

# Früherkennung von Prostatakrebs auf dem Irrweg?

„Auf dem Irrweg – Ein neuartiger Krestest galt als Meilenstein in der Früherkennung von Tumoren. Jetzt ziehen Wissenschaftler die Zuverlässigkeit des Verfahrens stark in Zweifel.“ Mit dieser Schlagzeile verunsicherte der Spiegel in

Streit um Prostatakrebsfrüherkennung aus Urin

Von Doris Uhl

seiner Ausgabe 22/2008 nicht nur Patienten, sondern ließ auch die Fachwelt aufhören. Bei dem kritisierten Krestest handelt es sich um einen Urintest zur Prostatakarzinom-Früherkennung, den sogenannten

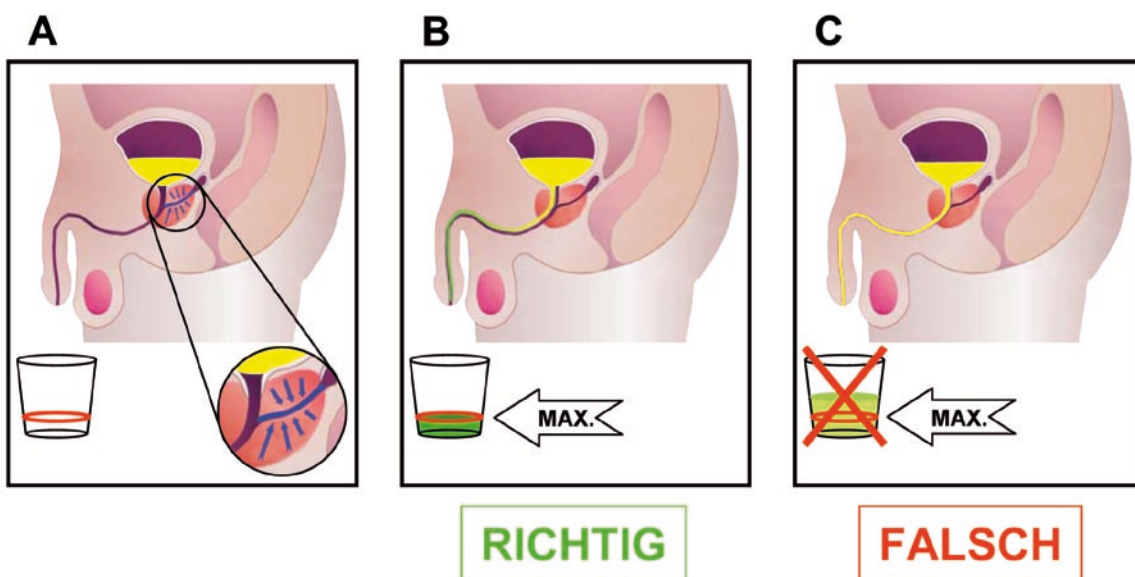
**DiaPat-PC-Test.** Er basiert auf einem neuen Verfahren, der Proteomanalyse. Anhand eines spezifischen Proteinstroms im Urin soll er unter Einbeziehung des PSA-Wertes nach Herstellerangaben in hohem Maße zuverlässig Auskunft darüber geben, ob ein Prostatakarzinom vorliegt oder nicht.

Die Kritik an diesem Verfahren schwelt schon seit längerem. Führende Urologen hatten die unzureichende Datenlage angeprangert und entsprechend aussagekräftige Studien gefordert. Dieser Forderung ist die verantwortliche Herstellerfirma Mosaiques diagnostics and therapeutics AG, Hannover nachge-

kommen und hat Anfang dieses Jahres einen Artikel publiziert, in dem über Ergebnisse zu Identifikation und Validierung von zwölf für das Prostatakarzinom wichtigen Biomarkern berichtet wird (n=86). Anhand dieser und weiterer Studien mit insgesamt 534 Patienten werden folgende Schlussfolgerungen gezogen:

