

PSA-Screening

Möglicher Nutzen und Schaden

Die Debatten um Nutzen und Risiken von Früherkennungsmaßnahmen basieren häufig auf intransparenter Kommunikation und mangelndem Verständnis der medizinischen Evidenz. Eine Einordnung am Beispiel des PSA-Screenings.



Foto: Markus Mann/istockphoto.com

Es gibt momentan eine hitzige Debatte zur Effektivität von PSA-Screening in den USA und Europa. Die große europäische randomisiert-kontrollierte ERSPC-Studie (1) fand eine Reduktion der prostatakrebspezifischen Sterblichkeit. Die amerikanische PLCO-Studie (2), die keine solche Reduktion fand und aufgrund der höheren Teilnehmerzahl stärker ins Gewicht fiel, wurde vor Kurzem aufgrund methodologischer Mängel diskreditiert. Es gibt vermehrt Vorwürfe,

dass das Leben von Patienten gefährdet und das Vertrauen in Ärzte untergraben wird.

Die Aufregung über das PSA-Screening ist jedoch ein Symptom einer wesentlich weiter verbreiteten „Krankheit“: dass wissenschaftliche Evidenz nicht transparent kommuniziert wird. Die Prinzipien transparenter medizinischer Risikokommunikation sind seit Längerem bekannt (3, 4). Diese sind:

- die Prävalenz der Erkrankung zu nennen,
- die Evidenz sowohl zum Nutzen als auch zum Schaden von Screening oder anderen Interventionen zu nennen,
- die Evidenz in absoluten anstatt relativen Risiken darzustellen,
- die Referenzklasse zu nennen,
- nicht nur die krankheitsspezifische Mortalität, sondern auch die Gesamtmortalität zu berichten und
- Statistiken wie Überlebensraten oder „stage shift“ im Kontext

von Screening zu vermeiden, da diese zu systematischen Verzerrungen wie Überdiagnose- und Vorlaufzeit-(Lead-time-)Bias führen.

Der Nutzen des PSA-Screenings beruht auf der Annahme, dass ein frühzeitig (und nicht erst durch Symptome) entdeckter Prostatakrebs erfolgreicher behandelt werden kann: Es können weniger aggressive Therapieformen mit geringeren Nebenwirkungen zum Einsatz kommen, und weniger Patienten sterben.

Potenzielle Schäden von (PSA)-Screenings

Der Schaden von PSA-Screenings resultiert aus 2 Quellen:

1. Kein diagnostisches Testverfahren ist absolut fehlerfrei: Falsch-positive (sowie falsch-negative) Ergebnisse sind unausweichlich. Ein gewisser Anteil von Patienten mit falsch-positiven Ergebnissen wird unnötigen Biopsien und Ängsten unterworfen.

2. Die Mehrzahl der Prostata-tumoren sind entweder nicht oder langsam wachsend und daher klinisch irrelevant, da die betroffenen Männer im Laufe ihres Lebens nie

Symptome entwickelt hätten. Weder PSA-Screening noch eine darauf folgende Biopsie können jedoch mit Sicherheit zwischen nicht oder nur sehr langsam wachsendem und aggressivem Prostatakrebs differenzieren. Die Entdeckung und Behandlung solcher klinisch irrelevanter Tumoren („Übertherapie“ oder „Überbehandlung“) kann zu unnötigen Schäden wie Inkontinenz oder Impotenz führen.

Zur Verteidigung von (PSA-)Screenings wird oft angeführt, dass Überbehandlung an sich keine Folge von Überdiagnose sei. Selbstverständlich ist die Blutabnahme oder Blutanalyse, wenn auch für einige Patienten unangenehm, kaum schädlich. Dasselbe gilt jedoch auch für den Nutzen von PSA-Tests: Die Blutabnahme oder Blutanalyse an sich hilft keinem, nur die darauf folgende Behandlung hat eine Wirkung. Früherkennung ist nicht Vorsorge, auch wenn Screening oft so dargestellt wird.

