinige Untersuchung zur PCa Früherkennung empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011, 2018)).

Vor dem Hintergrund dieser unterschiedlichen Empfehlungen begann 2014 die deutschlandweite, prospektive, bevölkerungsbasierte, randomisierte PCa Screening Studie PROBASE mit bis dato über 11.000 45-jährigen Probanden. Das Ziel dieser Studie ist das PCa Screening mittels PSA-Wert Messungen zu optimieren, d. h. die Anzahl der Überdiagnosen möglichst gering zu halten und gleichzeitig eine möglichst große Anzahl klinisch relevanter PCa zu entdecken.

Die Probanden werden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhält eine sofortige, die andere eine um fünf Jahre nach hinten verschobene erste PSA-Wert Messung. Die Screening Intervalle der PSA-Wert Messungen werden risikoadaptiert festgesetzt. Wenn sich der PSA-Wert zwischen 0 und 1,5 ng/ml befindet, findet die nächste Kontrolle in fünf Jahren, bei Werten zwischen 1,5 und 3,0 ng/ml in zwei Jahren statt. Bei PSA-Werten von mindestens 3,0 ng/ml erfolgt eine PSA-Wert Kontrolle in zwei bis drei Wochen (Arsov et al., 2013).

Im Rahmen der PROBASE Studie werden alle Probanden per selbst auszufüllendem Fragebogen befragt, ob jemals eine DRU durchgeführt oder ein PSA-Wert bestimmt wurde, wie auch verschiedene soziodemographische Faktoren. Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wird nun der Einfluss dieser Faktoren auf die Inanspruchnahme von PCa Früherkennungsmaßnahmen mittels DRU oder PSA-Wert untersucht.

Probanden hatten eher eine PCa Früherkennungsuntersuchung mittels DRU (47,4% gegen 37,3%) oder PSA-Wert Bestimmung (30,3% gegen 14,9%) durchführen lassen, wenn sie eine positive PCa Familienanamnese hatten verglichen mit Probanden mit negativer PCa Familienanamnese. Dies entspricht den Ergebnissen einer Fall-Kontroll-Studie aus Australien. 2008 wurden 239 erstgradige Angehörige von Teilnehmern einer PCa Kohortenstudie, die vor dem Alter von 66 Jahren an PCa erkrankt waren, befragt. Die Kohortenstudie wurde durch das Krebs Konzil in Queensland durchgeführt. Die befragte Kontrollgruppe bestand aus 289 zufällig ausgewählten Männern aus der australischen Gesamtbevölkerung ohne positive PCa Familienanamnese. Einschlusskriterien waren keine Krebserkrankung in der Anamnese und ein Alter zwischen 40 und 65 Jahren. 83,6% der Probanden mit erstgradigen von PCa betroffenen Angehörigen hatten gegenüber 51,9% der Probanden ohne erstgradige Angehörige mit PCa jemals einen PSA-Test durchführen lassen. Auch haben Probanden mit erstgradigen von PCa betroffenen Angehörigen eher einen PSA-Wert bestimmen als eine DRU durchführen lassen (Odds Ratio: 4,98 gegen 2,23). In unserer Studie hingegen hatten prozentual mehr Probanden mit positiver PCa Familienanamnese eine DRU als eine PSA-Wert Messung (47,4% vs. 30,3%) erhalten. Zum einen könnten ärztliche Empfehlungen zur PCa Früherkennung in Australien zur Zeit der Probandenbefragung den festgestellten Unterschied erklären. Zum anderen wird

in unserer Studie nicht gefragt, warum eine DRU durchgeführt worden ist. Da eine DRU nicht nur als Bestandteil einer PCa Früherkennung, sondern auch zu anderen diagnostischen Zwecken durchgeführt wird z. B. bei Hämorrhoiden, ist eine Verzerrung des Ergebnisses, in Form eines zu hohen Prozentsatzes, möglich.

Des Weiteren sind die Probanden der australischen Studie zwischen 40 und 65 Jahre alt, im Gegensatz zu unserer Studie mit nur 45-jährigen Probanden. Die Probanden der australischen Studie sind daher tendenziell älter, wobei die Wahrscheinlichkeit wächst, mindestens einmal im Leben eine PCa Früherkennungsuntersuchung mittels PSA-Wert Messung erhalten zu haben. (Michelle E. McDowell, Occhipinti, Gardiner, & Chambers, 2012).

Unabhängig von der PCa Familienanamnese haben in unserer Studie mehr Probanden vor Studieneinschluss eine DRU durchführen lassen (38,8%) als eine PSA-Wert Messung (17,4%). Als Thema weiterer Arbeiten im Rahmen der PROBASE Studie wäre es interessant die Gründe genauer zu erfragen, warum jemand eine DRU oder PSA-Wert Messung durchführen ließ. Zum einen wird damit klarer, ob die Untersuchung als Teil einer PCa Früherkennung durchgeführt wurde. Zum anderen gibt eine genauere Analyse der Gründe einen Einblick in die Motivation der Probanden, an einer PCa Früherkennungsmaßnahme teilzunehmen. Ein weiteres interessantes Thema wäre zu erfragen, warum die Probanden an dieser PCa Screening Studie teilnehmen. Hier könnte es interessant sein die Gruppe genauer zu untersuchen, welche vor Studieneinschluss keine PCa Früherkennungsmaßnahmen in Anspruch genommen hatte.

Auch andere Krebserkrankungen, eigene oder in der Familie, beeinflussen in vorliegender Studie die Probanden dahingehend, eher an PCa Früherkennungsmaßnahmen teilzunehmen. Zu bemerken ist, dass v. a. eine eigene Krebserkrankung zu vergleichbaren Ergebnissen führt wie eine positive PCa Familienanamnese. Eine DRU hatten 53,1% (vs. 38,5%) der Probanden mit einer eigenen Krebserkrankung, eine PSA-Wert Messung 29,3% (vs. 17,1%) im Vergleich zu Probanden ohne eine eigene Krebserkrankung durchführen lassen, entsprechend hatten 47,4% (vs. 37,3%) der Probanden mit positiver PCa

Familienanamnese eine DRU und 30,3% (vs. 14,9%) eine PSA-Wert Messung verglichen mit Probanden mit einer negativen PCa Familienanamnese erhalten. Auffallend ist, dass mehr als die Hälfte der Probanden mit eigener Krebserkrankung in der Anamnese eine DRU durchführen ließen.