- Unter Einbeziehung des PSA-Wertes und des Alters der Patienten erzielt die Proteomanalyse des Urins eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 69% (n= 264; auswertbare Proben n=213)
- Die Verwendung von Mittelstrahlurin führt aufgrund von fehlendem Prostataprotein zu falsch negativen Ergebnissen (n=184)

Publiziert wurde die Arbeit in der renommierten Zeitschrift Proteomics Clinical Applications. Im Gegensatz dazu stehen die in dem Spiegel-Artikel zitierten und in der Zeitschrift „Der Urologe“ veröffentlichten Ergebnisse einer von Prof. Dr. Axel Semjonow und sieben weiteren Kollegen durchgeführten Untersuchung von 18 Proben. Nur jedes zweite durch den Diapat-PC-Test erzielte Ergebnis soll mit den im Vorfeld schon durch Biopsien gesicherten Diagnosen übereingestimmt haben. In einer der DAZ vorliegenden Stel- ▷



**RICHTIGE PROBENGEWINNUNG UND -LAGERUNG** sind Voraussetzung für zuverlässige Testergebnisse der Proteinanalyse zur Prostatakarzinomerkenkung im Urin. Ausreichende Mengen von Prostataproteinen finden sich in der Regel im Erststrahl des zweiten Morgenurins, unter Umständen ist eine Prostatamassage erforderlich. Die Probe muss umgehend bei - 18 °C eingefroren werden.

lungnahme der Firma Mosaïques diagnostics and therapeutics AG heißt es dazu:

„Die Art und Weise, wie die Untersuchung von Herrn Semjonow publiziert wurde, entspricht nicht den wissenschaftlichen Gepflogenheiten ... Denn die Untersuchung ist weder vom Design, der Populationsgröße noch der praktischen Durchführung (Lagerung der Proben) und dem wissenschaftlichen Vorgehen als seriös zu bezeichnen. Hinzu kommt, dass der Autor nachweislich bei der Entwicklung eines alternativen Testverfahrens für ein Konkurrenzunternehmen (Epigenomics) tätig ist und die notwendige Neutralität somit stark bezweifelt werden muss.“

Im Weiteren erhebt Mosaïques schwere Vorwürfe:

- Das Einfrieren der Urinproben für den Transport soll entgegen der jedem DiaPat-Test beiliegenden Vorgaben erfolgt sein. Durch die grob mangelhafte Einfrierung besteht die Möglichkeit, die Auswertung zu manipulieren. Dies scheint nach Ansicht von Mosaïques provoziert zu sein.
- Weiterhin lassen sich nach Auskunft von Mosaïques die in der Publikation „Der Urologe“ genannten Proben nicht vollumfänglich den benannten Autoren zuordnen. Dadurch werde das Ergebnis signifikant verfälscht. Die Verfasser sollen von den 18 benannten Proben nur 13 an Mosaïques eingesandt haben, 11 davon waren auswertbar. Von den fünf mit Krebs behafteten Proben habe DiaPat vier erkannt. Aufgrund der viel zu geringen Probenzahl fehle jegliche statistische Signifikanz, eine wissenschaftlich fundierte Aussage sei auf dieser Grundlage auch bei 18 behaupteten Proben nicht möglich.

Eine statistische Signifikanz sehen auch die Autoren der Publikation im Urologen nicht. Hier heißt es wörtlich:

„Die geringe Fallzahl unserer stichprobenartigen Untersuchung erlaubt keine abschlie-

ßend statistisch signifikante Beurteilung der Aussagekraft des DiaPat-Urintests für das Vorliegen eines PCA. Das Ergebnis legt nahe, dass die tatsächliche Relevanz des DiaPat-Urintests zunächst durch firmenunabhängige Studien bewiesen werden sollte. Zum jetzigen Zeitpunkt sollten allein aufgrund eines DiaPat-Testergebnisses keine Konsequenzen für die betroffenen Männer gezogen werden.“

