



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2009

Prostata-spezifisches Antigen (PSA): Bestimmung mit Besinnung

Marko, P; Schmid, D; Koller, M T

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-29838>

Originally published at:

Marko, P; Schmid, D; Koller, M T (2009). Prostata-spezifisches Antigen (PSA): Bestimmung mit Besinnung. *Swiss Medical Forum*, 28/29:502-505.

Prostata-spezifisches Antigen (PSA): Bestimmung mit Besinnung

Peter Marko^a, Daniel Schmid^b, Michael T. Koller^c

^a Praktischer Arzt, St. Gallen, ^b Klinik für Urologie, Universitätsspital, Zürich, ^c Institut für klinische Epidemiologie, Universitätsspital, Basel



Quintessenz

- Das prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein häufig angewendeter Marker bei Diagnostik und Screening von Prostata-krankheiten, vor allem bei der Unterscheidung von benigner Prostatahyperplasie (BPH) und Prostatakarzinom (PC).
- Grundlage der korrekten PSA-Bestimmung ist die Einhaltung gewisser Regeln der Probeentnahme und Probeverarbeitung (Präanalytik). Insbesondere jede Kompression der Prostata, ob physiologisch (Ejakulation), iatrogen oder durch liegenden Dauerkatheter, kann zu falsch hohen PSA-Werten führen.
- Weiter ist bekannt, dass einzelne PSA-Bestimmungen fehleranfällig sein können. Als möglicherweise genauere Methode zur Unterscheidung der BPH vom Karzinom wurde die Analyse der PSA-Dynamik über die Zeit in der Literatur vorgeschlagen.

Einführung

PSA ist eine Serinprotease, die das Ejakulat verflüssigt und so der Reproduktion dient. Es wird sowohl von Prostataepithelzellen als auch von Prostatakrebszellen ins Blut sezerniert. Eine unbedeutende Menge produzieren auch andere Organe, so dass man mit ultrasensitiven Bestimmungsmethoden Spuren auch bei Frauen, insbesondere in Brustkrebsgewebe, nachweisen kann. Im Blut kommt es frei und an Alpha₁-Antichymotrypsin, Alpha₁-Trypsin und Alpha₂-Makroglobulin gebunden vor.

In der Klinik wurde die PSA-Bestimmung für diagnostische Zwecke Mitte der 1980er Jahre eingeführt. Die Anwendung als Screening-Test zur Früherkennung des Prostatakarzinoms beim asymptomatischen Mann ist aus verschiedenen Gründen heute noch umstritten. Wichtige Fragen drehen sich um seine (Kosten-)Effektivität auf Populationsebene und um Fragen der Risikostratifizierung, d.h., in welchen Fällen man genau «screenen» soll und wann besser nicht [1–4]. Ungeachtet dieser Unklarheiten verlangen viele Männer, auch ohne familiäre Belastung, eine Abklärung in der Praxis, ob sie vom Prostatakarzinom bedroht sind oder nicht. Die digitale rektale Untersuchung (DRU) alleine ist dazu nicht geeignet, weil sie eine subjektive, schlecht reproduzierbare und wenig sensitive Methode ist [4]. Die PSA-Bestimmung ist eine einfache und gut zugängliche Methode, welche bei individueller Vorsorge, symptomatischen Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom sowie im differentialdiagnostischen Prozess anderer urologischer Krankheiten gute Dienste erweist.



Peter Marko

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Vor über fünf Jahren erschien in dieser Zeitschrift ein Kurzreview über prostata-spezifisches Antigen (PSA), in dem die Bedeutung seiner Bestimmung in der Praxis bei Prostatakarzinom-Screening und Tumornachsorge besprochen wurde [3]. In der Zwischenzeit wurden die Empfehlungen erneut überarbeitet und veröffentlicht [2]. In diesem Artikel widmen wir uns nebst anderen Indikationen dem präanalytischen Vorgehen in der

Die PSA-Bestimmung als Screening-Test zur Früherkennung des Prostatakarzinoms beim asymptomatischen Mann ist noch umstritten

Praxis, weil es die Voraussetzung für eine zuverlässige PSA-Bestimmung und Auswertung ist. Wenn man Fehler in der Präanalytik vermeidet und den Verlauf der PSA-Werte anstatt einen einzelnen Wert betrachtet, kann man vermutlich die Aussagekraft der PSA-Bestimmung auch beim Prostatakarzinom-Screening erhöhen und damit unnötige und teilweise invasive Nachfolgeuntersuchungen mit potentiellen Komplikationen vermeiden.

