

F. Oberpenning¹ · R. von Knobloch² · W. Sprute³ · S. Roth⁴ · M. Rathert⁴ · S. Bierer⁵ · J. Gerß⁶ · A. Semjonow⁵

¹ Klinik für Urologie und Kinderurologie, St. Agnes-Hospital, Bocholt

² Klinik für Urologie und Prostatazentrum am Franziskus-Hospital, Bielefeld

³ Facharzt für Urologie, Hamm

⁴ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Helios-Klinikum, Wuppertal

⁵ Klinik und Poliklinik für Urologie, Prostatazentrum am Universitätsklinikum, Münster

⁶ Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität und des Universitätsklinikums, Münster

DiaPat-Prostatakarzinom-Urintest

Vorhersagekraft für das Ergebnis transrektalsonographisch gesteuerter Prostatabiopsien

Von der Fa. DiaPat GmbH (Hannover) wird ein Urintest für die Erkennung von Prostatakarzinomen (PCA) angeboten. Die Kosten von 443 € werden dem Patienten direkt durch DiaPat in Rechnung gestellt (<http://www.diapat.com>).

Der Test basiert auf der Bestimmung von Polypeptiden im Urin, die „mittels Kapillarelektrophorese im Hochspannungsfeld getrennt, online ionisiert und im Time-of-flight-Massenspektrometer analysiert“ werden. „Die Rohdaten werden mittels spezieller Software ausgewertet und normiert. Im nächsten Schritt werden sie mit einer Datenbank abgeglichen und die jeweils krankheitstypischen Polypeptidmuster abgefragt, um einen Diagnosevorschlag auf Basis der detektierten Polypeptide zu erhalten“ [8].

Nach Firmenangaben ergibt dieser Test „in 9 von 10 Fällen die richtige Analyse“, an gleicher Stelle wird hingegen eine „Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von ca. 60%“ angegeben (<http://www.diapat.com>). Es bestehen unterschiedliche Einschätzungen zu der Aussagekraft des Tests [4, 5, 6, 8] und seit Markteinführung des Tests häufen sich Anfragen durch Ärzte und betroffene Männer zu der Verlässlichkeit der Testergebnisse. Diese Situation veranlasste die Deutsche Gesellschaft für Urologie eine stichproben-

artige Untersuchung zur Validierung der Firmenangaben zu initiieren.

Patienten und Methode

Probanden

Von September bis November 2007 wurde in vier urologischen Kliniken und zwei urologischen Praxen Männern das Angebot gemacht, vor einer geplanten sonographisch gesteuerten Mehrfachbiopsie der Prostata einen DiaPat-Urintest durchführen zu lassen. Die Männer wurden darüber aufgeklärt, dass es sich um die Überprüfung eines neu auf dem Markt befindlichen Urintests handelt und aus seinem Ergebnis keine Konsequenzen für Diagnostik oder Therapie gezogen werden würden.

Die Teilnehmer erfüllten die folgenden Einschlusskriterien:

- bestehende Indikation zu einer Prostatabiopsie bei auffälligem rektalem Tastbefund und/oder auffälligem PSA-Wert,
- Gesamt-PSA zwischen 2 und 20 ng/ml (verschiedene PSA-Testverfahren),
- letzte Miktion >2 h vor Studienteilnahme,
- keine vorausgegangenen Operationen an der Prostata,

- keine vorausgegangene Medikation mit Finasterid oder Dutasterid,
- Fähigkeit zu Ejakulationen,
- Bereitschaft eine Urinprobe abzugeben,
- Bereitschaft die 3-seitige Honorarvereinbarung und den 6-seitigen Vertrag mit der Fa. DiaPat zu unterschreiben.

18 Männer erfüllten die oben genannten Einschlusskriterien und nahmen mit schriftlichem Einverständnis an der Studie teil. Bei einem weiteren Patienten, dessen PSA-Vorbefund bei 20,0 ng/ml lag, ergab die PSA-Kontrollmessung unmittelbar vor der Prostatabiopsie einen Wert von 27,8 ng/ml. Da der Urintest nach Angaben der Fa. DiaPat nur für den PSA-Bereich zwischen 2 und 20 ng/ml geeignet ist, wurde der Patient aus der Bewertung ausgeschlossen.

Probenbehandlung

Die Probenasservierung, Lagerung und der Probentransport erfolgte mit den durch DiaPat gestellten Materialien und nach den Vorgaben der Firma (<http://www.diapat.com>). Der Proband füllte den Probenbecher bis zur Markierung mit Erststrahlurin (ca. 10–20 ml), der Urin wurde umgehend in das >12 h bei –15 bis

Tab. 1 Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten im Vergleich zu Ergebnissen des DiaPat-Urintests und Biopsieergebnissen

Patienten-identifikation chronologisch	Alter [Jahre]	T-PSA [ng/ml]	Tastbefund	Biopsiezylinder in Vorbiopsien	Biopsiezylinder aktuell (n)	Gleason-Score in Biopsie	pT-pN-Stadium nach radikaler Prostatektomie [7]	DiaPat-Probenqualität	DiaPat-Wahrscheinlichkeit Diapat-Biopsie-Interpretation [%]	PCA-Wahrscheinlichkeit Diapat-Biopsie-ergebnis
1	57	6,5	Normal	6	6	Benigne		3,71	9	Niedrig
2	79	4,2	Suspekt	11	14	Benigne		2,75	61	Hoch
3	65	4,5	Normal	0	6	Benigne		0,90	35	Borderline
4	68	6,0	Normal	0	10	Benigne		1,67	39	Borderline
5	56	7,1	Normal	kA	12 + TURP	Benigne		2,00	71	Hoch
6	54	10,8	Suspekt	0	12 + TURP	Benigne		KA	Nb	FP
7	69	8,9	Normal	0	14	PCA	3+4=7	pT2c, pN0	1,14	30
8	56	2,4	Suspekt	0	10	PCA	3+3=6		4,36	66
9	63	5,6	Normal	0	10	Benigne			1,19	59
10	65	10,1	Normal	0	8	PCA	4+5=9		1,78	80
11	66	9,5	Normal	0	10	PCA	4+3=7	pT3b, pN1	0,69	61
12	66	10,6	Normal	6	12	Benigne			1,11	55
13	57	5,1	Normal	0	12	PCA	3+3=6	pT3a, pN0	2,53	64
14	71	10,1	Normal	6	12	PCA	3+3=6		1,88	69
15	68	6,8	Normal	6+6	12 + TURP	Benigne			-0,75	Nb
16	60	6,8	Normal	0	12	Benigne			4,70	52
17	66	2,1	Suspekt	8	10	PCA	3+4=7	pT2c, pN0	1,24	27
18	55	4,4	Suspekt	10	8	PCA	3+4=7	pT4, pN0	3,80	28
Mittelwert	63	6,7			10,6				2,22	50
Median	65	6,6			12				1,83	57
Minimum	54	2,1			6				0,69	9
Maximum	79	10,8			14				4,70	80

TURP transurethrale Resektion von Prostatagewebe, PCA Prostatakarzinom, Benigne histopathologisch kein Anhalt für PCA, kA keine Angabe, Nb nicht beurteilbar, RN richtig-negativ, RP richtig-postiv, FN falsch-negativ, FP falsch-positiv.

Zusammenfassung · Abstract

–20°C vorgekühlte Kühlelement gebracht. Nach Verschluss des Kühlelements wurde dieses in einen Styroporbehälter gelegt und wiederum unmittelbar eingefroren. Erst bei Eintreffen des Kurierdienstes wurde der Styroporbehälter aus dem Gefrierfach genommen. Die Verschickung zu DiaPat erfolgte im firmenseitig bereit gestellten Versandkarton.

Ergebnisse

Alle 18 Männer [mittleres Alter: 63 (54–79) Jahre; mittlerer PSA-Wert: 6,7 (2,1–10,8) ng/ml] wurden einer transrektal-sonographisch gesteuerten Mehrfachbiopsie [Median: 12 (6–14) Biopsiezylinder] der Prostata unterzogen. Bei 8 der 16 im Urintest auswertbaren Patienten wurde histopathologisch in den Prostatabiopsien ein PCA diagnostiziert, 5 der 8 Männer mit PCA unterzogen sich zwischenzeitlich einer radikalen Prostatektomie. Von den 8 Männern ohne histologischen Nachweis eines PCA unterzogen sich 3 Patienten nach der Biopsie einer zusätzlichen transurethralen Prostataresektion aufgrund obstruktiver Miktionssbeschwerden ohne Nachweis von PCA im Resektat (► Tab. 1).

Ergebnisse des DiaPat-Urintests

Die Befundmitteilung der Fa. DiaPat besteht aus einer Zahlenangabe zur Probenqualität und einer Prozentangabe über die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCA (s. ► Tab. 1).