Diesem Fazit schließt sich auch Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefan C. Müller, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Bonn an. Professor Müller zählt zu dem Kreis der Kritiker, die schon seit Längerem vor dem kostspieligen Test (ein DiaPat-Test kostet 443 €) und den Versprechungen, ein Prostatakarzinom schon im Frühstadium mit hoher Treffsicherheit zu erkennen, warnt. Die Datenlage sei völlig unzureichend. Vor dem Hintergrund der neuen Veröffentlichung in Proteomics Clinical Applications haben wir ihn daher um eine Neubewertung der Situation gebeten. Seine Stellungnahme finden Sie auf S. 66.

Darüber hinaus haben wir mit Prof. Dr. Dr. med. habil. Hartwig W. Bauer, Facharzt für Urologie und Andrologie aus München und Mitautor der Proteomic-Clinical-Applications-Publikation über seine Einschätzung gesprochen.

#### **DAZ** Herr Professor Bauer, wie bewerten Sie generell die derzeitigen Möglichkeiten des Prostatakarzinomscreenings?

**Bauer:** Generell ist zu sagen, dass die Situation zur Früherkennung des Prostatakarzinoms anhand der dafür zur Verfügung stehenden Methoden unverändert unbefriedigend ist. Die rektale Untersuchung ist wenig aussagekräftig und mit dem Prostata-spezifischen Antigen (PSA) haben wir keinen Tumormarker in Händen. Neue radiologische Methoden befinden sich in der Entwicklung, sind aber sehr kostenintensiv.



Prof. Dr. Dr. Hartwig W. Bauer, München

Da Tumoren spezifische Proteine bilden, ist es naheliegend, nach charakteristischen Proteinstereotypen im Blut und Urin zu fahnden. Ich halte diesen Ansatz der Proteomanalyse für einen Quantensprung in der medizinischen Diagnostik. Bei der Proteomanalyse wird nicht anhand eines einzelnen Proteins, sondern durch Proteinstereotypen eine Erkrankungswahrscheinlichkeit bestimmt. Proteinstereotypen, die unterschiedliche Proteine zu unterschiedlichen Entwicklungsabläufen erfassen, ermöglichen sogar die Abbildung zeitlich unterschiedlicher biologischer Abläufe. Ich sehe in der Weiterentwicklung der Proteomanalyse die Zukunft der Krebsfrüherkennung.

#### **DAZ** Wenn man die derzeitige Diskussion betrachtet, dann scheint es ja so, dass zumindest der zurzeit mit großen Versprechungen angepriesene DiaPat-PC-Test noch nicht ausgereift ist ...

**Bauer:** Ohne Zweifel kann man heute den DiaPat-PC-Test nicht als ausgereiftes Standardverfahren bezeichnen. Hierzu bedarf es weiterer valider Studien, dazu zählt aber mit Sicherheit nicht die eingangs zitierte Arbeit von Herrn Semjonow. Welchen Stellenwert soll denn eine Untersuchung mit 18 Patienten von fünf unterschiedlichen Einsendern bei einer doch so häufig vorhandenen Erkrankung haben. Hier liegt der

Verdacht auf hohe Selektion nahe. Offenkundig falsch bewertet sind dabei nur drei Proben, nämlich die Proben, die falsch negativ sind. Das heißt Prostatakarzinom vorhanden, Test negativ. Das Problem falsch positiver Proben ist zu relativieren, da ja trotz erfolgter Biopsie nie ein Prostatakarzinom definitiv ausgeschlossen ist, solange nicht die gesamte Prostata untersucht wurde. Allein durch Selektion und Minderung der Probenanzahl kann man in der Medizin nahezu jedes gewünschte Ergebnis erzielen. Möglicherweise liegt die Erklärung für die Publikation in der Vorgeschichte der Testentwicklung, schließlich war Semjonow erster klinischer Kooperationspartner von Mosaiques, dem Hersteller des DiaPat-PC-Tests, bis sich deren Wege wegen Dissonanzen trennten. Für den DiaPat-Test ist die Probengewinnung ganz entscheidend. Es muss sichergestellt sein, dass Prostatasekret in der zu untersuchenden Probe ausreichend vorhanden ist. Dazu darf entsprechend der Standardisierung durch den Untersucher nur der Erststrahl des zweiten Morgenurins verwendet werden. Zudem muss das Probenmaterial sofort eingefroren werden.