Indikationen für PSA-Bestimmung

- Wunsch nach Prostatakarzinom-Screening mit oder ohne Risikofaktoren;
- In der Diagnostik symptomatischer Patienten:
 - Bei «lower urinary tract symptoms» (z.B. Miktionsstörungen, Urogenitalinfektionen, unklare Hämaturie oder Unterleibsbeschwerden), wenn man wissen will, ob (auch) eine Prostataerkrankung in Frage kommt;
 - Bei der Entscheidung, ob eine Prostataerkrankung mit einer Punktion oder Biopsie weiter abgeklärt werden muss;
 - Zur Überwachung bei Verdacht auf falsch-negativen Biopsiebefund;
 - Im Behandlungsprozess der benignen Prostatahyperplasie (BPH);
- Nach der Diagnose von Prostatakarzinom:
 - Zur Überwachung der Krebsprogression mit oder ohne Therapie;
 - Beim Abwarten und Beobachten («watchful waiting»): Zu welchem Zeitpunkt soll man, wenn überhaupt, mit einer Krebstherapie beginnen;
 - Zur Rezidivdiagnose nach Therapie: Ob und wann mit einer «second line»-Therapie angefangen werden soll (ein langsamer PSA-Wiederanstieg [über Jahre] nach kurativer Behandlung spricht eher für ein Lokalrezidiv, während ein rascher Wiederan-

stieg [Wochen bis Monate] oder ein nicht vollständiges Absinken des Nadirs unter die Nachweisgrenze des Tests eher ein systemisches Leiden [N⁺, M⁺] anzeigt);

- Zur Unterscheidung, ob es sich um ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung handelt (generell wird empfohlen, ein Staging mittels CT-Abdomen und Knochenszintigraphie erst ab einem PSA-Wert >20 ng/ml durchzuführen).

Wichtigkeit der Präanalytik bei der PSA-Bestimmung

Die Höhe des PSA-Werts im Blut wird von einer Vielzahl verschiedener Faktoren beeinflusst. Will man zuverlässige Werte erhalten, muss man sowohl bei der Probeentnahme als auch bei ihrer Verarbeitung (Präanalytik) auf gewisse Einflüsse achten.

PSA wird nicht nur im Rahmen der BPH oder des Prostatakarzinoms vermehrt ins Blut sezerniert, sondern auch unter anderen Umständen, welche die Interpretation der Messwerte erschweren können:


- Jede Kompression der Prostata, ob physiologisch (Ejakulation, körperliche Anstrengung, Velofahren) oder iatrogen (digitale rektale Untersuchung, Rekto-, Sigmoidoskopie, Katheterisierung oder liegender transurethraler Dauerkatheter), kann, muss aber nicht obligat zu einem temporären PSA-Anstieg im Blut führen. Da wir im Voraus nicht wissen, ob sich bei einem Patienten diese störenden Einflüsse auswirken, sollten wir sie möglichst eliminieren. Bei älteren Männern mit voluminöseren Prostataedrüsen ist die Wahrscheinlichkeit grösser, dass eine Manipulation die Werte erhöht.
- Die Halbwertszeit, mit der PSA aus dem Blut eliminiert wird, beträgt rund drei Tage. Daher sollte mit der PSA-Bestimmung in Fällen einer Prostatamanipulation (auch nach Ejakulation!) sicherheitshalber bis zu einer Woche gewartet werden.
- Sowohl Bettruhe als auch körperliche Belastung können PSA-Werte verändern.
- Änderungen der Ernährung (Vegetarismus) und des Gewichts können sich auf PSA-Bestimmungen auswirken.
- Harnverhalten, Entzündungen der Harnblase und Prostata können den PSA-Wert wesentlich erhöhen. Der PSA-Wert sollte frühestens vier Wochen nach einer sicheren Abheilung einer Entzündung oder nach einer Operation bestimmt werden.
- Auch Operationen ausserhalb des kleinen Beckens (z.B. Herz) können zum erhöhten Übertritt von PSA ins Blut führen.
- Ebenfalls treten Interaktion mit Medikamenten auf: Nicht nur Prostatamedikamente (Finasterid, Alpha-Reduktase-Hemmer) und Geschlechtshormone, sondern z.B. auch Vitaminpräparate (Vitamin D₃), manche pflanzliche Präparate sowie gängige Antirheumatika und Analgetika (auch Paracetamol) vermindern den PSA-Wert im Blut. 5-alpha-Reduktase-Hemmer