Eine mögliche Erklärung ist die Sensibilisierung der behandelnden Ärzte durch eine Krebserkrankung des Patienten, dazu in relativ jungem Alter. Behandelnde Ärzte führen möglicherweise eher bei diesem Patienten eine ausführlichere Krebsvorsorge durch, oder die DRU ist Bestandteil der Nachsorge bei Darmkrebs. Eine weitere mögliche Ursache ist die eigene Sensibilisierung auf das Thema Krebs, ausgelöst dadurch, dass man diesen Werdegang bei sich schon einmal erlebt hat, weshalb man weitere Früherkennungsmaßnahmen eher in Anspruch nimmt.

Probanden mit an Krebs erkrankten Angehörigen (nicht PCa) nehmen in geringerem Umfang ebenfalls eher an einer PCa Früherkennung teil als Probanden ohne an Krebs erkrankte Angehörige. Verglichen mit diesen haben 42,3% (vs. 35,3%) der Probanden mit an Krebs erkrankten Angehörigen (nicht PCa) eine DRU, 19,4% (vs. 15,0%) eine PSA-Wert Messung durchführen lassen. Dies kann an einer Sensibilisierung für das Thema Krebs liegen durch das Erleben bei Angehörigen. Ebenso werden z. T. schon andere Früherkennungsmaßnahmen in Anspruch genommen, z. B. Darmkrebsvorsorge bei familiärer Vorbelastung.

Ausblickend wäre es interessant als Thema weiterführender Studien auch hier die Gründe für die Teilnahme an einer PCa Früherkennungsuntersuchung genauer zu erfragen. Unseres Wissens ist diese Studie die erste dieser Größe, welche den Einfluss von anderen Krebserkrankungen auf die Inanspruchnahme von PCa Früherkennungsmaßnahmen untersucht hat. Die Ergebnisse dieser und weiterführender Studien können helfen auch andere relevante Aspekte bei der Entscheidung, an einer PCa Früherkennung teilzunehmen, aufzudecken und somit die PCa Früherkennung weiter zu verbessern.

In einigen Studien wurden bereits u. a. soziodemographische Faktoren der Probanden, die an einem PCa Screening teilnehmen, erfragt. Kürzlich wurden in einer Studie Daten aus der „Swiss Health Interview Survey“ (SHIS), einer bevölkerungsbasierten Gesundheitsumfrage der Schweiz, ausgewertet. Insgesamt 12.034 Probanden wurden zu fünf Zeitpunkten zwischen 1992 und 2012 befragt.

Das Mindestalter der Probanden betrug 50 Jahre, das mittlere Alter war 63,9 Jahre. Von Interesse war, ähnlich vorliegender Studie, u. a. ob eine PCa Früherkennung erfolgt war, der Familienstand und die Schulbildung. Probanden in einer festen Partnerschaft hatten eher eine PCa Früherkennungsmaßnahme in Anspruch genommen als Probanden ohne festen Partner (Prävalenz Ratio: 1,11) (Guessous et al., 2016). In vorliegender Studie hatten entsprechend mehr Probanden in einer festen Partnerschaft eine DRU (39,8% vs. 34,7%) bzw. eine PSA-Wert Messung (18,1% vs. 13,9%) erhalten als Probanden ohne festen Partner. Weiterhin wurde in der Schweizer Studie die Schulbildung in primär (9 Jahre Schule), sekundär (zusätzlich 1 - 3 Jahre spezialisierter Unterricht oder Berufsschule) und tertiär (zusätzlich 1 – 8 Jahre mehr Theorie und Spezialisierung) aufgeteilt. Gegenüber Probanden mit primärer Schulbildung hatten Probanden mit sekundärer (Prävalenz Ratio: 1,07) und tertiärer (Prävalenz Ratio: 1,08) Schulbildung eher eine PCa Früherkennungsuntersuchung durchführen lassen (Guessous et al., 2016). Diese Ergebnisse sind mit denen in vorliegender Studie in etwa vergleichbar. Hier erfolgte die Einteilung in höchstens Hauptschulabschluss (entsprechend primär), Schulbildung zwischen Hauptschulabschluss und FH-Reife oder Abitur (entsprechend sekundär) und mindestens FH-Reife oder Abitur (entsprechend tertiär). Je höher die Schulbildung, desto eher hatten die Probanden eine DRU (29,5% / 37,0% / 42,6%) bzw. eine PSA-Wert Messung (9,7% / 15,8% / 20,4%) durchführen lassen.

Verglichen mit vorliegender Studie wurden in der Schweizer Studie weitere Charakteristika der Probanden wie z. B. Einkommen und Erwerbstätigkeit als Teil des sozioökonomischen Status untersucht, auch konnten Daten zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausgewertet werden (Guessous et al., 2016). In vorliegender Studie wurde hingegen die PCa Früherkennung mittels DRU separat betrachtet. Weiterführende Studien könnten Gründe für eine alleinig durchgeführte DRU ohne PSA-Wert Messung genauer beleuchten. Z. B. wäre zu klären, ob die DRU im Rahmen einer PCa Früherkennung stattfand und wie der Proband zur Entscheidung kam, eine DRU durchführen zu lassen. Interessant ist diese Fragestellung v. a. im Hinblick auf die unterschiedlichen Empfehlungen der EAU / DGU und der G-BA. Während die EAU und die DGU die PSA-Wert Messung als PCa Früherkennung empfehlen, nicht jedoch die alleinige DRU

(Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018; Mottet et al., 2018), ist im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen nur die DRU als gesetzliche Krankenkassenleistung anerkannt (*Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018*).

Zu den Studien, die Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Beteiligung an einem PCa Screening untersucht haben, zählt eine Studie von Nijs et al.. Anhand des Rotterdam Bevölkerungsregisters wurden 1995 bis 1996 626 Männer, die an der ERSPC Studie teilnahmen, und 500 Männer, die nicht an der ERSPC Studie teilnehmen wollten, im Alter von 55 bis 75 Jahren zufällig ausgewählt. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 99% bei Teilnehmern, 48% bei Nicht-Teilnehmern. Gefragt wurde nach soziodemographischen Faktoren, urologischen Beschwerden, der Einstellung gegenüber Screening, dem Wissen über PCa und den Gründen für die Teilnahme bzw. die Nicht-Teilnahme an der ERSPC Studie. Verglichen mit Nicht-Teilnehmern waren Teilnehmer jünger (durchschnittliches Alter 63,2 vs. 64,8 Jahre), waren eher verheiratet (88% vs. 80%) und hatten ein höheres Bildungsniveau (hohe Schulbildung: 19% vs. 4%) (Nijs et al., 2000).

Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung in Deutschland zeigt sich bei den Probanden der PROBACE Studie ebenso eine abweichende Verteilung soziodemographischer Charakteristika. Während anhand der vom statistischen Bundesamt berechneten Daten etwa 59% der 45- bis 50-jährigen deutschen Männer 2016 verheiratet waren und zusammenlebten ("Bevölkerung in Privathaushalten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Familienstand, Altersgruppen, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden," 2016), befanden sich etwa 85% PROBACE Probanden in einer festen Partnerschaft. Höchstens einen Hauptschulabschluss hatten 2016 nach Daten des statistischen Bundesamtes etwa 31%, einen Abschluss zwischen Hauptschule und Abitur oder FH-Reife 34% und mindestens FH-Reife oder Abitur 35% der deutschen 45- bis 50-jährigen Männer ("Bevölkerung (ab 15 Jahren): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Allgemeine Schulausbildung, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden," 2016). Entsprechend haben nur 15,0% der PROBACE Probanden höchstens einen Hauptschulabschluss, 25,4% einen Abschluss zwischen Hauptschule und Abitur oder FH-Reife und 59,6% mindestens FH-Reife oder Abitur. Während 2015 etwa 14% der 45- bis 50-jährigen deutschen Männer nach Daten des statistischen

Bundesamtes privat versichert waren (*Sozialleistungen, Angaben zur Krankenversicherung (Ergebnisse des Mikrozensus), Fachserie 13 Reihe 1.1, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2015*), waren dies 25,6% der PROBASE Probanden. Diese Daten zeigen deutlich, dass Teilnehmer an einer Screening Studie nicht den Durchschnitt der Bevölkerung repräsentieren. Überrepräsentiert sind Probanden in einer festen Partnerschaft, einem höheren Bildungsniveau und einer privaten Krankenversicherung, als Maß für einen eher höheren sozioökonomischen Status.

Ungeachtet der Diskussion um das Für und Wider des PCa Screenings mittels PSA-Wert Messung ist es wichtig, diese Diskrepanzen zu beachten und Maßnahmen zu ergreifen, um den unterrepräsentierten Anteil der Männer besser zu erreichen und für die Inanspruchnahme von Früherkennung zu gewinnen.

Anders als in den vorangegangenen Studien, welche sich mit dem Einfluss verschiedener Faktoren auf die Teilnahme an PCa Früherkennungsuntersuchungen befasst haben, befinden sich alle Probanden der Prostatakrebs Screening Studie PROBASE mit 45 Jahren zeitlich am Anfang der zurzeit empfohlenen PCa Früherkennung. Dies bietet die Möglichkeit die Hintergründe des Verhaltens bezüglich der PCa Früherkennung in einem großen (zum Zeitpunkt der Auswertung über 11.000 Probanden) und relativ jungen gleichaltrigen Kollektiv zu untersuchen.

Eine weitere interessante Fragestellung wird sich in den nächsten Jahren ergeben. Falls eine PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messung in den letzten 5 Jahren vor dem Alter von 45 Jahren stattgefunden hat, war dies bis 2014 konform der S3-Leitlinie in der Fassung von 2011. Dort wurde eine PCa Früherkennung mittels PSA-Wert Messung ab 40 Jahren empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011), während die Empfehlung in der Fassung von 2014 ab 45 Jahren gilt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, 2014). In den nächsten Jahren der Anwerbung 45-jähriger Probanden wird eine ab 2015 durchgeführte PCa Früherkennungsuntersuchung vor dem Alter von 45 Jahren nicht mehr leitlinienkonform sein. Durch die erhobenen Daten wird eine Analyse möglich sein, ob und inwieweit sich das Verhalten der Probanden bezüglich der PCa Früherkennung ändert bzw. sich an die aktuelle S3-Leitlinie anpasst.

Einschränkend ist zu bemerken, dass das PROBASTE Studienkollektiv sehr homogen ist. Während es so möglich wird, die Daten eines großen Kollektivs gleichaltriger Männer zu analysieren, können Daten unterschiedlicher Altersgruppen nicht ausgewertet werden. Auch können Probanden nur in Deutschland in die PROBASTE Studie aufgenommen werden. Daher besteht das Kollektiv fast ausschließlich aus Kaukasiern. Da sich der Anteil der ethnischen Zugehörigkeiten in den europäischen Ländern allerdings ähnelt, lassen sich erhobene Daten innerhalb Europas in etwa vergleichen.

Die Erhebung der meisten Daten erfolgt durch mit dem Arzt und selbst ausgefüllte Fragebögen. Dabei kann es sein, dass sich Probanden nicht mehr richtig an Daten erinnern, welche in den Fragebögen abgefragt werden, die sogenannte „recall bias“. Ebenso ist es möglich, dass Probanden Fragen falsch verstehen und damit irrtümlich falsch beantworten. Da viele Daten nicht anders zu erheben sind, ist diese Fehlerquelle unvermeidlich. Die Datenerhebung mittels Fragebögen ist allerdings ein etabliertes System. Viele andere Studien konnten bereits zeigen, dass mit Fragebögen erhobene Daten durchaus zuverlässig sind.

Zum einen ließ sich in vorliegender Arbeit erstmals in einem gleichaltrigen Screening Kollektiv eine Tendenz zu höheren PSA-Werten bei Probanden mit erstgradigen von PCa betroffenen Angehörigen aufzeigen. Dieses Ergebnis wird in einem größeren Kollektiv zu überprüfen sein. Weiterführende Studien sind wichtig, um die Ursachen der höheren PSA-Werte zu finden und deren mögliche Auswirkungen auf die Risikobewertung im Rahmen der PCa Früherkennung.