**DAZ** **Stichwort Probengewinnung, das scheint ja nicht so einfach zu sein. Trotzdem bietet die Firma Mosaiques diesen Test auch für die Durch-**

## **führung durch den Patienten zu Hause an.**

**Bauer:** Ich halte das für problematisch und mache das nicht so. Ich lasse meine Patienten den Urin in der Praxis abgeben und achte darauf, dass die Probe sofort eingefroren wird. Urin und Kühlakku müssen mindestens 24 Stunden bei  $-18^{\circ}\text{C}$  gelagert werden. Dann benachrichtige ich den Abholservice. Die Strategie, den Test für zu Hause anzubieten, halte ich für unglücklich. Der Arzt muss entscheiden, ob für den betroffenen Patienten ein solcher Test überhaupt sinnvoll ist. Auch muss zunächst der PSA-Wert bestimmt werden, da ein PSA über 2 ng/ml Voraussetzung für die Aussagekraft des DiaPat-PC-Tests ist.

**DAZ** **Wie prüft die Herstellerfirma, ob die Proben auch in Ordnung sind?**

**Bauer:** Die Firma prüft zunächst bei jeder Probe, ob ausreichend Prostatasekret enthalten ist. Ist das nicht der Fall, bekomme ich als Arzt eine Rückmeldung und schicke erneut eine Probe ein, diesmal nach Prostatamassage.

**DAZ** **Mit dem DiaPat-PC-Test wird die Hoffnung verbunden, die Zahl unnötiger Biopsien zu verringern. Der Hersteller mutmaßt sogar, dass die Urologen diesen Test verunglimpfen, weil**

## **Neue Wege in der Früherkennung:**

### **Proteom- und Genomdiagnostik**

Die Krebs-Früherkennung lässt nach wie vor zu wünschen übrig. Neue, sensiblere und einfach zu handhabende Testverfahren sind gefragt. Große Hoffnungen werden in die Proteom- und die Genomdiagnostik gesetzt. Die Proteomdiagnostik setzt dabei auf tumorspezifische Proteinmuster, die sich im Urin oder im Blut nachweisen lassen. Zurzeit steht mit dem DiaPat-PC-Test ein solcher Test zur Diagnostik des Prostatakarzinoms zur Verfügung. Er wird im Direktversand oder über Ärzte angeboten.

Die Apotheke wurde noch nicht als Vertriebspartner entdeckt. Die Genomdiagnostik bedient sich spezifischer Genexpressionsmuster von Tumorzellen. Soeben hat das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg einen neuen in Entwicklung befindlichen Gentest zur Prostatakarzinomerkenkung vorgestellt. Eine im Vergleich zu gesunden Prostatazellen veränderte Aktivität von fünf Genen soll Aufschluss darüber geben, ob eine Prostatagewebeprobe Tumorzellen enthält oder nicht.



## **Zum Weiterlesen**

### **Schwerpunkt Prostatakarzinom**

Prävention des Prostatakarzinoms  
Früherkennung des Prostatakarzinoms  
Hormon- und Chemotherapie  
HIFU: Tumorzerstörung nach dem Brennglasprinzip

*Dtsch. Apoth. Ztg.* 2007 Nr. 46 S. 62 - 78

[www.deutsche-apotheker-zeitung.de](http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de)