Jede Kompression der Prostata kann, muss aber nicht, zu einem temporären PSA-Anstieg führen

(Finasterid oder Dutasterid) können den PSA-Wert um rund 50% im ersten Jahr der Anwendung reduzieren.

- Saisonale Änderungen: Im Sommer und Herbst steigt PSA, was zu einem Anstieg von unnötigen Biopsien führen könnte.
- Ethnische Unterschiede: Dunkelhäutige Männer haben im Durchschnitt höhere PSA-Werte als weisshäutige Männer.
- Man kann nur Werte vergleichen, die mit derselben Methode in demselben Laboratorium bestimmt wurden. (Deswegen können sich die Normgrenzen von Labor zu Labor unterscheiden.)
- Man soll das Blut morgens nüchtern abnehmen.
- Die Abstände von der Blutentnahme bis zur Probenverarbeitung sollten möglichst konstant gehalten werden (Montag bis Donnerstag = 24 h; Freitag = 72 h; Samstag = 48 h).

Es ist bekannt, dass es bei wiederholten PSA-Bestimmungen zu deutlichen intraindividuellen Unterschieden kommen kann. In keiner der bisherigen Arbeiten (auch über PC-Screening) wurden alle obgenannten Einflüsse berücksichtigt. Welche wann bedeutend sind, ist aus den einzelnen Literaturangaben leider nicht genau zu erfahren [1]. Man kann vermuten, dass, wenn man die Präanalytik gesamthaft besser beachtet, die PSA-Bestimmungen zuverlässiger und aussagekräftiger und die intraindividuellen Unterschiede kleiner werden.

Im Rahmen der malignen Entartung der Prostata gehen zunehmend grössere Mengen von PSA ins Blut über. Ein solcher «Knick» im PSA-Verlauf ist ein wichtiger Hinweis für die Unterscheidung eines BPH vom Prostatakarzinom. Den Verlauf der PSA-Werte kann man mit verschiedenen Methoden wie PSA-Anstiegsgeschwindigkeit («Velocity»), PSA-Dichte und PSA-Verdoppelungszeit quantifizieren [1, 3, 5]. Mit der PSA-Verdoppelungszeit schätzt man die Zeit der Verdoppelung der Prostata sowohl bei der BPH wie auch bei der Tumorzellmasse bei PC und korreliert damit die Wachstumsrate und Aggressivität des Karzinoms. Die Verdoppelungszeit kann mittels mehrerer Werte zuverlässig, aber schon mit zwei Werten annähernd, und für praktische Zwecke genügend genau bestimmt werden [6–8]. In einer Übersichtsarbeit wurden folgende Verdoppelungszeiten angegeben (und in der Abbildung 1  illustriert), die eher als Richtungswerte denn als genaue Grenzen verstanden werden sollten [5]:

- Normale Prostata: 73,9–98,9 Jahre;
- BPH: 12,4–16,9 Jahre;
- Prostatakarzinom Stadium T1 und T2: <2 Jahre;
- Prostatakarzinom Stadium T3 und T4: <1 Jahr.