Zum anderen konnte in vorliegender Arbeit der Einfluss verschiedener soziodemographischer Faktoren, wie Familienstand und Schulbildung (und Art der Versicherung als Maß des sozioökonomischen Status) auf die Inanspruchnahme von PCa Früherkennungsmaßnahmen bestätigt werden. Es zeigte sich, dass eine feste Partnerschaft und eine höhere Schulbildung (und eine private Krankenversicherung als Maß eines eher höheren sozioökonomischen Status) Männer dahingehend beeinflussen PCa Früherkennungsmaßnahmen wahrzunehmen. Beeinflussend auf die Inanspruchnahme von PCa Früherkennungsmaßnahmen zeigten sich neben PCa Erkrankungen in der Familie erstmals auch andere Krebserkrankungen in der Familie und bei den Probanden selbst. Verständlich ist dies v. a. bei Probanden mit positiver PCa

Familienanamnese, da für diese Gruppe ein höheres PCa Risiko besteht. Doch vor allem auch anamnestisch selbst von Krebs betroffene Probanden (nicht PCa) ließen in ähnlichem Maße wie Probanden mit positiver PCa Familienanamnese vermehrt PCa Früherkennungsuntersuchungen durchführen.

Für die Zukunft, auch unter dem Aspekt der immer noch kontroversen Debatte um die Vor- und Nachteile des PCa Screenings, ist es wichtig dieses Ungleichgewicht der Charakteristika der Screening Teilnehmer zu berücksichtigen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um jeden Mann möglichst optimal zu beraten.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung in der westlichen Welt, ohne Berücksichtigung des nicht-melanotischen Hautkrebses. Nach Entdeckung des prostataspezifischen Antigens und seinem flächendeckenden Einsatz im Rahmen der Prostatakarzinom Früherkennung konnten mehr Tumore in einem organbegrenzten und somit kurativ behandelbaren Zustand entdeckt werden. Allerdings erhöhen sich PSA-Werte nicht nur bei behandlungsbedürftigen Prostatakarzinomen. Dies führt zur Entdeckung von Prostatakarzinomzellen, die niemals zu Symptomen oder Tod durch ein Prostatakarzinom führen werden. Diese Überdiagnosen und in weiterer Konsequenz auch möglichen Übertherapien sind Beweggrund einer lebhaften Debatte um das Für und Wider, einschließlich des bestmöglichen Zeitpunktes für den Beginn einer Prostatakarzinom Früherkennung mittels PSA-Wert Messung. Da die Studienlage diesbezüglich uneinheitlich bzw. noch nicht abschließend auswertbar ist, finden sich aktuell unterschiedliche Empfehlungen und Regelungen zur Prostatakarzinom Früherkennung. Während in der Leitlinie der European Association of Urology Männern ab 50 Jahren eine Prostatakarzinom Früherkennung mittels PSA-Wert Messung empfohlen wird, sind nach der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie Männer ab 45 Jahren darüber zu informieren. In beiden Leitlinien wird bei Vorliegen einer positiven Prostatakarzinom Familienanamnese zu einem um bis zu 5 Jahre vorgezogenen Beginn der Früherkennung geraten, ebenso ist als Voraussetzung eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren angegeben. Im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen hingegen ist zwar die digital-rektale Untersuchung als Bestandteil der Prostatakarzinom Früherkennung, jedoch nicht die PSA-Wert Messung enthalten.

Vor diesem Hintergrund begann 2014 die deutschlandweite Prostatakarzinom Screening Studie PROBASE. Ihr Ziel ist die Optimierung der Prostatakarzinom Früherkennung. An vier deutschen Zentren werden über fünf Jahre hinweg insgesamt 50.000 zufällig ausgewählte Probanden ohne Prostatakarzinom im Alter von 45 Jahren in die Studie eingeschlossen. In zwei Gruppen aufgeteilt erhalten

sie eine sofortige oder eine um fünf Jahre verzögerte erste PSA-Wert Messung. Die Studie ist auf 15 Jahre ausgelegt.

In vorliegender Arbeit wurde zum einen bei dem 45-jährigen Screening-Kollektiv der PROBASE Studie der mögliche Einfluss verschiedener Faktoren auf die Inanspruchnahme von Prostatakarzinom Früherkennungsmaßnahmen vor Einschluss in die Studie, wie eine digital-rektale Untersuchung bzw. eine PSA-Wert Messung, untersucht. Zum anderen wurde bei der Subgruppe der Probanden, die im Rahmen der PROBASE Studie eine PSA-Wert Messung im Alter von 45 Jahren erhielten, der Zusammenhang zwischen der Höhe der PSA-Werte und der Prostatakarzinom Familienanamnese analysiert.

Die Daten von 11.720 Probanden aus den ersten 2 Jahren der PROBASE Studie konnten ausgewertet werden. Es zeigte sich, dass 38,8% der Probanden bereits eine digital-rektale Untersuchung, 17,4% bereits eine PSA-Wert Messung vor Studieneinschluss erhalten hatten. Ein Zusammenhang von soziodemographischen Faktoren, also höhere Schulbildung, feste Partnerschaft und private Krankenversicherung, sowie eine positive Prostatakarzinom Familienanamnese auf die Teilnahme an Prostatakarzinom Früherkennungsmaßnahmen konnte in vorliegender Arbeit gezeigt werden (alle Parameter $p < 0,05$).

Unserem Wissen nach wurde in vorliegender Arbeit dagegen zum ersten Mal die Frage gestellt, inwieweit andere Krebserkrankungen die Teilnahme an Prostatakarzinom Früherkennungsuntersuchungen beeinflussen. Wenn Angehörige an anderen Krebserkrankungen erkrankt waren, hatten Probanden im Vergleich zu Probanden ohne Angehörige mit einer Krebserkrankung eher eine digital-rektale Untersuchung (42,3% vs. 35,3%) bzw. eine PSA-Wert Messung (19,4% vs. 15,0%) durchführen lassen. War der Proband selbst betroffen, fand sich verglichen mit Probanden ohne eigene Krebsanamnese ein ähnlich hoher Anteil an durchgeführten Prostatakarzinom Früherkennungsuntersuchungen (DRU: 53,1% vs. 38,5%, PSA: 29,3% vs. 17,1%) wie bei Probanden mit positiver Prostatakarzinom Familienanamnese verglichen mit Probanden mit negativer

Prostatakarzinom Familienanamnese (DRU: 47,4% vs. 37,3%, PSA: 30,3% vs. 14,9%).