**DAZ**  
**Deutsche  
ApothekerZeitung**

## **sie nicht auf die Einnahmen der wohl sehr lukrativen Biopsien verzichten wollen.**

**Bauer:** Diese Diskussion halte ich derzeit für wenig hilfreich. Eine mögliche Reduktion von Biopsien ist Zukunftsmusik. Das Ergebnis des DiaPat-PC-Tests ist derzeit ein Stein im diagnostischen Mosaik des Prostatakarzinoms. Wichtig ist es, die Möglichkeiten, die die Proteomdiagnostik bietet, für die Früherkennung des Prostatakarzinoms zu nutzen. Dazu muss die Methode weiter überprüft werden, es müssen fachgerechte Studien zur Validierung durchgeführt werden. Die auch unter meiner Mitarbeit in der Zeitschrift Proteomics Clinical Applications veröffentlichte Studie ist ein Schritt in diese Richtung. Ich sehe es als eine ärztliche Aufgabe für uns Urologen an, unseren Patienten über den Standard hinaus mit Augenmaß neue wissenschaftliche Entwicklungen zugänglich zu machen. Die bahnbrechenden Erkenntnisse der Genom- und Proteomdiagnostik müssen ihren Weg in den klinischen Alltag finden.

**DAZ** **Herr Professor Bauer, wir danken Ihnen für das Gespräch!** ◀

### **Quelle**

Theodorescu D et al.: Discovery and validation of urinary biomarkers for prostate cancer. *Proteomics Clin Appl* 2008; 2, 556-570

Semjonow A et al.: DiaPat-Prostatakarzinom-Urintest. *Der Urologe* 2008. Online-Publikation 23. Mai 2008 DOI 10.1007/s00120-008-1767-S



## „Keine Verbesserung zum jetzigen Zeitpunkt!“

Eine zuverlässige Früherkennung von Patienten mit klinisch relevanten Prostatakarzinomen ist das Ziel weltweiter Forschung. Das seit etwa 20 Jahren im Blut bestimmbare PSA gilt zur Zeit

noch immer als einer der besten Tumormarker, obwohl bekannt ist, dass der einzelne Wert an sich wenig diagnostische Treffsicherheit besitzt.

Kein verantwortungsbewusster Urologe wird wegen eines einmalig als zu hoch gemessenen PSA-

Wertes eine Prostatabiopsie durchführen. Man weiß aber auch, dass etwa 20% der Karzino-  
me bei PSA-normalen Patienten vorkommen können. Um bei Verdacht auf Prostatakarzinom eine Biopsie zu rechtfertigen, bedarf es vieler Parameter und Untersuchungsbefunde (familiäre Vorgeschichte, Alter des Patienten, transrektaler Tastbefund, rektaler Ultraschallbefund, Verlauf des PSA-Wertes mit der Zeit, Relation zwischen PSA-Wert und Größe der Prostata, etc.). Die Firma DiaPat bietet einen nicht invasiven Urintest an und legte sich bei einem meiner Patienten schriftlich fest:

„der Testbefund bzgl. eines Prostatakarzinoms ist positiv ... über den Charakter und die Prognose des Tumors lassen sich keine Aussagen treffen“ – obwohl dieser Patient nach bereits mehrfacher Biopsie nachweislich kein Prostatakarzinom hatte! Auch in der nach diesem Test erneut nötigen Biopsie wurde kein Karzinom gefunden. Unter anderem war dies der Anlass für die Pressemitteilung des Urologischen Netzwerks Bonn (UNB) vom 9. Juli 2007, in der wir vor kostspieligen Urintests gewarnt haben.

Zwischenzeitlich hat DiaPat seine Befundmitteilungen in „Wahrscheinlichkeiten“ umgerechnet, die, mehrfach modifiziert, nach einer jetzt im Urologen publizierten Studie immer noch wenig Treffsicherheit erkennen lassen. Nach Firmenangaben ergibt die-

ser Test „in 9 von 10 Fällen die richtige Analyse“. Eine kürzlich publizierte, geblindete, prospektive Multicenterstudie mit 213 verwertbaren Proben zeigte, dass gesunde Männer durch den Test in nur 51% als solche richtig erkannt wurden (Sensitivität). Unter Mitverwendung von Alter, PSA-Wert und freiem PSA stieg dieser Prozentsatz auf 69%. Träger eines Prostatakarzinoms erkannte der Test alleine in 89% (Sensitivität), unter Verwendung der zusätzlich oben erwähnten Parameter in 91%.