In der nichturologischen Praxis ist es wichtig, zuerst festzustellen, warum ein PSA-Wert erhöht ist und ob er tatsächlich ausserhalb des bisherigen Verlaufs liegt – «Ein Knick macht Klick». Es ist sinnvoll, die Präanalytik zu überprüfen, damit nicht falschhohe Werte möglicherweise einen PSA-Anstieg verursacht haben. Finden wir keine Störeinflüsse, wiederholen wir die Bestimmung nach ein bis drei Monaten. Auch der schnell wachsende Tumor erlaubt diese Frist [5]. Steigt das PSA weiter an, kann der

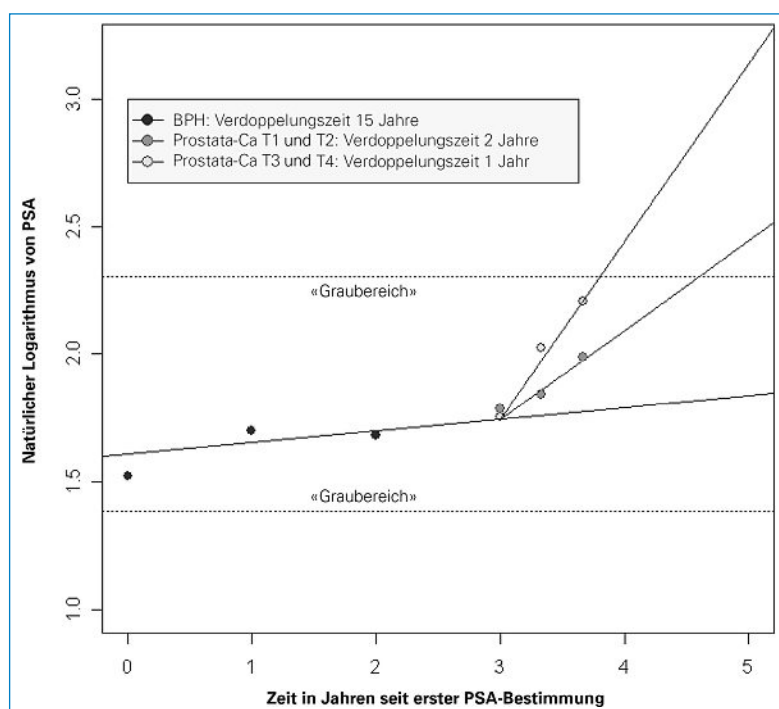


Abbildung 1
Exemplarische Darstellung des PSA-Verlaufs bei BPH sowie beim Übergang in ein Prostatakarzinom (zum Zeitpunkt: 3 Jahre) anhand von gegebenen PSA-Verdoppelungszeiten.

Urologe die Verdoppelungszeit berechnen oder eine andere quantitative Auswertung benutzen. Besonders bei symptomatischen Patienten soll man sich von einem tiefen PSA-Wert aber nicht täuschen lassen, da ein wenig differenzierter Tumor allenfalls wenig PSA produziert und ins Blut sezerniert. Ein Karzinom mit initial tiefem PSA-Wert könnte daher durch eine kurze Verdoppelungszeit demaskiert werden.

Dies begründet, warum PSA-Normgrenzen immer wieder kontrovers diskutiert werden und warum man mit Hilfe eines einzelnen PSA-Werts, ob tief oder hoch, zwischen

Im Frühstadium ist die Biopsie nicht sehr sensitiv

einer benignen Prostat hyperplasie und einem malignen Prostatakarzinom nicht immer zuverlässig unterscheiden kann [2]. Es wird damit auch teilweise erklärt, warum

die PSA-Bestimmung beim Prostatakarzinom-Screening die Hoffnungen bisher nicht (ganz) erfüllen konnte.

Bei der Diagnose der Prostataerkrankungen ergänzt man die PSA-Bestimmung durch digitale rektale Untersuchung (DRU). Wie bereits oben erwähnt, ist die DRU für die Diagnose eines PCa allein eine subjektive, schlecht reproduzierbare und wenig sensitive Methode. Ein verdächtiger Befund erhöht zwar die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms, aber in nur 22% palpatorisch auffälliger Fälle mit einem PSA-Wert zwischen 4,0–9,9 ng/ml und in 67%

mit einem PSA-Wert >10 ng/ml wird der Verdacht in der Biopsie bestätigt. Dazu kommt, dass das palpatorisch auffällige Prostata-Ca meistens schon fortgeschritten ist [4]. Es wird daher angenommen, dass für die Prostatakarzinom-Früherkennung die PSA-Verlaufsbeobachtung geeigneter sein könnte.