Für Untersuchungen, die nicht nur mit potenziellem Nutzen, son-

dern auch mit potenziellem Schaden einhergehen, müssen Patienten sowohl über die krankheitsspezifische Sterblichkeit als auch die Gesamtsterblichkeit und über weitere mögliche Schäden informiert werden. Wenn man ausschließlich zur krankheitsspezifischen Sterblichkeit berichtet, werden die Patienten, die an der Behandlung inklusive Überdiagnose (z. B. chirurgische Komplikationen oder Nebenwirkungen der Strahlen- bzw. Chemotherapie) sterben, außer Acht gelassen.

Fälle, bei denen ein Patient an Komplikationen stirbt oder die todesverursachende Krebsform fehlerhaft klassifiziert wird, werden nämlich nicht in die Statistik für prostatakrebspezifische Mortalität aufgenommen. Patienten haben jedoch ein Recht darauf, das Sterberisiko aufgrund behandlungsbedingter Ursachen und nicht nur aufgrund von Prostatakrebs zu erfahren. Denn welchen Wert hat eine Untersuchung oder Behandlung, wenn dadurch lediglich die Todes-

ursache wechselt? Nichtsdestoweniger neigen die meisten Patientenbroschüren und Screeningprogramme dazu, Informationen zur Gesamtsterblichkeit zu verschweigen (5). Das Verschweigen einer der relevantesten Patienteninformationen macht informierte, partizipative Entscheidungsfindung unmöglich und birgt das Risiko, Patientenvertrauen nachhaltig zu beschädigen.

Patient hat die Wahl zwischen „Pest und Cholera“

Wenden wir uns nun der Evidenz für die Effektivität des PSA-Screenings zu. Bezüglich der Gesamtsterblichkeit mag es Patienten (und einige Ärzte) womöglich überraschen, dass es hierüber eigentlich keinen Disput gibt. Sowohl die PLCO- also auch die ERSPC-Studie fanden keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtsterblichkeit. Bestehende Studien können wie folgt zusammengefasst werden: In einem Zeitrahmen von 11 Jahren starben 210 von je 1 000 Männern in der Screeninggruppe und 210 von je 1 000 Männern in der Nichtscreeninggruppe. Im besten Fall kann also der Patient sozusagen zwischen „Pest und Cholera“ wählen.

Worin die Studien sich unterscheiden, ist die Reduktion krebspezifischer Mortalität. Allein darum dreht es sich in der Debatte über Bias in der PLCO-Studie und den Aufstieg der ERSPC-Studie als einzige randomisiert-kontrollierte Studie zu PSA-Screening von hoher Qualität: Im Gegensatz zur PLCO-Studie wurde in der ERSPC-Studie eine Reduktion der krebspezifischen Mortalität ermittelt.

Bei 11-jährigem Follow-up fand die ERSPC-Studie, dass 4 von 1 000 Männern in der Nichtscreeninggruppe und knapp unter 3 von 1 000 Männern in der Screeninggruppe starben. Die absolute prostatakrebspezifische Sterblichkeitsreduktion war 1,28 pro 1 000 gescreenten Männern.

Die Debatte dreht sich also um die Frage, ob 0 von 1 000 Männern oder 1 von 1 000 Männern weniger an Prostatakrebs sterben. Wie kann diese Differenz eine so heftige De-

Prostatakrebs-Früherkennung durch PSA-Test und Tastuntersuchung der Prostata

○○○ HARDING-ZENTRUM FÜR
○○○ RISIKOKOMPETENZ

Zahlen für Männer ab 50 Jahren, die etwa 11 Jahre an der Prostatakrebs-Früherkennung teilgenommen oder nicht teilgenommen haben.

	1.000 Männer ohne Früherkennung	1.000 Männer mit Früherkennung
Nutzen		
Wie viele Männer starben an Prostatakrebs?	7	kein Unterschied
Wie viele Männer starben insgesamt?	210	kein Unterschied
Schaden		
Wie viele Männer ohne Prostatakrebs erhielten fälschlicherweise ein positives Ergebnis und hatten eine Gewebeentnahme (Biopsie)?	-	160
Bei wie vielen Männern wurde nicht fortschreitender Prostatakrebs unnötig diagnostiziert und behandelt*?	-	20

*Z.B. operative Entfernung der Prostata (Prostatektomie) oder Strahlentherapie, die zu Inkontinenz oder Impotenz führen können.

Kurz zusammengefasst: Die Früherkennung hat keinen Einfluss auf die Anzahl an Toten durch Prostatakrebs oder andere Ursachen. Von allen Männern, die an der Früherkennung teilnahmen, wurden einige mit nicht fortschreitendem Krebs überdiagnostiziert und unnötig behandelt.

Quelle: Ilic et al. Cochrane Database Syst Rev 2013(1):CD004876.
Letztes Update: November 2017

www.harding-center.mpg.de/de/faktenboxen

Abbildung: Faktenbox für PSA-Screening. Faktenboxen verwenden die Parameter des sogenannten PICO-Modells: Sie spezifizieren die Population (Patientengruppe), Intervention (diagnostisches/therapeutisches Verfahren), Control (Vergleichsintervention) und Outcome (Ergebnis) und erlauben einen tabellarischen Überblick. Relative Risiken, 5-Jahres-Überlebensraten sowie andere missverständliche Statistiken sind nicht zugelassen. Faktenboxen verbessern das Verständnis von Patienten zu Nutzen und Schaden von Therapien (12). Ziel ist nicht, Patienten zu steuern, sondern ihre individuelle Beurteilung der medizinischen Evidenz zu dem für sie relevanten Nutzen und Schaden zu fördern. Die Faktenbox berücksichtigt alle verfügbaren Studien, nicht nur die PLCO- und ERSPC-Studie, über die derzeit debattiert wird. Daher sind die Zahlen leicht abweichend.

batte auslösen? Ein Teil der Antwort liegt in der hartnäckigen Darstellung von Nutzen als relative Risikoreduktion, ohne die absolute Reduktion zu nennen, wie auch in dieser Zeitschrift geschehen (6). Im relativen Format wird aus einer Verringerung von 4 auf 3 von 1 000 eine Verringerung von 25 %, was weitaus beeindruckender klingt.

Relative Risiken steigern zusätzlich die wahrgenommenen Unterschiede zwischen Studienergebnissen, was Meinungsverschiedenheiten weiter verstärkt. Eine Verringerung von 4 auf 2 von 1 000 ist bereits eine relative Reduktion von 50 % und damit höher als selbst die optimistischsten Schätzungen einer Reanalyse der ERSPC- und PLCO-Daten (7). Zudem kann man absolute Risiken nicht auf Basis von relativen Risiken berechnen. Umgekehrt lassen sich relative Risiken jedoch aus absoluten Risiken errechnen. Unabhängig von der Effektstärke sollten deshalb ausschließlich absolute, nicht relative Risiken kommuniziert werden.

Lediglich krebspezifische Sterblichkeitsverringerung

Die ERSPC-Studie sowie die neuere Reanalyse der PLCO-Daten fanden also eine krebspezifische Sterblichkeitsverringerung. Diese übersetzt sich jedoch nicht in weniger Sterbefälle insgesamt. Hauptgrund hierfür sind vermutlich screeningbedingte Schäden durch Übertherapie.

Obwohl ein falsch-positives Testergebnis beängstigend und eine Biopsie sehr unangenehm sein können, führen diese dem Patienten selten schweren Schaden zu. Dennoch sind falsch-positive Ergebnisse häufig. Von 1 000 Männern, die am PSA-Screening teilnahmen, erhielten etwa 160 ein falsch-positives Ergebnis und unterzogen sich einer Biopsie. Zwischen 2 und 6 dieser 160 Männer erlitten aufgrund der Biopsie eine Prostatentzündung (8). Des Weiteren können auch Biopsien nicht sicher zwischen schnell wachsenden, aggressiven Tumoren und niedrig gestuften, lokalen, nichtaggressiven Tumoren, die weder das Leben noch

das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigen, unterscheiden.

Etwa 20 von 1 000 Männern, die am Screening teilnahmen, wurden aufgrund solcher nicht bedrohlicher Tumoren unnötig behandelt, wurden operiert oder erhielten eine Strahlen- oder Chemotherapie. Neben dem signifikanten Stress, den solche Behandlungen auslösen, leiden etwa 8–10 dieser 20 Männer in der Folge an Impotenz oder Inkontinenz (9, 10).

Eine „Faktenbox“ kann die Kommunikation unterstützen

Wird ein nicht bedrohlicher Krebs behandelt, ist es natürlich viel wahrscheinlicher, dass die Therapie erfolgreich ist. Erweitertes PSA-Screening verstärkt daher die wahrgenommene Einschätzung der Effektivität von Prostatakrebsbehandlungen. Seitdem einige Regulierungs- und Gesundheitsbehörden keine Empfehlung mehr für PSA-Screenings aussprechen (U.S. Preventive Services Task Force) oder von PSA-Screenings gar abraten (Swiss Medical Board) und weniger Männer das Screening wahrnehmen, beobachten Kliniker einen „stage shift“. Das heißt: Maligne Prostatatumoren werden zunehmend erst in späten Stadien entdeckt und sind dadurch schwieriger zu behandeln (11).

Dies wird als Beweis dafür genommen, dass Screening eine positive Wirkung auf den Behandlungserfolg hat. Ein solcher Effekt ist jedoch zu erwarten, wenn nur noch die aggressiven Tumoren und keine nicht progressiven, nicht bedrohlichen Tumoren auf dem OP-Tisch landen – eine positive Verringerung des Überdiagnosebias.

Ärzte sollten die Evidenz pro und kontra Screening so transparent wie möglich kommunizieren. Allein dies ermöglicht die gemeinsame Entscheidung, ob eine Behandlung beziehungsweise Teilnahme an einem Screening sinnvoll ist oder nicht. Hierbei kann eine „Faktenbox“ die effiziente Arzt-Patienten-Kommunikation unterstützen (12). Faktenboxen übersetzen die beste verfügbare, oft komplexe medizinische Evidenz (im Idealfall

systematische Reviews) in verständliche Sprache und informieren Patienten sowie Fachkräfte im Gesundheitswesen über den Nutzen und Schaden von Screenings und anderen Untersuchungen und Eingriffen.

Die Faktenbox (Abbildung) basiert auf dem Cochrane Systematic Review zur Früherkennung von Prostatakrebs aus 2013 (13). Da die Zahlen auf einem systematischen Review aller verfügbaren Studien beruhen, weichen sie etwas von den Zahlen der PLCO- und ERSPC-Studien ab. Eine auf einem Cochrane-Review basierende Faktenbox nimmt die beste medizinische Evidenz und integriert sie in verkürzter Form in eine einfache Tabelle.

Epidemiologische Ergebnisse und klinische Entscheidungen

Es ist wichtig hervorzuheben, dass es klare Unterschiede zwischen bevölkerungsweitern Screening und einer spezifischen klinischen Situation gibt. Beim bevölkerungsweiten Screening beobachtet man die Auswirkung der Verwendung eines einzelnen Filters über viele Menschen hinweg. Bei einer klinischen Interaktion dagegen werden mehrere Filter auf eine Einzelperson angewandt, um eine individuelle Diagnose zu erstellen oder die geeignetste Behandlungsform zu wählen.

Zur Risikoeinschätzung können PSA-Tests ein klinisch wertvolles Instrument sein. Der klinische Wert hängt jedoch vom individuellen Risikoprofil des Patienten einschließlich der Ergebnisse anderer vorgeschalteter Diagnostika ab. Differenziertere Diskussionen zur Verwendung von PSA-Tests fokussieren daher auf für bestimmte Gruppen zugeschnittene Screeningprogramme, für die, im Gegensatz zu groß angelegten Screeningprogrammen, der Nutzen den Schaden überwiegen kann (14); aber auch diese Autoren klammern die Gesamtsterblichkeit aus und befassen sich stattdessen mit „qualitätsadjustierten Lebensjahren“ (QALYs).

Der PSA-Test wurde ursprünglich für das Follow-up nach Prostatakrebsbehandlungen zugelassen. In Bezug auf bevölkerungswertes

Screening generell gibt es derzeit keinerlei Evidenz dafür, dass irgendein Krebscreening die Gesamtsterblichkeit senkt (15). Der PSA-Test im Speziellen leidet an 4 grundlegenden Limitierungen, die seit der Entdeckung des PSA 1970 unverändert bleiben (16):

1. PSA ist nicht krebspezifisch, nur prostataspezifisch.
2. Prostatakrebs ist eine altersbedingte Erkrankung.
3. Der Test kann einen nicht progressiven Krebs nicht von einer aggressiven Form unterscheiden.
4. Es gibt keinen für Prostatakrebs diagnostischen PSA-Wert (17).

Zu oft in der Debatte über die PLCO- und die ERSPC-Studien geht es nicht um screeningbedingte Schäden: Unnötige Biopsien, Inkontinenz sowie Impotenz sind häufige Konsequenzen für Männer (*Abbildung*). Zugleich geht es nicht um die Verringerung der Gesamtsterblichkeit; in keiner der Studien gibt es Evidenz, dass Leben gerettet werden.

Die Debatte dreht sich ausschließlich um die krebspezifische Mortalität: ob dies 0 oder 1 weniger prostatakrebspezifische Todesfälle aus 1 000 gescreenten Männern sind. Das ist der Kern der Diskussion.

Dr. rer. nat. Niklas Keller

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Berlin,

Dr. phil. Mirjam A. Jenny

Prof. Dr. phil. Gerd Gigerenzer

Harding Zentrum für Risikokompetenz, Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin

Prof. Dr. med. Richard J. Ablin

Department of Pathology, University of Arizona College of Medicine, Arizona Cancer Center and BIO5 Institute

Interessenkonflikt: Dr. Keller gibt persönliche Beziehungen zur Firma Simply Rational GmbH (eine Ausgründung aus dem Max-Planck-Institut für Bildungsforschung) an, von der er Berater- und Vortragshonorare erhielt; von der Firma Biogen wurden ihm Kongressgebühren erstattet. Dr. Jenny erklärt, dass kein Interessenkonflikt vorliegt. Prof. Gigerenzer gehört zum Team der Firma Simply Rational GmbH und erklärt, dass kein Interessenkonflikt vorliegt. Prof. Ablin (Entdecker des PSA-Tests) erklärt, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Dieser Beitrag unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit1318
oder über QR-Code.



PSA-Test

Diagnose ohne Effekt

Mit einem einmaligen PSA-Screening werden zwar mehr Prostatakarzinome entdeckt, das hat aber keinen Einfluss auf das Sterberisiko der Patienten.

Ein einmaliger PSA-Test hat in der weltweit größten Studie zur Früherkennung des Prostatakarzinoms zwar die Zahl der Krebsdiagnosen erhöht, nach den jetzt im amerikanischen Ärzteblatt *JAMA* (1) vorgestellten Ergebnissen die Sterblichkeit der Patienten in den ersten 10 Jahren jedoch nicht gesenkt.

Der Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP) hat in einer zufällig ausgewählten Gruppe von Arztpraxen in England und Wales 189 386 Männern im Alter von 50–69 Jahren einen einmaligen PSA-Test angeboten, der ein von Krebszellen, aber häufig auch von gesunden Zellen ins Blut freigesetztes prostataspezifisches Antigen (PSA) nachweist. Die Vergleichsgruppe bildeten 219 439 Männer aus Hausarztpraxen.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10 Jahren sind 549 Männer der PSA-Gruppe an Prostatakrebs gestorben. Dies ergibt eine krankheitsspezifische Sterberate von 0,30/1000 Personenjahre. In der Kontrollgruppe starben 647 Männer an Prostatakarzinom. Die krankheitsspezifische Sterberate betrug hier 0,31/1000 Personenjahre, ein nahezu identischer Wert, der die Berechnung der Rate Ratio (0,96; 95%-KI 0,85–1,08) eigentlich überflüssig gemacht hätte.

Wie die Wissenschaftler der Universität Bristol berichten, wurde in der PSA-Gruppe in den ersten 10 Jahren bei 8 054 Teilnehmern (4,3 %) ein Prostatakarzinom diagnostiziert, das bei 3 263 Teilnehmern (1,7 %) einen Gleason-Score von 6 oder weniger hatte, was bei einer frühzeitigen Operation gute Heilungschancen verheißt. In der Kontrollgruppe waren es 7 853 Männer (3,6 %), darunter 2 440 Malignome (1,1 %) mit einem

günstigen Gleason-Score von 6 oder weniger.

Obwohl die Autoren raten, weitere Langzeitergebnisse abzuwarten, dürfte damit die Einführung eines PSA-Screenings im National Health Service gescheitert sein. Die Ergebnisse der CAP-Studie dürften indes niemanden überraschen, da bereits die US-amerikanische PLCO-Studie (n = 77 000) und die europäische ERSPC-Studie (n = 162 000) den Nutzen des PSA-Screenings nicht belegen konnten. Hierbei hatten die Teilnehmer an mehreren Tests teilgenommen.

Andererseits ist die CAP-Studie nicht ohne Schwächen. Es beginnt damit, dass nur ein Drittel der Teilnehmer, denen in der PSA-Gruppe ein Test angeboten wurde, diesen auch durchführen ließen. Hinzu kommt, dass von den Teilnehmern mit einem positiven PSA-Testergebnis nicht alle operiert wurden. Die Teilnehmer wurden im Rahmen der ProtecT-Studie vielmehr zu je einem Drittel einer radikalen Prostatektomie, einer Radiotherapie und einer aktiven Surveillance zugeordnet.

Damit dürfte nur eine Minderheit der CAP-Teilnehmer mit positivem PSA-Test eine sofortige Behandlung mit kurativer Absicht erhalten haben. Ein weiterer Faktor, der die Ergebnisse verwässert haben könnte, ist ein Anteil von 10–15 % der Teilnehmer aus der Kontrollgruppe, die entgegen der Randomisierung im weiteren Verlauf (oder mehrere) PSA-Test(s) haben durchführen lassen.

Rüdiger Meyer

Literatur

1. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al.: Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319 (9): 883–95.

Zusatzmaterial Heft 13/2018, zu:

PSA-Screening

Möglicher Nutzen und Schaden

Die Debatten um Nutzen und Risiken von Früherkennungsmaßnahmen basieren häufig auf intransparenter Kommunikation und mangelndem Verständnis der medizinischen Evidenz. Eine Einordnung am Beispiel des PSA-Screenings.

Literatur

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384 (9959): 2027–35.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb R 3rd, PLCO Project Team, et al.: Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (2): 125–32.
3. Gigerenzer G, Gaismaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S: Helping doctors and patients make sense of health statistics. *Psychol Sci Public Interest* 2007; 8 (2): 53–96.
4. Gigerenzer G, Gray JAM: Better doctors, better patients, better decisions. Cambridge, Mass.: The MIT Press 2011.
5. Wegwarth O, Gigerenzer G: Risikokommunikation: Nutzen und Risiken richtig verstehen. *Dtsch Arztebl* 2011; 108 (11): A-568/B-461/C-461.
6. Lenzen-Schulte M: Prostatakrebs: Die Kritik am PSA wird immer leiser. *Dtsch Arztebl* 2017; 114 (39): A-1757/B-1493/C-1463.
7. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al.: Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med* 2017; 167 (7): 449–55. doi: 10.7326/M16–2586.
8. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ: Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012; 61: 1110–4.
9. Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, et al.: The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 545–53.
10. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al.: Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 436–45.
11. Hu JC, Nguyen P, Mao J, et al.: Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3 (5): 705–7.
12. McDowell M, Rebitschek FG, Gigerenzer G, Wegwarth O: A simple tool for communicating the benefits and harms of health interventions: a guide for creating a fact box. *MDM Policy Pract* 2016; 1 (1): 1–10.
13. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P: Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31 (1): CD004720.
14. Heijnsdijk EAM, Bangma CH, Borrás JM, et al.: Summary statement on screening for prostate cancer in Europe. *Int J Cancer* 2018; 142 (4): 741–6. doi: 10.1002/ijc.31102. Epub 2017 Oct 25.
15. Prasad V, Lenzer J, Newman DH: Why cancer-screening tests have never been shown to „save lives“ – and what we can do about it. *BMJ* 2016; 352: h6080.
16. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fert* 1970; 22: 573–4.
17. Ablin, RJ: The United States Preventive Services Task Force recommendation against prostate-specific antigen screening-point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 391–4.