1. Probenqualität: Liegt die Zahlenangabe zur Probenqualität „<0,3“ ist nach Angaben von DiaPat keine Ermittlung eines aussagekräftigen Testergebnisses möglich, eine Zahl „>0,3“ beschreibt hingegen eine ausreichende Probenqualität. Bei 16 der 18 untersuchten Urinproben lag dieser Wert >0,3 [Mittelwert: 2,2 (0,7–4,7)]. Der Mittelwert der Probenqualität der durch den Urintest richtig klassifizierten Proben lag ebenso wie derjenige der falsch klassifizierten Proben bei 2,2.
2. Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCA: Auf den Befundmitteilungen der Fa. DiaPat wurden im Verlauf der Studie unterschiedliche In-

Urologe 2008 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00120-008-1767-5
© Springer Medizin Verlag 2008

F. Oberpenning · R. von Knobloch · W. Sprute · S. Roth · M. Rathert · S. Bierer · J. Gerß · A. Semjonow

DiaPat-Prostatakarzinom-Urintest. Vorhersagekraft für das Ergebnis transrektal-sonographisch gesteuerter Prostatabiopsien

Zusammenfassung

Hintergrund. Ein neuer Urintest zur Prostatakarzinomerkennung der Fa. DiaPat wird vom Anbieter mit der Aussage „in 9 von 10 Fällen richtige Analyse“ beworben.

Patienten und Methode. Der Test trennt Polypeptide im Urin mittels Kapillarelektrophorese und charakterisiert sie im Time-of-flight-Massenspektrometer. Bei 18 Männern wurde vor einer geplanten sonographisch gesteuerten Mehrfachbiopsie der Prostata ein DiaPat-Urintest durchgeführt.

Ergebnisse. 16 der 18 Urintests erfüllten die Anforderungen der Fa. DiaPat an die Probenqualität. Bei 8 der 16 auswertbaren Patientenurinproben ergab die Prostatabiopsie ein Prostatakarzinom (PCA), während bei den restlichen 8 Patienten benigne Biopsieergebnisse vorlagen. Bei 3 der 8 Patienten mit PCA ergab der Urintest eine niedrige PCA-Wahr-

scheinlichkeit, bei 5 der 8 Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCA. Für 5 der 8 Patienten mit benignem Biopsieergebnis sagte der Test eine hohe, für 3 dieser 8 Patienten eine niedrige PCA-Wahrscheinlichkeit voraus. Bei einer PCA-Inzidenz von 50% in der untersuchten Population hat der DiaPat-Test damit in der Hälfte der Fälle das Biopsieergebnis korrekt, in der anderen Hälfte inkorrekt vorhergesagt.

Schlussfolgerung. Bevor eine verlässliche Validierung des Urin-PCA-Tests der Fa. DiaPat vorliegt, raten wir dazu, keine klinischen Konsequenzen aus dem Testergebnis zu ziehen.

Schlüsselwörter

Kapillarelektrophorese · Massenspektrometrie · Prostatakarzinom · Proteomics · Urin

DiaPat urine test for prostate cancer. Predictive value for results of transrectal ultrasound-guided prostate biopsies

Abstract

Background. A novel urine test for early detection of prostate cancer (PCA), distributed and marketed by the company DiaPat, is advertised by the statement “correct analysis in 9 of 10 cases.”

Patients and methods. The test separates urinary polypeptides by means of capillary electrophoresis and characterizes the peptides in a time-of-flight mass spectrometer. The DiaPat test was performed on the urine of 18 men prior to multiple ultrasound-guided prostate biopsies.

Results. Sixteen of the 18 samples met the requirements for sample quality as established by the manufacturer. Eight of these 16 urine samples had been collected from patients in whom biopsies consecutively detected PCA; the remaining eight patients had benign biopsy results. Among the eight pa-

tients with detected PCA, the urine test yielded a low probability for PCA in three cases and a high probability in five. Within the group of eight patients with benign biopsy results, the urine test predicted a high probability for PCA in five men and a low probability in three. For the given PCA incidence of 50% within the investigated population, the DiaPat test correctly predicted biopsy results in one half of the population, whereas prediction in the remaining half was incorrect.

Conclusion. Unless reliable validation of the DiaPat urine test for PCA is available, no clinical consequences should be drawn from the test results.

Keywords

Capillary electrophoresis · Mass spectrometry · Prostate cancer · Proteomics · Urine

Tab. 2 Diagnostische Kenngrößen des Urintests mit Angabe (in %) von 95%-Konfidenzintervallen (KI)

Kenngrößen	Wert (%)	Exaktes 95%-KI nach Clopper-Pearson [2]	Exaktes 95%-KI nach Blyth/Still/Casella [1]
Sensitivität	62,5	24,5–91,5	28,9–88,9
Spezifität	37,5	8,5–75,5	11,1–71,1
Positiver prädiktiver Wert	50,0	18,7–81,3	22,2–77,8
Negativer prädiktiver Wert	50,0	11,8–88,2	15,3–84,7

terpretationshilfen für die Prozentangaben im Ergebnisbericht übermittelt. In 14 der 16 Befundmitteilungen wird <33% als „niedrige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCA“ bezeichnet, 33–50% als „Borderline“ und >50% als „hohe Wahrscheinlichkeit“. In 2 der 16 Befundmitteilungen werden jedoch <35% als „niedrige Wahrscheinlichkeit“, 35–45% als „Borderline“ und >45% als „hohe Wahrscheinlichkeit“ interpretiert. Warum ein 2-maliger Wechsel der Interpretationshilfe ohne erkennbaren Zusammenhang mit der chronologischen Reihenfolge der Probeneinsendungen stattgefunden hat, bleibt unklar. Die wechselnden Angaben zur Klassifizierung in „niedrige“ oder „hohe Wahrscheinlichkeit“ vs. „Borderline“ haben jedoch keine Auswirkung auf die Auswertung der vorliegenden Untersuchung, da kein Testergebnis dieser Untersuchung in die fraglichen Bereiche 33–35% oder 45–50% fiel.

Bei Interpretation der „Borderline-Befunde“ zugunsten des Testverfahrens (beide „richtig-negativ“ im Urinetest, s. □ Tab. 1) ergibt der Urinetest im Vergleich zu den Biopsieergebnissen 3 richtig-negative Aussagen und 5 richtig-positive Aussagen. Demgegenüber stehen 5 falsch-positive und 3 falsch-negative Aussagen des Urinetests. Alle 3 falsch-negativ eingestuften Patienten (i.e. „niedriges“ Karzinomrisiko im Urinetest) unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie mit den histopathologischen Tumorstadien: pT2c, pT2c, pT4.

Zusammenfassend stimmen 8 der 16 Urinetestergebnisse mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung überein, 8 weitere Urinetestergebnisse stimmen nicht mit den Biopsieergebnissen überein (s. □ Tab. 1). □ Tab. 2 zeigt die dia-

gnostischen Kenngrößen des Urinetests, die sich aus der Auswertung der vorliegenden Studiendaten ergeben.

Diskussion

Die Sensitivität des Tests liegt mit 62,5% deutlich unter der Firmenangabe, die eine „Sensitivität von 90%“ anführt. Das entsprechende Konfidenzintervall ist aufgrund der geringen Fallzahl sehr groß und erlaubt nur eine äußerst unscharfe Ein-grenzung des Parameters. Gerade deswegen ist es allerdings bemerkenswert, dass offenbar eine starke Evidenz gegen die Firmenangabe vorliegt. Der Ansatz von Blyth, Still, Casella [1] liefert als mögliche Obergrenze der Sensitivität einen Wert von 88,9%. Dementsprechend führt ein statistischer Signifikanztest zum Niveau 5% zu einer signifikanten Ablehnung der Hypothese einer 90%igen Sensitivität zugunsten einer zweiseitigen Alternative ($p=0,038$). Andererseits ist zu erwähnen, dass eine alternative Berechnung des Konfidenzintervalls nach Clopper-Pearson [2] eine Obergrenze von 91,5% liefert, so dass die Firmenangabe in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusammenfassend bestehen in jedem Fall offenbar erhebliche Zweifel gegenüber der Angabe einer „Sensitivität von 90%“. Die prädiktiven Werte lassen ebenfalls große Schwächen des Urinetests vermuten. Sowohl der positive als auch der negative prädiktive Wert beträgt 50%. Unter den positiv getesteten Patienten wurde also nur jede zweite Diagnose bioptisch bestätigt. Besonders auffällig ist dabei, dass unter den negativ getesteten Patienten die Quote bestätigter Verdachtsfälle ebenfalls 50% beträgt. Der Ausgang des Urinetests hat also offenbar keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer anschließenden bioptischen Bestätigung der Verdachtsdiagnose.

Alternativ zu den obigen klassischen Auswertungen bietet der Ansatz sog. Bayes-Faktoren die Möglichkeit, die beiden gegensätzlichen Hypothesen einer „Sensitivität von 90%“ einerseits sowie einer reinen Ratewahrscheinlichkeit des Urinetests andererseits (d. h. einer Sensitivität von 50%) gegeneinander abzuwägen [3]. Der errechnete Bayes-Faktor beträgt hier 6,62. Dieses Ergebnis besagt, dass im Rahmen eines Bayes-Ansatzes – bei einer A-priori-Wahrscheinlichkeit von 50% für jede der beiden Hypothesen – die Hypothese einer Ratewahrscheinlichkeit letztlich als um den Faktor 6 wahrscheinlicher anzusehen ist als die Firmenangabe. Nach den üblichen Richtlinien wird dies als „moderate Evidenz“ zugunsten der Rate-wahrscheinlichkeit gewertet [3].

Ein Problem jeder Studie, die das Vorhandensein oder den Ausschluss eines PCA als Endpunkt hat, ist die Tat-sache, dass nicht alle tatsächlich bestehenden PCA durch die Biopsie entdeckt werden. So besteht auch in unserer Stu-die die Wahrscheinlichkeit, dass 1 oder 2 der 5 Männer, deren Urinetestergebnis ein „falsch-hohes“ PCA-Risiko ergab, Träger eines durch Biopsie nicht entdeckten PCA sind. Allerdings würde selbst diese Betrachtungsweise der vorliegenden Studienergebnisse nicht zu einer Bestäti-gung der Firmenaussage „in 9 von 10 Fäl-len richtige Analyse“ führen (<http://www.diapat.com>).

Zweifellos besteht ein hohes Interes-se darin, ein besseres Instrument als den PSA-Wert in Kombination mit dem rektalen Tastbefund zu finden, um diejenigen Männer zweifelsfrei zu identifizieren, die eine Prostatabiopsie benötigen. Unse-re Studienergebnisse lassen jedoch nicht erkennen, dass der DiaPat-Urinet test zum jetzigen Zeitpunkt eine Verbesserung dar stellt.

Fazit für die Praxis

Die geringe Fallzahl unserer stichproben- artigen Untersuchung erlaubt keine ab- schließend statistisch signifikante Be- urteilung der Aussagekraft des DiaPat- Urinetests für das Vorliegen eines PCA. Das Ergebnis legt nahe, dass die tatsäch- liche Relevanz des DiaPat-Urinetests zu- nächst durch firmenunabhängige Stu-

dien bewiesen werden sollte. Zum jetzigen Zeitpunkt sollten allein aufgrund eines DiaPat-Testergebnisses keine Konsequenzen für die betroffenen Männer gezogen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Semjonow

Prostatazentrum, Universitätsklinikum,
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48129 Münster
prostata@uni-muenster.de

Danksagung. Die Autoren danken der Ärztekammer Westfalen-Lippe für die treuhänderische Aufbewahrung der patientenbezogenen Studiendaten.

Interessenkonflikt. Zwischen dem Autor Prof. Dr. med. Axel Semjonow und der Fa. DiaPat GmbH bestand von 2004 bis zum Herbst 2006 eine Kooperation, in deren Rahmen Urinproben vor einer Prostatabiopsie bei Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom gewonnen und der Firma DiaPat zu Forschungszwecken für Analysen zur Verfügung gestellt wurden. Trotz des möglichen Interessenkonflikts ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

Literatur

1. Casella G (1986) Refining binomial confidence intervals. *Can J Stat* 14: 113–129
2. Clopper CJ, Pearson E (1934) The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of binomial. *Biometrika* 26: 404–413
3. Goodman SN (2005) Introduction to bayesian methods I: measuring the strength of evidence. *Clin Trials* 2: 282–290
4. Semjonow A (2007) DiaPat-Test für die Prostatakarzinomdiagnostik. *Urologe* 46: 1428
5. Theodorescu D, Fliser D, Wittke S et al. (2005) Pilot study of capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry as a tool to define potential prostate cancer biomarkers in urine. *Electrophoresis* 26: 2797–2808
6. Theodorescu D, Schiffer E, Bauer HW et al. (2008) Discovery and validation of urinary biomarkers for prostate cancer. *Proteomics Clin Appl* 2: 556–570
7. Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg) (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
8. Wittke S, Schiffer E, Bauer HW (2007) Kapillarelektrophorese gekoppelte Massenspektrometrie zur Proteomanalyse. Eine innovative diagnostische Methode bei Prostata- und Blasenkrebs. *Urologe* 46: 733–739