Auch die Bestimmung des freien ungebundenen PSA ist eine unsichere Methode, um die BPH vom Prostatakarzinom im Einzelfall zu unterscheiden, wie eine Metaanalyse zeigte [9]. Weiterhin sind zudem neuere und teurere PC-Marker erschienen. Der Nutzen im Vergleich zum PSA wurde aber noch nicht genügend geprüft.

Beim begründeten Verdacht auf Prostatakarzinom untersucht man das durch Biopsie gewonnene Gewebe. Die positive Histologie ist beweisend und ergibt den Grad der Malignität (sog. Gleason-Score). Die Biopsie ist aber nicht sehr sensitiv, vor allem in den Frühstadien, wenn das Karzinom noch klein und die Treffsicherheit der Punktion vermindert ist. Rund 80% der Biopsien bei PSA-Werten zwischen 4,5 und 10 ng/ml (ehemaliger Graubereich) fallen negativ aus. Mit der PSA-Bestimmung überwacht man solche Fälle. Es wäre vorteilhaft, die Biopsie möglichst gezielt einzusetzen [1], da sie invasiv ist und potentiell mit Nebenwirkungen wie Blutungen und Infektionen behaftet sein kann. Auch dazu kann die PSA-Verlaufsbeobachtung dienen. Die PSA-Kinetik ist zusammen mit dem biologischen Alter und Komorbiditäten eine gute Grundlage für die Entscheidung über weitere diagnostische und therapeutische Massnahmen bei PCa. Ein erfolgreiches Beispiel zur Betrachtung und Auswertung des PSA-Verlaufs beim Management eines Prostatakarzinoms wurde kürzlich publiziert [10].

Ausblick

Die Autoren postulieren, dass durch die sorgfältige Beachtung der PSA-Präanalytik und PSA-Verlaufsbeobachtung die Aussagekraft der PSA-Bestimmung in der Praxis verbessert werden kann, auch beim Screening asymptomatischer Männer. Damit könnte, neben einer möglichen Verminderung der Anzahl unnötiger Biopsien, ein Beitrag zur Versorgung von Patienten mit Prostataleiden geleistet werden. Es ist zu hoffen, dass zukünftige klinische Studien die Wirksamkeit der PSA-Verlaufsbeobachtung untersuchen und im positiven Fall die Entscheidungsgrundlagen für die invasive Abklärung und Therapie verbessern.

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Marko
Praxis für Ernährungsberatung
Heinestrasse 26
CH-9008 St. Gallen
peter.j.marko@hin.ch

Empfohlene Literatur

- Kwiatkowski M, Stieber P, Huber AR, Recker F. Gezielter Einsatz des Tumormarkers PSA. *Ther Umsch.* 2008;65(9):493–501.
- Zellweger T, Gasser T. Urologie: PSA – Fluch oder Segen? *Schweiz Med Forum.* 2003;3(51–52):1284–6.
- Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology.* 2006;67(4):762–8.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Prostataspezifisches Antigen (PSA): Bestimmung mit Besinnung / Antigène spécifique de la prostate (PSA): dosage en toute connaissance de cause

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003;289(20):2695–700.
- 2 Kwiatkowski M, Stieber P, Huber AR, Recker F. Gezielter Einsatz des Tumormarkers PSA. *Ther Umsch*. 2008;65(9):493–501.
- 3 Zellweger T, Gasser T. Urologie: PSA – malédiction ou bénédiction? *Forum Med Suisse*. 2004;4:1284–6.
- 4 Zellweger T, Gasser T. Urologie: PSA – Fluch oder Segen? *Schweiz Med Forum*. 2003;3(51–52):1284–6.
- 5 Wilt TJ, Thompson IM. Clinically localised prostate cancer. *BMJ*. 2006;25;333(7578):1102–6.
- 6 Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem*. 1999;45(10):1695–707.
- 7 Cannon GM Jr, Walsh PC, Partin AW, Pound CR. Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology*. 2003;62(Suppl 1):2–8.
- 8 Fall K, Garmo H, Andren O, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Adami HO, et al. Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(7):526–32.
- 9 Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, Benaim E. Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation methodology. *Câncer*. 2006;106(5):1047–53.
- 10 Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology*. 2006;67(4):762–8.
- 10 Barry MJ, Kaufman DS, Wu CL. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-2008. A 55-year-old man with an elevated prostate-specific antigen level and early-stage prostate cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2161–8.