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass die Gründe für eine vor Studieneinschluss bereits erhaltene digital-rektale Untersuchung nicht abgefragt wurden. Da diese auch zu anderen diagnostischen Zwecken durchgeführt wird z. B. bei Hämorrhoiden oder zur Darmkrebsvorsorge bei familiärer Vorbelastung ist eine Verzerrung des Ergebnisses, in Form eines zu hohen Prozentsatzes, möglich. Auch eine erinnerte PSA-Wert Messung kann z. B. durch die Annahme, der PSA-Wert würde im Rahmen von üblichen Vorsorgemaßnahmen immer bestimmt, zu einer Erhöhung des Ergebnisses im Sinne eines „recall bias“ führen. Des Weiteren wurde die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie 2014 geändert. Während in der Fassung von 2011 eine Prostatakarzinom Früherkennung mittels PSA-Wert Messung ab 40 Jahren empfohlen worden war, wurde der Beginn der Früherkennung in der Fassung von 2014 auf mindestens 45 Jahre festgelegt. Dies bedeutet, dass auch eine vor Studieneinschluss, also vor dem Alter von 45 Jahren erfolgte Prostatakarzinom Früherkennung bis 2014 ggf. leitlinienkonform war.

Neben der ethnischen Zugehörigkeit und dem hohen Lebensalter ist die positive Prostatakarzinom Familienanamnese als einer der größten Risikofaktoren bekannt.

In vorliegender Arbeit wurde bei den Probanden, die eine PSA-Wert Messung aufgrund der Randomisierung in den Studienarm A erhielten, der Zusammenhang zwischen der Höhe der PSA-Werte und der Prostatakarzinom Familienanamnese untersucht. Dies ist die erste Studie, die diese Fragestellung in einem gleichaltrigen Screening-Kollektiv untersucht hat.

Die PSA-Werte von 5.294 Probanden der PROBASE Studie mit und ohne erstgradige von Prostatakarzinom betroffene Angehörige wurden miteinander verglichen. Bei 586 Probanden (11,1%) waren erstgradige Angehörige betroffen, es konnte also eine positive PCa Familienanamnese erhoben werden. Analog der Einteilung der PSA-Werte in der PROBASE Studie hatte in vorliegender Arbeit ein größerer Anteil der Probanden mit positiver Prostatakarzinom Familienanamnese PSA-Werte im Bereich von 1,5 ng/ml bis unter 3 ng/ml (12,1% vs. 10,0%) und

deutlicher noch über 3 ng/ml (2,4% vs. 1,5%) verglichen mit Probanden mit negativer Familienanamnese.

Einschränkend wurde in vorliegender Studie nur das Vorhandensein von erstgradigen betroffenen Angehörigen an sich als positive Prostatakarzinom Familienanamnese gewertet, die Anzahl der betroffenen Angehörigen wurde jedoch nicht berücksichtigt. Weiterhin sind die Probanden in vorliegender Studie relativ jung. Daher ist bei dem überwiegenden Teil der Probanden mit an Prostatakarzinom erkrankten erstgradigen Angehörigen der Vater (56,0%), bei 0,8% mindestens ein Bruder, bei 0,3% mindestens ein Bruder und der Vater erkrankt. Da auch die Angehörigen älter werden, werden mit zunehmendem Alter der Probanden voraussichtlich mehr Brüder erkrankt sein.

Ob sich die als Ergebnis gefundenen tendenziell höheren PSA-Werte bei Probanden mit erstgradig betroffenen Angehörigen im Vergleich zu Probanden ohne betroffene Angehörige bestätigen lässt, bleibt nachfolgenden Studien vorbehalten.

Durch diese Entdeckung stellen sich weitere Fragen, zum einen nach dem Grund für die tendenziell höheren PSA-Werte bei Männern mit erstgradigen von Prostatakarzinom betroffenen Angehörigen verglichen mit Männern ohne erstgradige betroffene Angehörige, zum anderen nach der Bedeutung für die Früherkennung, z. B. ob die Tumorparameter anders sind oder sich ein Prostatakarzinom in einem jüngeren Alter entwickelt.

6 Literaturverzeichnis

- Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., 3rd, Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Fouad, M. N., Isaacs, C., Kvale, P. A., Reding, D. J., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., O'Brien, B., Ragard, L. R., Clapp, J. D., Rathmell, J. M., Riley, T. L., Hsing, A. W., Izmirlian, G., Pinsky, P. F., Kramer, B. S., Miller, A. B., Gohagan, J. K., and Prorok, P. C. 2012. 'Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 104: 125-32.
- Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Fouad, M. N., Gelmann, E. P., Kvale, P. A., Reding, D. J., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., O'Brien, B., Clapp, J. D., Rathmell, J. M., Riley, T. L., Hayes, R. B., Kramer, B. S., Izmirlian, G., Miller, A. B., Pinsky, P. F., Prorok, P. C., Gohagan, J. K., and Berg, C. D. 2009. 'Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial', 360: 1310-19.
- Andriole, G. L., Guess, H. A., Epstein, J. I., Wise, H., Kadmon, D., Crawford, E. D., Hudson, P., Jackson, C. L., Romas, N. A., Patterson, L., Cook, T. J., and Waldstreicher, J. 1998. 'Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial', *Urology*, 52: 195-202.
- Arnsrud Godtman, R., Holmberg, E., Lilja, H., Stranne, J., and Hugosson, J. 2015. 'Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial', *European Urology*, 68: 354-60.
- Arsov, C., Becker, N., Hadaschik, B. A., Hohenfellner, M., Herkommer, K., Gschwend, J. E., Imkamp, F., Kuczyk, M. A., Antoch, G., Kristiansen, G., Siener, R., Semjonow, A., Hamdy, F. C., Lilja, H., Vickers, A. J., Schröder, F. H., and Albers, P. 2013. 'Prospective Randomized Evaluation of Risk-adapted Prostate-specific Antigen Screening in Young Men: The PROBASC Trial', *European Urology*, 64: 873-75.
- Aune, D., Navarro Rosenblatt, D. A., Chan, D. S., Vieira, A. R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Vatten, L. J., and Norat, T. 2015. 'Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101: 87-117.
- Auvinen, A., Moss, S. M., Tammela, T. L. J., Taari, K., Roobol, M. J., Schröder, F. H., Bangma, C. H., Carlsson, S., Aus, G., Zappa, M., Puliti, D., Denis, L. J., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Randazzo, M., Paez, A., Lujan, M., and Hugosson, J. 2016. 'Absolute Effect of Prostate Cancer Screening: Balance of Benefits and Harms by Center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening', *Clinical Cancer Research*, 22: 243.
- 'Bevölkerung (ab 15 Jahren): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Allgemeine Schulausbildung', Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. 2016. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, (abgerufen am 10.02.2019).

- 'Bevölkerung in Privathaushalten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Familienstand, Altersgruppen', Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. 2016.
<https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>,(abgerufen am 10.02.2019).
- Brandt, A., Bermejo, J. L., Sundquist, J., and Hemminki, K. 2010. 'Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members', *European Urology*, 58: 275-80.
- Brath, J. M.S., Grill, S., Ankerst, D. P., Thompson, I. M., Gschwend, J. E., and Herkommer, K. 2016. 'No Detrimental Effect of a Positive Family History on Long-Term Outcomes Following Radical Prostatectomy', 195: 343-48.
- Bruner, D. W., Moore, D. Parlanti, A., Dorgan, J., and Engstrom, P. 2003. 'Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis', *International Journal of Cancer*, 107: 797-803.
- Carter, B., Bova, G., Beaty, T., Steinberg, G., Childs, B., Isaacs, W., and Walsh, P. 1993. 'Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features', *The Journal of urology*, 150: 797-802.
- Cerhan, J. R, Parker, A. S., Putnam, S. D., Chiu, B. C., Lynch, C. F., Cohen, M. B., Torner, J. C., and Cantor, K. P. 1999. 'Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men', *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 8: 53-60.
- Chen, Z., Sun, J., Zheng, S. L., Xu, J., Greenwood, C. Isaacs, W. B., Foulkes, W. D., and Condreay, L. D. 2013. 'The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial', *Carcinogenesis*, 34: 1260-64.
- Edwards, S. M., Evans, D. G. R., Hope, Q., Norman, A. R., Barbachano, Y., Bullock, S., Kote-Jarai, Z., Meitz, J., Falconer, A., Osin, P., Fisher, C., Guy, M., Jhavar, S. G., Hall, A. L., O'Brien, L. T., Gehr-Swain, B. N., Wilkinson, R. A., Forrest, M. S., Dearnaley, D. P., Ardern-Jones, A. T., Page, E. C., Easton, D. F., and Eeles, R. A. 2010. 'Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis', *British Journal Of Cancer*, 103: 918.
- Edwards, S. M., Kote-Jarai, Z., Meitz, J., Hamoudi, R., Hope, Q., Osin, P., Jackson, R., Southgate, C., Singh, R., Falconer, A., Dearnaley, D. P., Ardern-Jones, A., Murkin, A., Dowe, A., Kelly, J., Williams, S., Oram, R., Stevens, M., Teare, D. M., Ponder, B. A., Gayther, S. A., Easton, D. F., and Eeles, R. A. 2003. 'Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene', *Am J Hum Genet*, 72: 1-12.
- Ewing, C. M., Ray, A. M., Lange, E. M., Zuhlke, K. A., Robbins, C. M., Tembe, W. D., Wiley, K. E., Isaacs, S. D., Johng, D., and Wang, Y. 2012. 'Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk', *New England Journal of Medicine*, 366: 141-49.
- Franks, L. M. 1954. 'Latent carcinoma', *Ann R Coll Surg Engl*, 15: 236-49.
- Gaff, C. L., Aragona, C., MacInnis, R. J., Cowan, R., Payne, C., Giles, G. G., and Lindeman, G. J. 2004. 'Accuracy and completeness in reporting family history of prostate cancer by unaffected men', *Urology*, 63: 1111-16.

- Gonzalez, C. A. 2006. 'The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)', *Public Health Nutrition*, 9: 124-26.
- Gronberg, H. 2003. 'Prostate cancer epidemiology', *The Lancet*, 361: 859-64.
- Guessous, I., Cullati, S., Fedewa, S. A., Burton-Jeangros, C., Courvoisier, D. S., Manor, O., and Bouchardy, C. 2016. 'Prostate cancer screening in Switzerland: 20-year trends and socioeconomic disparities', *Preventive Medicine*, 82: 83-91.
- Haas, G. P., Delongchamps, N., Brawley, O. W., Wang, C. Y., and de la Roza, G. 2008. 'The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies', *The Canadian journal of urology*, 15: 3866-71.
- Hemminki, K., Sundquist, J., and Bermejo, J. L. 2008. 'How common is familial cancer?', *Annals of Oncology*, 19: 163-67.
- Herkommer, K., Heimpel, M., and Gschwend, J. E. 2014. 'Familiäre Prostatakarzinomforschung', *Der Urologe. Ausg. A*, 53: 1779-85.
- Herkommer, K., Laenger, N. T. S., Klorek, T., Ankerst, D. P., Grill, S., Schulwitz, H., Albers, P., Arsov, C., Hadaschik, B. A., Hohenfellner, M., Imkamp, F., Kuczyk, M., and Gschwend, J. E. 2016. 'PD15-04 The association between family history and prostate-specific antigen from a large group of 45-year old men embarking on prostate cancer screening: Results from the PROBASE trial', *The Journal of urology*, 195: e390.
- Herkommer, K., Paiss, T., Merz, M., Gschwend, J. E., and Kron, M. 2006. '[Association of a positive family history with histopathology and clinical course in early-onset prostate cancer]', *Der Urologe. Ausg. A*, 45: 1532-39.
- Herkommer, K., Schmidt, C., and Gschwend, J. E. 2011. '[Ten years national research project" familial prostate cancer": problems in identifying risk families]', *Der Urologe. Ausg. A*, 50: 813-20.
- Johns, L., and Houlston, R. 2003. 'A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk', *BJU international*, 91: 789-94.
- Johnsen, N. F., Tjønneland, A., Thomsen, B. L.R., Christensen, J., Loft, S., Friedenreich, C., Key, T. J., Allen, N. E., Lahmann, P. H., Mejlvig, L., Overvad, K., Kaaks, R., Rohrmann, S., Boeing, H., Misirli, G., Trichopoulou, A., Zylis, D., Tumino, R., Pala, V., Bueno-de-Mesquita, H. B., Kiemeneij, L. A., Rodríguez Suárez, L., Gonzalez, C. A., Sánchez, M.-J., Huerta, J. M., Barricarte Gurrea, A., Manjer, J., Wirfält, E., Khaw, K., Wareham, N., Boffetta, P., Egevad, L., Rinaldi, S., and Riboli, E. 2009. 'Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort', 125: 902-08.
- Kalish, L. A., McDougal, W. S., and McKinlay, J. B. 2000. 'Family history and the risk of prostate cancer', *Urology*, 56: 803-06.
- Klein, E. A., Thompson, I. M., Tangen, C. M., Crowley, J. J., Lucia, M. S., Goodman, P. J., Minasian, L., Ford, L. G., Parnes, H. L., Gaziano, J. M., Karp, D. D., Lieber, M. M., Walther, P. J., Klotz, L., Parsons, J. K., Chin, J. L., Darke, A. K., Lippman, S. M., Goodman, G. E., Meyskens Jr., F. L., and Baker, L. H. 2011. 'Vitamin e and the risk of prostate cancer: Updated

- results of the selenium and vitamin e cancer prevention trial (select)', *Jama*, 306: 1549-56.
- 'Kohortensterbetaeln für Deutschland 1871 - 2017 ', Statistisches Bundesamt Wiesbaden. 2017.
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/Kohortensterbetaeln5126101179004.pdf?__blob=publicationFile, (abgerufen am 09.02.2019)
- 'Krebs in Deutschland 2013/2014', Robert Koch-Institut. 2017.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile, (abgerufen am 10.02.2019)
- 'Krebsfrüherkennungs-Richtlinie', Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018.
<https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/17/>, (abgerufen am 12.02.2019)
- Krebsregisterdaten, Zentrum für. 'Mortalität, Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland ', Robert Koch-Institut, 2017.
www.krebsdaten.de/abfrage, (abgerufen am 10.02.2019).
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2011. 'Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms', Langversion 2.0, 2011, AWMF Registernummer: 043/022OL,
https://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Prostatakarzinom-OL-Langversion.pdf, (abgerufen am: 09.02.2019).
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2014. 'Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms', Langversion 3.1, 2014 , AWMF Registernummer: 043/022OL,
https://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_3.1.pdf, (abgerufen am: 09.02.2019).
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2018. 'Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms', Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL,
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 09.02.2019).
- Liede, A., Karlan, B. Y., and Narod, S. A. 2004. 'Cancer Risks for Male Carriers of Germline Mutations in BRCA1 or BRCA2: A Review of the Literature', 22: 735-42.
- Luboldt, H.-J., Schindler, J. F., and Rübber, H. 2007. 'Age-Specific Reference Ranges for Prostate-Specific Antigen as a Marker for Prostate Cancer', *EAU-EBU Update Series*, 5: 38-48.
- Malila, N., Virtanen, M. J., Virtamo, J., Albanes, D., and Pukkala, E. 2006. 'Cancer incidence in a cohort of Finnish male smokers', *European journal of cancer prevention*, 15: 103-07.

- Marotte, J. B., Ferrari, M. K., McNeal, J. E., Brooks, J. D., and Presti, J. C. 2004. "Time trends in pathologic features of radical prostatectomy—impact of family history." In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 169-73. Elsevier.
- McDowell, M.E., Occhipinti, S., Gardiner, R.A., Baade, P.D., and Steginga, S.K. 2009. 'A review of prostate-specific antigen screening prevalence and risk perceptions for first-degree relatives of men with prostate cancer', 18: 545-55.
- McDowell, M. E., Occhipinti, S., Gardiner, R. A., and Chambers, S. K. 2012. 'Patterns of prostate-specific antigen (PSA) testing in Australian men: the influence of family history', 109: 64-70.
- Mistry, K., and Cable, G. 2003. 'Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma', *The Journal of the American Board of Family Practice*, 16: 95-101.
- Morgan, T. O., Jacobsen, S. J., McCarthy, W. F., Jacobson, D. J., McLeod, D. G., and Moul, J. W. 1996. 'Age-Specific Reference Ranges for Serum Prostate-Specific Antigen in Black Men', 335: 304-10.
- Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P., De Santis, M., Gillessen, S., Govorov, A., Grummet, J., Henry, A. M., Lam, T. B., Mason, M. D., van der Poel, H. G., van der Kwast, T. H., Rouvière, O., and Wiegel, T. 2018. 'EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018.' in, *European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition*. (European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands).
- Nijs, H., Essink-Bot, M., DeKoning, H., Kirkels, W., and Schröder, F. 2000. 'Why do men refuse or attend population-based screening for prostate cancer?', *Journal of Public Health*, 22: 312-16.
- Noldus, J., Graefen, M., Haese, A., Henke, R. P., Hammerer, P., and Huland, H. 2000. 'Stage Migration in Clinically Localized Prostate Cancer', *European Urology*, 38: 74-78.
- Norrish, A., McRae, C., Cohen, R., and Jackson, R. 1999. 'A population-based study of clinical and pathological prognostic characteristics of men with familial and sporadic prostate cancer', *BJU international*, 84: 311-15.
- Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., Guess, H. A., Girman, C. J., Panser, L. A., and Lieber, M. M. 1993. 'Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men: Establishment of Age-Specific Reference Ranges', *Jama*, 270: 860-64.
- Pakkanen, S., Kujala, P. M., Ha, N., Matikainen, M. P., Schleutker, J., and Tammela, T. L. J.. 2012. 'Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland', *BJU international*, 109: 557-63.
- Pinsky, P. F., Prorok, P. C., Yu, K., Kramer, B. S., Black, A., Gohagan, J. K., Crawford, E. D., Grubb, R. L., and Andriole, G. L. 2017. 'Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years', *Cancer*, 123: 592-99.

- Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Määttänen, L., and Lilja, H. 2014. 'Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up', *The Lancet*, 384: 2027-35.
- Shimizu, H., Ross, R. K., Bernstein, L., Yatani, R., Henderson, B. E., and Mack, T. M. 1991. 'Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County', *Br J Cancer*, 63: 963-6.
- 'Sozialleistungen, Angaben zur Krankenversicherung (Ergebnisse des Mikrozensus)', Fachserie 13 Reihe 1.1, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. 2015.
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/KrankenversicherungMikrozensus.html>, (abgerufen am 10.02.2019)
- Stratton, J., and Godwin, M. 2011. 'The effect of supplemental vitamins and minerals on the development of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis', *Family practice: cmq*115.
- Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Miller, G. J., Ford, L. G., Lieber, M. M., Cespedes, R. D., Atkins, J. N., Lippman, S. M., Carlin, S. M., Ryan, A., Szczepanek, C. M., Crowley, J. J., and Coltman, C. A. 2003. 'The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer', 349: 215-24.
- Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Godley, P. A., Lucia, M. S., and Ford, L. G. 2013. 'Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial', 369: 603-10.
- Vertosick, E. A., Poon, B. Y., and Vickers, A. J. 2014. 'Relative value of race, family history and prostate specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening', *The Journal of urology*, 192: 724-8.
- Vickers, A. J., Ulmert, D., Sjöberg, D. D., Bennette, C. J., Björk, T., Gerdtsson, A., Manjer, J., Nilsson, P. M., Dahlin, A., Bjartell, A., Scardino, P. T., and Lilja, H. 2013. 'Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study', *BMJ : British Medical Journal*, 346: f2023.
- Wang, M. C., Papsidero, L. D., Kuriyama, M., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., and Chu, T. M. 1981. 'Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer', 2: 89-96.
- Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., and Chu, T. M. 2002. 'Purification of a human prostate specific antigen', *The Journal of urology*, 167: 960-64.
- Welch, H. G., and Albertsen, P. C. 2009. 'Prostate Cancer Diagnosis and Treatment After the Introduction of Prostate-Specific Antigen Screening: 1986–2005', *Journal of the National Cancer Institute*.

7 Publikationen

1. Abstract für den 31. EAU Kongress vom 11.03. bis 15.03.2016 in München:

The association between family history and prostate-specific antigen from a large group of 45-year old men embarking on prostate cancer screening: Results from the PROBASE trial

By: Herkommer K.¹, Laenger N.¹, Klorek T.¹, Ankerst D.², Grill S.², Schulwitz H.¹, Albers P.³, Arsov C.³, Hadaschik B.⁴, Hohenfellner M.⁴, Kuczyk M.⁵, Imkamp F.⁵, Gschwend J.¹

Institutes: ¹Technical University of Munich, Dept. of Urology, Munich, ²Technical University of Munich, Dept. of Mathematics, Munich, ³University Dusseldorf, Medical Faculty, Dept. of Urology, Dusseldorf, ⁴University Hospital Heidelberg, Dept. of Urology, Heidelberg, ⁵Hanover Medical School, Dept. of Urology, Hanover

<http://eaumunich2016.uroweb.org/scientific-programme/overview/session/prostate-cancer-screening-and-early-detection/7517/>

Zugriff: 09.02.2016, 06:40

2. Abstract für den AUA Kongress vom 06.05. bis 10.05.2016 in San Diego:

The association between family history and prostate-specific antigen from a large group of 45-year old men embarking on prostate cancer screening: Results from the PROBASE trial

K. Herkommer¹, N. Laenger¹, T. Klorek¹, D. Ankerst², S. Grill², H. Schulwitz¹, P. Albers³, C. Arsov³, B. Hadaschik⁴, M. Hohenfellner⁴, F. Imkamp⁵, M. Kuczyk⁵, J. Gschwend¹

¹Department of Urology, Technical University of Munich, Munich, Germany

²Department of Mathematics, TU Muenchen, Munich, Germany

³University Dusseldorf, Medical Faculty, Department of Urology, Dusseldorf, Germany

⁴Department of Urology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁵Clinic for Urology and Urologic Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<https://www.sciencedirect.com/journal/the-journal-of-urology/vol/195/issue/4/suppl/S?page=9>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253471601418X>

(Kathleen Herkommer et al., 2016)

3. Artikel (Originalarbeit) für die Fachzeitschrift European Urology, eingereicht:
Higher prostate-specific antigen among 45-year old men with a positive family
history: Results from the PROBASE trial

Nele J. Baade 1, Natalie Laenger¹, Tobias Klorek MD¹, Donna P. Ankerst PhD²,
Sonja Grill PhD², Helga Schulwitz¹, Peter Albers MD³, Christian Arsov MD³,
Boris Hadaschik MD⁴, Markus Hohenfellner MD⁴, Markus Kuczyk MD⁵, Florian
Imkamp MD, MBA⁵, Jürgen E. Gschwend MD¹, Kathleen Herkommer MD, MBA¹

¹Department of Urology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany,

²Department of Mathematics, Technical University of Munich, Germany, ³Department of Urology,

University Düsseldorf, Medical Faculty, Germany, ⁴Department of Urology, University Hospital

Heidelberg, Germany, ⁵Department of Urology, Hannover Medical School, Germany

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. J. E. Gschwend, Ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, gilt mein Dank für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Im Besonderen danke ich meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. K. Herkommer, Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Urologie des Klinikums rechts der Isar, für ihre hervorragende Betreuung, welche einen maßgeblichen Anteil an dem Gelingen meines Dissertationsvorhabens hatte. Ich danke ihr für das stets „offene Ohr“, ihre außerordentliche Hilfsbereitschaft und ihre immer fachkundige Unterstützung bei allen kleinen und großen Fragen. Ihre Begeisterung für das Thema Prostatakrebs und ihr unermüdlicher persönlicher Einsatz inspirierten mich und weckten meine Wissbegier und Freude am wissenschaftlichen Arbeiten. Auch möchte ich mich sehr für ihre fortwährende Unterstützung während des gesamten Schreibprozesses bedanken, im Besonderen auch für die vielen Stunden, die sie dem Lektorieren gewidmet hat.

Ebenso bedanke ich mich sehr bei meiner Mentorin, Frau Prof. Dr. D. Ankerst, Leiterin des Extraordinariats Mathematische Statistik an der Technischen Universität München für ihre stets sachkundigen und hilfreichen Ratschläge bei thematischen wie auch statistischen Fragen.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau M. Sc. S. Grill, Abteilung Mathematische Modelle biologischer Systeme der Technischen Universität München, für ihre hilfreiche und kundige Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau H. Schulwitz, Medizinische Dokumentatorin des EDV- und Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Urologie der Technischen Universität München, bedanken. Zu allen Fragen, ob sie die Statistik, Organisatorisches oder störrische Computer betrafen, fand sie immer hilfreiche Antworten.

Besonders möchte ich mich auch bei allen Probanden der PROBASE Studie bedanken, durch deren Teilnahme an dieser Studie und geduldige Beantwortung der Fragebögen mein Dissertationsvorhaben erst möglich wurde.

Ebenso gilt mein Dank dem PROBASE Team, allen Mit-Doktoranden, durch deren Einsatz die PROBASE Studie so erfolgreich ist.