### Beachtenswerte Ergebnisse, aber ...

Dies sind beachtenswerte Ergebnisse, die meiner Meinung nach aber nicht dazu führen werden, die Prostatabiopsierate zu senken, wie die Firma verspricht, sondern die Biopsierate würde durch die angeblich verbesserte Früherkennung sogar noch gesteigert. Autopsie-Daten zeigen, dass etwa 30% der Männer über 60 Jahren ein Prostatakarzinom haben (latentes Karzinom), nur etwa 10% in ihrem weiteren Leben daran wirklich erkranken und nur jeder 3. letztendlich daran stirbt. Eine Behandlung ohne Nachweis des Krebses mittels Biopsie wird niemand machen. Was uns aber wirklich fehlt sind Indikatoren, ob der betroffene Patient ohne Behandlung an diesem Krebs sterben wird („Raubtierkrebs“ nach Prof. Hackethal), oder ob er ohne Behandlung mit diesem Krebs aus anderer Ursache heraus stirbt („Haustierkrebs“ nach Prof. Hackethal). Unabhängig von den von mir gemachten Erfahrungen schrieb Semjonow schon im September 2007 in der Fachzeitschrift „Der Urologe“ in einem Leserbrief: „Erheblich voneinander abweichende Beurteilungen zur Aussagekraft des DiaPat-Tests und seiner Vermarktung für die Routinediagnostik führten im Herbst 2006 zu einer Beendigung der Kooperation zwischen der Klinik für Urologie (Universität Müns-

ter) und der Firma DiaPat.“ DiaPat kritisiert die jetzt im Urologen publizierte Studie u. a. wegen zu geringer Fallzahlen. Dies ist ein durchaus gerechtfertigter Vorwurf. Wenn aber von 18 Untersuchten 3 Patienten mit signifikanten Prostatakarzinomen nicht erkannt wurden, muss dieses „falsch negative“ Ergebnis von den Betroffenen aus meiner Sicht als katastrophal empfunden werden, denn sie hätten sich wahrscheinlich aufgrund des negativen DiaPat-Tests sicher gefühlt und nicht wie vom Urologen empfohlen biopsieren lassen. DiaPat bemängelt weiterhin die falsche Lagerung einiger Urinproben. Sollte die Lagerung aber wirklich das Testergebnis maßgeblich beeinflussen, muss man sich meines Erachtens fragen, ob die in unserer ursprünglichen Pressemitteilung geäußerten Bedenken bezüglich der Stabilität der Proben nicht doch mehr als gerechtfertigt sind. Die Studie im Urologen 2008 schließt mit dem Fazit:

„Die geringe Fallzahl unserer stichprobenartigen Untersuchung erlaubt keine abschließend statistisch signifikante Beurteilung der Aussagekraft des DiaPat-Urintests für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Das Ergebnis legt nahe, dass die tatsächliche Relevanz des DiaPat-Urintests zunächst durch firmenunabhängige Studien bewiesen werden sollte. Zum jetzigen Zeitpunkt sollten allein aufgrund eines DiaPat-Testergebnisses keine Konsequenzen für die betroffenen Männer gezogen werden.“ Diese Schlussfolgerung, dass der DiaPat-Test zum jetzigen Zeitpunkt keine Verbesserung darstellt (aber teuer bezahlt werden muss!) und aufgrund des Testergebnisses für betroffene Männer keine Konsequenzen gezogen werden sollten, halte ich trotz der neueren Daten für richtig!

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan C. Müller  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn

