

## **Stockholm3 Peer-Reviewed Publikationen**

### **Überblick der Schlüsselstudien**

#### **Primärversorgung – Bevölkerungsbasiertes Screening**

1. **Grönberg et al. Prostatakrebs-Screening bei Männern im Alter von 50–69 Jahren (STHLM3): Eine prospektive, bevölkerungsbasierte diagnostische Studie. The Lancet Oncology. 2015.**

Diese prospektive, bevölkerungsbasierte, gepaarte Studie (sowohl PSA als auch Stockholm3 wurden für die Biopsieauswahl verwendet, N=58.818) wurde genutzt, um ein Modell (Stockholm3) zur Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs (definiert als mindestens Gleason-Gradgruppe 2 oder höher) zu entwickeln und zu validieren.

##### **Zentrale Ergebnisse:**

- Stockholm3 war bei der Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs signifikant besser als PSA allein ( $p < 0,0001$ ; AUC 0,74 vs. 0,56).
- Bei gleicher Sensitivität wie ein PSA-Grenzwert  $\geq 3$  ng/mL konnte Stockholm3 die Anzahl gutartiger Biopsien um 44 % und die Erkennung von niedriggradigem Krebs um 17 % reduzieren.

2. **Nordström et al. Prostatakrebs-Screening mit einer Kombination aus Risikovorhersage, MRT und gezielten Prostatabiopsien. The Lancet Oncology. 2021.**

Diese prospektive, randomisierte, bevölkerungsbasierte Studie (N=12.750) zeigte, dass die Kombination Stockholm3+MRT eine Überdiagnose (GG1-PC), die Anzahl der MRTs und Biopsien reduziert, während die Sensitivität im Vergleich zu PSA+MRT gleich bleibt oder höher ist.

##### **Wesentliche Ergebnisse:**

- Stockholm3+MRT reduzierte unnötige Biopsien um 76 % bei gleichzeitig 22 % höherer Sensitivität als PSA  $\geq 3$  ng/mL plus systematische Biopsien.
- Im Vergleich zu PSA  $\geq 3$  + MRT konnte Stockholm3 die Anzahl unnötiger MRTs um 36 % senken, ohne an Sensitivität einzubüßen.
- Stockholm3 kann zur Risikostratifizierung vor MRT und gezielten Biopsien beitragen.

## **Primärversorgung – Bevölkerungsbasiertes Screening und Kostenevaluierung**

### **3. Hao et al. Kosten-Effektivität des Stockholm3-Tests und Magnetresonanztomographie beim Prostatakrebs-Screening: Eine Mikrosimulationsstudie. European Urology. 2022.**

Diese Kosten-Nutzen-Analyse basiert auf der oben erwähnten Studie (N=12.750). Es wurde eine Kosten-Nutzen-Analyse aus gesellschaftlicher Lebenszeitperspektive unter Verwendung eines Mikrosimulationsmodells durchgeführt, mit konservativen Kostenschätzungen für MRT und Biopsien sowie den kommerziellen Kosten für Stockholm3.

#### **Zentrale Ergebnisse:**

- Das Screening mit Stockholm3 bei einem Reflex-Schwellenwert von PSA  $\geq 2$  ng/mL für die MRT-Überweisung wurde als kosteneffektiv in Schweden bewertet. Es reduziert unnötige Biopsien und MRTs.
- Die Verwendung von Stockholm3 mit einem Reflex-Schwellenwert von PSA  $\geq 2$  ng/mL ist kostengünstiger als ein PSA-Grenzwert  $\geq 3$  ng/mL für die MRT ohne Stockholm3.
- Es wurde eine Reduktion der MRTs um 60 % im Vergleich zu einem reinen PSA-Screening vor MRT über die gesamte Lebenszeit der Patienten vorhergesagt.

## **Primärversorgung – Opportunistisches Testen und Kostenevaluierung**

### **4. Eklund et al. Das Stockholm-3 (STHLM3)-Modell kann die Prostatakrebsdiagnostik bei Männern im Alter von 50–69 Jahren im Vergleich zu aktuellen PSA-basierten Tests verbessern. European Urology Focus. 2016.**

Diese Registerstudie (N=103.970) verglich Stockholm3 mit der Standardversorgung (PSA-Screening) in Stockholm. Simulationsmodelle wurden für das gesamte Leben unter opportunistischem PSA-Testen bewertet.

#### **Zentrale Ergebnisse:**

- Stockholm3 reduzierte 65 % der unnötigen Biopsien (ohne dabei klinisch signifikante Krebsfälle im Vergleich zu PSA zu übersehen).
- Die Erkennung von Gleason-Grad-1-Krebs wurde um 23 % reduziert.
- Klinisch signifikanter Prostatakrebs wurde als Gleason-Gradgruppe 2 oder höher definiert.

5. **Viste et al. Auswirkungen des Ersatzes von PSA durch Stockholm3 auf die Diagnose von klinisch signifikantem Prostatakrebs im Gesundheitswesen – Die Stavanger-Erfahrung. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 2020.**

Diese Beobachtungsstudie (N=4.784) verglich die Ergebnisse vor und nach der Einführung von Stockholm3.

**Zentrale Ergebnisse:**

- Die Einführung von Stockholm3 erhöhte die Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs bei Biopsien um 89 %, während gleichzeitig die Überdiagnose von nicht signifikantem Prostatakrebs (Gleason-Gradgruppe 1) um 26 % sank.
- Es kam zu einer Reduktion der MRT-Anwendungen um 28 %, der Biopsien um 34 % und der direkten Kosten um 28 %.

6. **Palsdottir et al. Das Capio Prostate Cancer Center Modell für Prostatakrebsdiagnostik – Reale Evidenz von 2018 bis 2022. European Urology Focus. 2024.**

Diese Real-World-Studie (N=12.405) beschreibt die Einführung eines von Pflegekräften geleiteten Diagnosepfads unter Einsatz von Stockholm3 und MRT im Capio S:t Görans Hospital in Stockholm von 2018 bis 2022.

**Zentrale Ergebnisse:**

- Stockholm3 reduzierte im Vergleich zu PSA die nachgelagerten Tests um 46 %.
- Verglichen mit anderen Regionen in Schweden zeigte sich eine Verschiebung hin zu mehr heilbaren, klinisch signifikanten Krebsfällen (Zunahme um 41 %), bei gleichzeitiger Reduktion von niedrig gradigem Krebs um 46 % und metastasierten Krebsfällen um 19 %.
- 

**Urologisches Spezialisten-Setting**

7. **Grönberg et al. Prostatakrebs-Diagnostik unter Verwendung einer Kombination aus Stockholm3-Bluttest und multiparametrischer Magnetresonanztomographie. European Urology. 2018.**

Diese prospektive, multizentrische Studie (N=532) untersuchte den Einsatz von Stockholm3 als Reflex-Test auf PSA für die Auswahl von Patienten für eine MRT. Männer wurden entweder aufgrund eines erhöhten PSA-Werts oder klinischen Verdachts auf Prostatakrebs einem Urologen vorgestellt. Alle Männer erhielten eine MRT und eine Biopsie (unabhängig von den MRT-Ergebnissen, um einen Goldstandard zu schaffen).

**Wesentliche Ergebnisse:**

- Mit der Methode „PSA ( $\geq 3$  ng/mL) → Stockholm3 → MRT (und Biopsie bei positivem MRT mit gezielter und systematischer Biopsie)“ konnte die Zahl der Biopsien um 38 % und die Anzahl der MRTs um 42 % reduziert werden, während weiterhin 92 % der klinisch signifikanten Krebsfälle gefunden wurden (im Vergleich zu MRT+Biopsie bei allen Männern).
- Die Kombination Stockholm3+MRT reduzierte die Anzahl der niedriggradigen Prostatakrebse (Gleason-Gradgruppe 1) um 42 % und erhöhte die Sensitivität für klinisch signifikanten Krebs um 10 % im Vergleich zu PSA+systematischen Biopsien.
- Insgesamt wurden 54 % der unnötigen Biopsien vermieden, bei einer relativen Sensitivität von 92 % für klinisch signifikanten Krebs im Vergleich zu PSA+MRT.

**8. Vigneswaran H. et al. Stockholm3-Validierung in einer multiethnischen Kohorte zur Erkennung von Prostatakrebs (SEPTA): Eine multizentrische, prospektive Studie. Journal of Clinical Oncology. Mai 2024.**

Diese prospektive, multizentrische nordamerikanische Validierungsstudie bewertete eine multiethnische Kohorte aus Asiaten (n=350), Afroamerikanern und Schwarzen (n=505), Hispanics (n=305) und Weißen (n=969), die sich für eine Biopsie qualifizierten.

**Wesentliche Ergebnisse:**

- Im Vergleich zu PSA konnte Stockholm3 unnötige Biopsien um 45 % reduzieren.
- In allen ethnischen Subgruppen war die Leistung von Stockholm3 gleichwertig (AUC: 0,82 in allen Gruppen).

**9. Tilki D. et al. Externe Validierung von Stockholm3 in einer retrospektiven deutschen klinischen Kohorte. European Urology Focus. 2024.**

Diese retrospektive Studie validierte Stockholm3 in einer deutschen klinischen Kohorte und verglich dessen Leistung mit PSA und dem Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator (RPCRC).

**Wesentliche Ergebnisse:**

- Mit Stockholm3 ( $\geq 15$  Cutoff) wurde die Zahl der gutartigen Biopsien um 52 % im Vergleich zu PSA-basiertem Screening reduziert.
- Die Erkennung von ISUP-Grad-1-Krebs (klinisch unbedeutend) wurde um 40 % verringert, was eine risikostratifizierte Früherkennung unterstützt.

## Detaillierte Studienzusammenfassungen

### Primärversorgung – Bevölkerungsbasiertes Screening

**1. Grönberg et al. Prostatakrebs-Screening bei Männern im Alter von 50–69 Jahren (STHLM3): Eine prospektive, bevölkerungsbasierte diagnostische Studie. The Lancet Oncology. 2015.**

#### Hintergrund:

Die Stockholm3 (STHLM3)-Studie befasst sich mit den Einschränkungen des PSA-basierten Screenings, insbesondere der hohen Rate an falsch-positiven Ergebnissen, die zu unnötigen Biopsien und einer Überdiagnose von niedrigem Risiko führenden Prostatakrebsen führen. Ziel der Studie war es, ein Modell zu entwickeln und zu validieren, das Männer mit einem Risiko für klinisch signifikanten Prostatakrebs (Gleason-Score  $\geq 7$ ) besser identifiziert und gleichzeitig die Nachteile des PSA-Tests reduziert.

#### Methoden:

- **Studiendesign:** Prospektive, bevölkerungsbasierte diagnostische Studie in Stockholm, Schweden.
- **Teilnehmer:** Männer im Alter von 50–69 Jahren ohne Prostatakrebs bei Studienbeginn, zufällig nach Geburtsdatum aus dem schwedischen Bevölkerungsregister ausgewählt.
- **Kohorten:** Aufgeteilt in Trainingskohorte (2012–2013) und Validierungskohorte (2013–2014).
- **Intervention:**  
Das STHLM3-Modell umfasst:
  1. Plasmaprotein-Biomarker (PSA, freies PSA, intaktes PSA, hK2, MSMB, MIC1),
  2. Genetische Marker (232 SNPs),
  3. Klinische Variablen (Alter, Familienanamnese, frühere Biopsien, digital-rectale Untersuchung, Prostatavolumen).
- **Primäres Ziel:** Erhöhung der Spezifität bei der Erkennung von Hochrisiko-Prostatakrebs im Vergleich zu PSA allein, ohne die Sensitivität zu verringern.

#### Wichtigste Ergebnisse:

- **Leistung:**

- Das STHLM3-Modell übertraf PSA bei der Erkennung von Krebs mit Gleason-Score  $\geq 7$ .
- PSA allein: AUC = 0,56 vs. STHLM3-Modell: AUC = 0,74.
- Das Modell führte zu einer 32%igen Reduktion der Gesamtzahl der Biopsien und einer 44%igen Reduktion gutartiger Biopsien im Vergleich zu PSA (Schwelle  $\geq 3$  ng/mL).
- **Reduktion von Niedrigrisiko-Krebsen:** Die Erkennung von Gleason-6-Krebsen wurde um 17 % verringert, mit Fokus auf klinisch relevante Fälle.
- **Erkennung bei niedrigem PSA:** Das Modell identifizierte Hochrisiko-Krebserkrankungen auch bei Männern mit PSA-Werten zwischen 1–3 ng/mL, einem Bereich, der zuvor mit niedrigen Erkennungsraten verbunden war.

#### Implikationen:

- **Klinischer Nutzen:**
  - Durch die Integration von Biomarkern, genetischen Daten und klinischen Faktoren ermöglicht das STHLM3-Modell eine personalisierte Risikoeinschätzung.
  - Unnötige Eingriffe und Komplikationen (z. B. Infektionen oder Überdiagnosen von indolenten Krebsen) werden reduziert.
- **Bevölkerungsebene:** Der Einsatz des Modells könnte jährlich Hunderttausende unnötige Biopsien vermeiden, was Kosten senkt und die Lebensqualität der Patienten erhöht.
- **Übertragbarkeit:** Die Studie konzentrierte sich auf eine nordeuropäische Bevölkerung, die Ergebnisse sind aber voraussichtlich auch auf ähnliche Populationen anwendbar. Weitere Validierungen in anderen ethnischen Gruppen sind erforderlich.

#### Zukunftsperspektiven:

- **Integration mit Bildgebung:** Die Kombination des STHLM3-Modells mit modernen Bildgebungsverfahren wie MRT könnte die Spezifität weiter verbessern und die Anzahl der Biopsien verringern.
- **Gesundheitsökonomie:** Laufende Kosten-Nutzen-Analysen prüfen das Potenzial einer breiteren Anwendung.
- **Neue Biomarker:** Das modulare Design des Modells ermöglicht die Integration weiterer Biomarker, was die Vorhersagekraft steigern kann.

#### Fazit:

Das STHLM3-Modell stellt einen bedeutenden Fortschritt beim Prostatakrebs-Screening

dar, da es die Zahl unnötiger Biopsien reduziert und gleichzeitig die Erkennung klinisch relevanter Krebsarten sicherstellt. Es bietet einen vielversprechenden Ansatz für personalisierte, risikobasierte Diagnostik.

## **Primärversorgung – Bevölkerungsbasiertes Screening**

### **2. Nordström et al. Prostatakrebs-Screening mit einer Kombination aus Risikovorhersage, MRT und gezielten Prostatabiopsien. The Lancet Oncology. 2021.**

#### **Hintergrund:**

Das STHLM3-MRT-Projekt untersuchte einen neuartigen Ansatz für das Prostatakrebs-Screening unter Einsatz des Stockholm3-Tests in Kombination mit MRT und gezielten Biopsien. Diese Strategie wurde mit dem traditionellen PSA-basierten Screening und systematischen Biopsien verglichen, um die diagnostische Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs (Gleason  $\geq 7$ ) zu verbessern und gleichzeitig unnötige Eingriffe zu reduzieren.

Das PSA-Screening konnte die Sterblichkeit durch Prostatakrebs bereits senken, ist jedoch mit hoher Überdiagnose und Überbehandlung von Niedrig-Risiko-Karzinomen verbunden. Die Kombination von Risikovorhersagemodellen mit MRT-gestützter Biopsie könnte diese Nachteile reduzieren. Der Stockholm3-Test integriert klinische Variablen, Protein-Biomarker und genetische Marker zur Risikostratifizierung.

#### **Methoden:**

- **Studiendesign:**

- Prospektive, bevölkerungsbasierte, offene, randomisierte Non-Inferiority-Studie in Stockholm, Schweden.
- Teilnehmer: Männer im Alter von 50–74 Jahren ohne vorherige Prostatakrebsdiagnose oder kürzliche Biopsie.
- Zufällige Zuweisung in Standard- und Experimentierarm.

- **Screeningarme:**

- **Standardarm:** PSA-Screening ( $\geq 3$  ng/mL) mit anschließenden systematischen Biopsien.
- **Experimentierarm:** Stockholm3-Test mit biparametrischer MRT. Männer mit positivem MRT-Befund (PI-RADS  $\geq 3$ ) erhielten MRT-gezielte und systematische Biopsien.

- **Primärer Endpunkt:** Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs (Gleason  $\geq 7$ ).

- **Sekundäre Endpunkte:**

- Erkennung von Niedrig-Risiko-Krebs (Gleason 6).
- Anzahl der MRT- und Biopsieverfahren.
- Infektions- und Hospitalisierungsraten nach Biopsie.

## **Wichtigste Ergebnisse:**

- **Erkennung von klinisch signifikantem Krebs:**
  - Die STHLM3-MRT-Strategie entdeckte mehr klinisch relevante Krebsfälle (3,0 % vs. 2,1 % in der PSA-Gruppe; relatives Verhältnis [RR] = 1,44; 95 % KI 1,15–1,81).
- **Reduktion von Niedrig-Risiko-Krebs und Eingriffen:**
  - Weniger Gleason-6-Fälle wurden identifiziert (0,7 % vs. 1,4 %; RR = 0,46; 95 % KI 0,32–0,66).
  - Die Zahl der Biopsien konnte reduziert werden:
    - PSA  $\geq 3$  ng/mL: 8,5 % der Männer wurden biopsiert.
    - Stockholm3  $\geq 0,11$  + MRT: 5,3 %.
    - Stockholm3  $\geq 0,15$  + MRT: 4,1 %.
- **Sicherheit der Verfahren:**
  - Die Zahl der Infektionen nach Biopsien war im Experimentierarm deutlich geringer (1,8 % vs. 4,4 %,  $p=0,0002$ ).
  - Die Hospitalisierungen nach Biopsien gingen ebenfalls zurück (1,2 % vs. 3,4 %,  $p=0,0003$ ).

## **Diagnostische Genauigkeit:**

- Stockholm3 zeigte eine bessere Diskriminierung für klinisch signifikanten Krebs als PSA (AUC: 0,76 vs. 0,60).

## **MRT-Nutzung:**

- Die Schwellenwerte des Stockholm3 beeinflussten die Zahl der MRT-Untersuchungen:
  - Stockholm3  $\geq 0,11$  führte zu einer höheren MRT-Rate (91,2 %) mit verbesserter Erkennung.
  - Stockholm3  $\geq 0,15$  optimierte die MRT-Nutzung (90,8 %) bei vergleichbarer Krebsdetektion.

## **Implikationen:**

- **Effizienz:**
  - Die Kombination Stockholm3 + MRT-gezielte Biopsien verringert unnötige Eingriffe bei gleichbleibender Sensitivität.

- Sie verbessert die Screeningstrategie im Vergleich zu PSA, indem Überdiagnosen reduziert werden.
- **Patientensicherheit:**
  - Weniger Biopsie-bedingte Komplikationen unterstreichen den Vorteil dieser Methode.
- **Skalierbarkeit:**
  - Die Strategie ist grundsätzlich für das bevölkerungsweite Screening geeignet, muss aber in anderen Bevölkerungen validiert werden.

**Fazit:**

Die STHLM3-MRT-Studie zeigt, dass die Kombination von Risikovorhersage (Stockholm3) und MRT-gezielten Biopsien eine effektivere und sicherere Alternative zum traditionellen PSA-Screening darstellt. Sie verbessert die Erkennung klinisch relevanter Krebsarten bei gleichzeitiger Reduktion von Überdiagnosen, Biopsien und Komplikationen.

## Primärversorgung – Bevölkerungsbasiertes Screening – Kostenevaluierung

### 3. Hao et al. Kosten-Effektivität des Stockholm3-Tests und Magnetresonanztomographie beim Prostatakrebs-Screening: Eine Mikrosimulationsstudie. European Urology. 2022.

#### Hintergrund:

Prostatakrebs (PCa) gehört zu den führenden Ursachen krebsbedingter Sterblichkeit bei Männern. PSA-basiertes Screening ist umstritten, da es zu Überdiagnosen, Überbehandlungen und damit verbundenen Schäden führen kann. Der Stockholm3 (S3M)-Test, der PSA, Protein-Biomarker, genetische Marker und klinische Variablen kombiniert, bietet einen risikobasierten Ansatz zur Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs (ISUP-Grad  $\geq 2$ ). Diese Studie bewertete die Kosten-Effektivität der Integration von S3M mit MRT-gestützten Biopsien im Vergleich zu rein PSA-basierten Strategien.

#### Methoden:

- **Studienrahmen:**

- Kosten-Nutzen-Analyse aus einer lebenslangen gesellschaftlichen Perspektive unter Verwendung eines Mikrosimulationsmodells.
- **Population:** Männer im Alter von 55–69 Jahren in Schweden, Screening alle vier Jahre.
- **Screening-Strategien:**
  1. Kein Screening (nur symptomatische Diagnostik).
  2. PSA + MRT + kombinierte Biopsien (TBx/SBx): PSA  $\geq 3$  ng/mL löst MRT aus.
  3. S3M (PSA  $\geq 1,5$  ng/mL, S3M  $\geq 15$  %) + MRT + kombinierte Biopsien.
  4. S3M (PSA  $\geq 2$  ng/mL, S3M  $\geq 15$  %) + MRT + kombinierte Biopsien.

- **Kennzahlen:**

- Lebenszeitinzidenz von Prostatakrebs, Mortalität und Überdiagnosen.
- Gesamtkosten und qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALYs).
- Inkrementelle Kosten-Effektivität (ICER).

- **Datenquellen:** Testmerkmale und klinische Daten wurden aus der STHLM3-MRT-Studie abgeleitet.

## Ergebnisse:

- **Krebsdetektion und Mortalität:**

- Screening-Strategien senkten die PCa-bedingte Sterblichkeit um 7–9 % im Vergleich zu keinem Screening.
- S3M (PSA  $\geq 2$  ng/mL) + MRT hielt die Erkennungsraten für klinisch signifikante Krebsarten aufrecht, reduzierte aber Überdiagnosen im Vergleich zu PSA + MRT.

- **Reduktion der Eingriffe:**

- **MRT-Nutzung:** S3M mit PSA  $\geq 2$  ng/mL verringerte die Zahl der MRTs um 60 % im Vergleich zu PSA + MRT.
- **Biopsien:** Die Anzahl der Biopsien sank über die Lebenszeit der Patienten um 7–9 % mit S3M-Strategien.

- **Kosten-Effektivität:**

- S3M (PSA  $\geq 2$  ng/mL) + MRT war kosteneffektiv mit einem ICER von 38.894 € pro QALY (Schwelle in Schweden: 47.218 €/QALY).
- PSA + MRT war weniger kosteneffektiv als die S3M-Strategien, da höhere Kosten bei minimalem QALY-Gewinn anfielen.

## Sensitivitätsanalysen:

- Die Ergebnisse blieben robust gegenüber Variationen der Kostenannahmen, Diskontierung und alternativen S3M-Schwellenwerten.
- Bei einer Kosten-Effektivitäts-Schwelle von 47.218 € hatte S3M (PSA  $\geq 2$  ng/mL) eine 70%ige Wahrscheinlichkeit, die kosteneffektivste Strategie zu sein.

## Stärken und Einschränkungen:

- **Stärken:**

- Erste Studie, die PSA, S3M und MRT in einer Kostenanalyse kombiniert.
- Modell wurde sorgfältig an schwedische Inzidenz- und Mortalitätsdaten angepasst.

- **Einschränkungen:**

- Ergebnisse sind spezifisch für Schweden und möglicherweise nicht direkt auf andere Länder übertragbar.

- Begrenzte Daten zu wiederholten Screening-Zyklen.
- Annahmen über Gesundheitszustandswerte (z. B. während der Biopsie oder Behandlung) könnten die Modellgenauigkeit beeinflussen.

**Fazit:**

Die Kombination von S3M und MRT bei einem PSA-Schwellenwert von  $\geq 2$  ng/mL stellt eine kosteneffektive Screeningstrategie dar, die die Vorteile einer frühzeitigen Krebsdetektion mit weniger Eingriffen und niedrigeren Gesamtkosten verbindet. Die Ergebnisse unterstützen eine breitere Einführung risikostratifizierter Screeningmodelle.

## **Primärversorgung – Opportunistisches Testen und Kostenevaluierung**

### **4. Eklund et al. Das Stockholm-3 (STHLM3)-Modell kann die Prostatakrebsdiagnostik bei Männern im Alter von 50–69 Jahren im Vergleich zu aktuellen PSA-basierten Tests verbessern. European Urology Focus. 2016.**

#### **Hintergrund:**

Das Stockholm-3 (STHLM3)-Modell adressiert die Hauptschwächen des PSA-basierten Prostatakrebs-Screenings, insbesondere die geringe Spezifität, die hohe Zahl unnötiger Biopsien und die Überdiagnose von klinisch nicht signifikantem Prostatakrebs. Durch die Integration mehrerer Biomarker, genetischer Daten und klinischer Variablen bietet STHLM3 eine präzisere Risikobewertung, um klinisch signifikanten Prostatakrebs (Gleason-Score  $\geq 7$ ) zuverlässiger zu erkennen.

#### **Studiendesign:**

- **Kohorten:**
  - **STHLM3-Kohorte:** 47.688 Männer im Alter von 50–69 Jahren aus der Region Stockholm, die zwischen 2012 und 2015 zu einem Screening eingeladen wurden.
  - **CPT-Kohorte (Current Prostate Testing):** 56.282 Männer im Alter von 50–69 Jahren, die 2011 in Stockholm ein PSA-basiertes Screening erhielten.
- **Vergleich:**
  - Die diagnostischen Ergebnisse (Biopsieanzahl, Erkennung von Gleason  $\geq 7$ ) der beiden Kohorten wurden verglichen.
  - Eine Propensity-Score-Anpassung wurde vorgenommen, um Unterschiede in Demographie und klinischen Parametern auszugleichen.

#### **Wichtigste Ergebnisse:**

- **Reduktion der Biopsien:**
  - Bei gleicher Sensitivität für Gleason  $\geq 7$  reduzierte der STHLM3-Test die Anzahl der Biopsien um 53 % (95 % KI: 41–65 %).
  - Negative Biopsien verringerten sich um 76 % (95 % KI: 67–81 %).
- **Reduktion der Überdiagnose:**
  - STHLM3 reduzierte die Entdeckung von Gleason-6-Krebsen um 23 % (95 % KI: 6–40 %), was unnötige Behandlungen für indolente Krebsarten vermeidet.

- **Verbesserte Effizienz:**

- Der Anteil der Biopsien, die klinisch signifikanten Prostatakrebs entdeckten, stieg von 19 % (CPT-Kohorte) auf geschätzte 41 % mit STHLM3.

- **Einfluss der Risikoschwellen:**

- Ein Risikoschwellenwert von 25 % bei STHLM3 bot die gleiche Sensitivität wie die CPT-Kohorte, jedoch mit deutlich weniger Biopsien.
- Ein niedrigerer Schwellenwert (22 %) erhöhte die Erkennung von Gleason  $\geq 7$  um 18 % (95 % KI: 2–35 %) bei gleichzeitiger Reduktion der Biopsien um 41 % (95 % KI: 35–49 %).

### **Vorteile von STHLM3:**

- **Erhöhte Risikostratifizierung:** Das Modell kombiniert Protein-Biomarker, genetische Daten (232 SNPs) und klinische Faktoren (Alter, PSA-Historie, Prostatavolumen).
- **Optimierte Entscheidungsfindung:** Durch eine strukturierte Risikobewertung übertrifft STHLM3 die rein PSA-basierte Entscheidungsgrundlage und verbessert die Auswahl von Hochrisikopatienten für Biopsien.

### **Herausforderungen und Einschränkungen:**

- **Unterschiede zwischen den Kohorten:**

- Die Datenerhebung variierte zwischen der prospektiven STHLM3-Studie und den Registerdaten der CPT-Kohorte, was zu Bias führen könnte.
- Eine Propensity-Score-Anpassung milderte diese Unterschiede.

- **Übertragbarkeit:**

- Die Ergebnisse sind besonders für das schwedische Gesundheitssystem relevant, benötigen aber externe Validierungen, um ihre allgemeine Anwendbarkeit zu bestätigen.

### **Fazit:**

Das STHLM3-Modell zeigt ein erhebliches Potenzial zur Verbesserung der Prostatakrebsdiagnostik. Es senkt unnötige Biopsien und Überdiagnosen, während es weiterhin sensitiv für klinisch relevante Krebsarten bleibt. Durch den Einsatz von Biomarkern und strukturierter Entscheidungsfindung stellt STHLM3 einen vielversprechenden Ansatz für risikobasiertes Screening dar, der die Schwächen herkömmlicher PSA-Tests überwinden kann.

## **Primärversorgung – Opportunistisches Testen und Kostenevaluierung**

### **5. Viste et al. Auswirkungen des Ersatzes von PSA durch Stockholm3 zur Diagnose von klinisch signifikantem Prostatakrebs im Gesundheitssystem – Die Stavanger-Erfahrung. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 2020.**

#### **Hintergrund:**

Prostatakrebs (PCa) ist die häufigste Krebsdiagnose bei norwegischen Männern und eine bedeutende Ursache für krebsbedingte Todesfälle. Das PSA-basierte Screening ist weit verbreitet, weist jedoch bekannte Schwächen auf, darunter:

- Überdiagnose und Überbehandlung von klinisch nicht signifikantem Prostatakrebs (Gleason 6),
- Verpasste Diagnosen von klinisch signifikantem Prostatakrebs (csPC) bei Männern mit niedrigem PSA,
- Hohe Raten unnötiger Biopsien mit entsprechenden Risiken (z. B. Sepsis).

Der Stockholm3-Test, entwickelt am Karolinska-Institut, verbessert die Sensitivität und Spezifität für csPC, da er Protein-Biomarker, genetische Daten und klinische Variablen integriert. Diese Studie bewertete Machbarkeit, klinischen Nutzen und Kosten-Effizienz des Ersatzes von PSA durch Stockholm3 in der Region Stavanger, Norwegen.

#### **Studiendesign:**

- **Setting:**
  - Region Stavanger: Bevölkerungsgröße 370.000, mit 304 Hausärzten (GPs) in 97 Kliniken und einem Krankenhaus.
  - Zeitraum: September 2017 – Oktober 2018.
- **Intervention:**
  - GPs wurden angewiesen, Stockholm3 anstelle von PSA zu verwenden.
  - Ein Stockholm3-Risikoscore  $\geq 11$  % führte zu einer Überweisung zur weiteren urologischen Abklärung.
  - Die Implementierung umfasste GP-Trainings, Verteilungsrichtlinien und eine schrittweise Einführung.
- **Bewertete Ergebnisse:**
  - Annahmequote von Stockholm3 bei GP-Kliniken,
  - Änderungen der Überweisungsraten für Biopsien und Biopsieergebnisse,

- Erkennungsrate von csPC (Gleason  $\geq 7$ ) im Vergleich zu klinisch nicht signifikantem Prostatakrebs (cnsPC, Gleason 6),
- Direkte Gesundheitskosten.

### **Wesentliche Ergebnisse:**

- **Annahme und Machbarkeit:**

- Schnelle Implementierung: 91 % der GP-Kliniken nutzten Stockholm3 innerhalb von 14 Wochen nach Einführung.
- Nach dem ersten Jahr hatten nur 3 % der Kliniken den Test noch nicht verwendet.

- **Biopsie-Überweisungen:**

- Anteil der Männer, die für eine Nadelbiopsie überwiesen wurden, sank signifikant:
  - PSA-basiert: 29 % (1.387/4.784).
  - Stockholm3-basiert: 20,8 % (995/4.784), was einer relativen Reduktion um 28 % entspricht ( $p < 0,000001$ ).

- **Verbesserte Diagnoserate:**

- Anteil der Biopsien mit csPC stieg von 42 % (98/233) vor Stockholm3 auf 65 % (185/285) nach der Einführung.
- Erkennung von cnsPC sank von 58 % (135/233) auf 35 % (100/285) ( $p < 0,0017$ ).

- **Kosteneffizienz:**

- Geschätzte direkte Gesundheitskosten pro getesteten Mann wurden um 23–28 % reduziert.
- Einsparungen resultierten aus weniger Biopsien, reduzierter MRT-Nutzung und geringerer Rate an Komplikationen (z. B. Sepsis).

### **Diskussion:**

- **Klinischer Nutzen:**

- Der Ersatz von PSA durch Stockholm3 führte zu einer präziseren Risikostratifizierung und weniger unnötigen Überweisungen.

- Die höhere Diagnoserate für csPC reduziert Überdiagnosen und Überbehandlungen.
- **Schnelle Akzeptanz:**
  - Eine strukturierte Implementierung und die Unzufriedenheit mit den Limitationen des PSA-Screenings förderten die schnelle Einführung.
- **Ressourcenoptimierung:**
  - Reduzierte Biopsien und Begleituntersuchungen entlasteten Urologie, Radiologie und Pathologie.
- **Limitierungen:**
  - Keine Daten zu negativen Biopsien und zum Einfluss von MRT vor der Biopsie.
  - Unklare Differenzierung zwischen PSA-Tests zur Erstdiagnose und zur Verlaufskontrolle.

**Fazit:**

Die Stavanger-Erfahrung zeigt, dass der Ersatz von PSA durch Stockholm3 in der Primärversorgung machbar und vorteilhaft ist. Er reduziert Biopsien, verbessert die Erkennung klinisch relevanter Krebsfälle und senkt Kosten. Diese Praxis stützt eine breitere Einführung von Stockholm3 für risikobasiertes Screening.

## **Primärversorgung – Opportunistisches Testen und Kostenevaluierung**

### **6. Palsdottir et al. Das Cadio Prostate Cancer Center Modell für Prostatakrebsdiagnostik – Reale Evidenz von 2018 bis 2022. European Urology Focus. 2024.**

#### **Hintergrund:**

Das Cadio Prostate Cancer Center (Cadio PCC) in Stockholm, Schweden, führte einen evidenzbasierten, standardisierten Ansatz für die Prostatakrebsdiagnostik ein. Das Modell kombiniert PSA-Tests, den Stockholm3 (S3M)-Test, Magnetresonanztomographie (MRT) sowie gezielte und systematische Biopsien. Ziel war es, die diagnostische Genauigkeit zu verbessern, Überdiagnosen zu reduzieren und unnötige Verfahren zu vermeiden.

#### **Studiendesign:**

- **Setting:**
  - Zeitraum: 2018–2022.
  - 12.406 Männer im Alter von 45–75 Jahren unterzogen sich Prostatakrebs-Tests am Cadio PCC.
  - Männer mit einem PSA  $\geq 1,5$  ng/mL erhielten zusätzlich den Stockholm3-Test. Wenn der S3M-Risikoscore  $\geq 15$  lag, wurde eine MRT empfohlen.
- **Diagnosepfad:**

PSA-Test  $\rightarrow$  Stockholm3-Test (bei PSA  $\geq 1,5$  ng/mL)  $\rightarrow$  MRT (bei S3M  $\geq 15$ )  $\rightarrow$  gezielte und systematische Biopsien (bei MRT-Befund PI-RADS  $\geq 3$ ).

Aufgaben, die üblicherweise Ärzte übernahmen, wurden an speziell geschulte Pflegekräfte delegiert, um den Ablauf zu optimieren.
- **Vergleich:**

Diagnostische Ergebnisse von Cadio PCC wurden mit nationalen schwedischen Daten für denselben Zeitraum verglichen.

#### **Wesentliche Ergebnisse:**

- **Reduktion der MRT-Nutzung:**
  - Mit einem Stockholm3-Schwellenwert von  $\geq 15$  konnte die Zahl der MRT-Überweisungen um 43 % im Vergleich zu einem PSA-Grenzwert von  $\geq 3$  ng/mL reduziert werden.
  - Dies führte zu Einsparungen bei Bildgebungen, ohne die diagnostische Genauigkeit zu beeinträchtigen.

- **Verbesserte Erkennung:**
  - Bei Männern mit positivem MRT-Befund (PI-RADS  $\geq 3$ ), die biopsiert wurden, wurde in 62 % der Fälle ein klinisch signifikanter Prostatakrebs (ISUP-Grad  $\geq 2$ ) diagnostiziert.
  - Nur 10 % der Fälle waren klinisch nicht signifikant (ISUP-Grad 1).
- **Reduzierte Überdiagnose:**
  - Im Vergleich zu nationalen Daten meldete Capio PCC 48 % weniger Niedrigrisiko-Prostatakrebsfälle.
  - Der Anteil von mittlerem Risiko-Krebs war höher (59 % vs. 42 % national), was auf eine frühere Erkennung signifikanter Krebsarten hindeutet.
- **Kosteneinsparungen:**
  - Die Kosten wurden um etwa 25 % gesenkt im Vergleich zu traditionellen diagnostischen Abläufen in Schweden.
  - Einsparungen ergaben sich durch weniger MRTs, reduzierte Biopsien und eine effiziente Ressourcennutzung.
- **Verbesserte Abläufe:**
  - Die standardisierten Diagnoseprozesse führten zu kürzeren Wartezeiten und reduzierten Klinikbesuchen.

## **Diskussion:**

- **Klinische Vorteile:**
  - Das Capio-Modell zeigte eine starke Fähigkeit zur Risikostratifizierung und zielgerichteten Diagnostik von klinisch signifikantem Prostatakrebs.
  - Die Kombination von Stockholm3 und MRT-gestützten Biopsien verbesserte die Erkennungsraten und vermied unnötige Eingriffe.
- **Praktische Umsetzung:**
  - Der Einsatz moderner Diagnosetools (Stockholm3, MRT) in standardisierten Abläufen ermöglichte eine effiziente und zuverlässige Diagnostik.
  - Die Delegation von Aufgaben an Pflegekräfte war erfolgreich und entlastete Ärzte.
- **Limitierungen:**

- Ergebnisse sind spezifisch für das schwedische Gesundheitssystem und erfordern Anpassungen für andere Länder.
- Fehlende Langzeitdaten zu Männern mit niedrigem S3M-Score oder negativem MRT.

**Fazit:**

Das Cadio PCC-Modell stellt einen wichtigen Fortschritt in der Prostatakrebsdiagnostik dar. Durch die Integration von Risikoabschätzung (Stockholm3) und moderner Bildgebung (MRT) konnten unnötige Verfahren reduziert und klinisch relevante Krebsarten gezielt erkannt werden. Die Ergebnisse sprechen für eine breite Implementierung vergleichbarer Ansätze zur Verbesserung der Patientenversorgung und Ressourcennutzung.

## Urologisches Spezialisten-Setting

### 7. Grönberg et al. Prostatakrebs-Diagnostik mit einer Kombination aus Stockholm3-Bluttest und multiparametrischer Magnetresonanztomographie. European Urology. 2018.

#### Hintergrund:

Das PSA-basierte Screening für Prostatakrebs ist mit mehreren Einschränkungen verbunden, darunter eine geringe Spezifität, die Überdiagnose von Niedrigrisiko-Krebsarten und unnötige Biopsien. Der Stockholm3 (S3M)-Test, der Protein-Biomarker, genetische Polymorphismen und klinische Variablen integriert, bietet eine genauere Risikostratifizierung. Diese Studie untersucht die Kombination von S3M mit multiparametrischer MRT (mpMRT) und gezielten Biopsien, um die Erkennung klinisch signifikanter Prostatakrebs (csPCa, Gleason  $\geq 7$ ) zu verbessern und gleichzeitig Überdiagnosen und Biopsien zu minimieren.

#### Studiendesign:

- **Setting und Teilnehmer:**

- Prospektive, multizentrische Diagnosestudie, durchgeführt 2016–2017 an drei Standorten in Schweden und Norwegen.
- Teilnehmer: 532 Männer im Alter von 45–75 Jahren, die zur Abklärung von Prostatakrebs überwiesen wurden.

- **Intervention:**

- Alle Teilnehmer erhielten den S3M-Test, eine MRT sowie systematische Biopsien (SBx) und – bei positivem MRT (PI-RADS  $\geq 3$ ) – zusätzlich MRT-gezielte Biopsien (TBx).
- **Verglichene Strategien:**
  1. SBx allein,
  2. MRT/TBx allein,
  3. S3M-gesteuerte MRT/TBx oder eine Kombination von SBx und TBx.

- **Ergebnisse:**

- **Primärziel:** Erkennung von csPCa.
- **Sekundärziel:** Reduktion der Biopsien und Entdeckung klinisch nicht signifikanter Krebsarten (Gleason 6).

## **Wesentliche Ergebnisse:**

- **Reduktion der Biopsien:**
  - Die Kombination von S3M und MRT/TBx reduzierte die Biopsierate um 38 % im Vergleich zu einer systematischen Biopsie bei allen Männern.
  - Werden nur Männer mit erhöhtem S3M-Risiko ( $\geq 10$  %) MRT/TBx unterzogen, sank die Biopsierate um 42 %.
- **Erkennung von csPCa:**
  - MRT/TBx allein entdeckte mehr csPCa als SBx (Relative Sensitivität [RS] = 1,05; 95 % KI: 0,96–1,14).
  - Die Kombination von S3M-gesteuertem MRT/TBx behielt eine hohe Sensitivität für csPCa bei und sparte unnötige Biopsien ein.
- **Reduktion der Überdiagnose:**
  - S3M + MRT/TBx reduzierte die Entdeckung von Niedrigrisiko-Krebsen um 46 % im Vergleich zu SBx allein.
  - Weniger Gleason-6-Tumoren wurden entdeckt, wodurch das Risiko einer Überbehandlung sank.

## **MRT-Befunde:**

- 19 % der Männer zeigten keine signifikanten Läsionen (PI-RADS  $< 3$ ), was das Potenzial von MRT zur Verfeinerung der Biopsieentscheidungen verdeutlicht.
- Die Größe der MRT-erkannten Läsionen korrelierte mit dem S3M-Risikoscore, was den ergänzenden Wert beider Methoden bestätigt.

## **Diskussion:**

- **Klinische Vorteile:**
  - Die Kombination von S3M und MRT ermöglicht eine gezieltere Risikostratifizierung und konzentriert die Diagnostik auf Männer mit hohem Risiko.
  - Die Methode verringert die Zahl unnötiger Biopsien und Überdiagnosen, ohne die Entdeckungsrate klinisch relevanter Krebse zu beeinträchtigen.
- **Kosteneffizienz:**

- Trotz höherer Kosten durch MRT könnten Einsparungen durch weniger Biopsien und weniger Überbehandlungen die Gesamtkosten kompensieren.

- **Einschränkungen:**

- Die Studienpopulation bestand überwiegend aus skandinavischen Männern.
- Unterschiede in der Erfahrung mit MRT und in der Krankheitsprävalenz zwischen den Zentren könnten die Ergebnisse beeinflusst haben.

**Fazit:**

Die Kombination von Stockholm3 und MRT-gezielten Biopsien verbessert die Diagnostik von Prostatakrebs, indem sie klinisch relevante Krebsarten gezielter entdeckt und gleichzeitig unnötige Eingriffe reduziert. Dieses Modell ist vielversprechend für die klinische Praxis und bietet einen effizienteren, personalisierten Ansatz für die Prostatakrebsdiagnostik.

## **Urologisches Spezialisten-Setting**

### **8. Vigneswaran et al. Stockholm3 in einer multiethnischen Kohorte zur Erkennung von Prostatakrebs (SEPTA): Eine prospektive multizentrische Studie. Journal of Clinical Oncology. 2024.**

#### **Hintergrund:**

Der Stockholm3 (S3M)-Test ist ein Risikovorhersage-Tool, das Biomarker, genetische Risikofaktoren und klinische Variablen kombiniert, um die Prostatakrebsdiagnostik zu verbessern. Obwohl der Test bereits in europäischen Populationen validiert wurde, war seine Leistung in ethnisch und rassistisch vielfältigen Gruppen bisher nur unzureichend untersucht. Die SEPTA-Studie (Stockholm3 Evaluation in a Prospective Trial of a Multiethnic Cohort) hatte das Ziel, die Sensitivität und Spezifität von S3M bei der Erkennung von klinisch signifikantem Prostatakrebs (csPCa, ISUP-Grad  $\geq 2$ ) im Vergleich zu PSA zu bewerten.

#### **Studiendesign:**

- **Setting und Teilnehmer:**

- Prospektive, multizentrische Studie, durchgeführt zwischen 2019 und 2023 an 17 Standorten in Nordamerika (USA und Kanada).
- Eingeschlossen wurden Männer im Alter von 45–75 Jahren, die sich aufgrund klinischen Verdachts auf Prostatakrebs einer Biopsie unterzogen.
- **Zielgruppen:**
  - Asiaten: 16 % (n=350)
  - Schwarze/Afroamerikaner: 24 % (n=505)
  - Hispanics: 14 % (n=305)
  - Weiße: 46 % (n=969)
- Insgesamt wurden 2.129 Männer in die Analyse aufgenommen.

- **Primäre Endpunkte:**

- Nachweis einer nicht unterlegenen Sensitivität von S3M (Cutoff  $\geq 15$ ) im Vergleich zu PSA (Cutoff  $\geq 4$  ng/mL) bei der Erkennung von csPCa.
- Überlegenheit von S3M hinsichtlich Spezifität (Reduktion unnötiger Biopsien).

## Wichtigste Ergebnisse:

- **Gesamtleistung:**

- **Sensitivität:** S3M war PSA nicht unterlegen (relative Sensitivität: 0,95; 95 % KI: 0,92–0,99).
- **Spezifität:** S3M war nahezu dreimal spezifischer als PSA (relative Spezifität: 2,91; 95 % KI: 2,63–3,22) und reduzierte unnötige Biopsien um 45 %.

- **Subgruppenanalyse:**

- S3M hielt in allen ethnischen Gruppen eine vergleichbare Sensitivität (Spanne: 0,91–0,98) und überlegene Spezifität (Spanne: 2,51–4,70).
- Reduktion unnötiger Biopsien:
  - Asiaten: 46 %
  - Schwarze: 46 %
  - Hispanics: 53 %
  - Weiße: 42 %
- Die konsistente Leistung zeigt, dass S3M ohne Anpassungen für verschiedene Bevölkerungsgruppen nutzbar ist.

- **Reduktion von Niedrigrisiko-Krebs:**

- S3M reduzierte die Erkennung von ISUP-Grad-1-Krebsen und lenkte Biopsien stärker auf klinisch signifikante Fälle.

- **AUC-Leistung:**

- S3M erreichte eine diagnostische Genauigkeit (AUC) von 0,82 gegenüber 0,66 bei PSA über alle Subgruppen hinweg.

## Implikationen:

- **Klinischer Nutzen:**

- S3M verbessert die diagnostische Präzision in ethnisch diversen Populationen, reduziert unnötige invasive Eingriffe und adressiert Screening-Ungleichheiten.
- Der Test kann flexibel in bestehende Diagnosestrategien integriert werden, z. B. als Reflex-Test nach einem PSA-Screening.

- **Bevölkerungsebene:**

- Die Reduktion von Überdiagnosen und Überbehandlungen ist besonders wertvoll in Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem PCa-Mortalitätsrisiko (z. B. Schwarze).
- **Ressourceneffizienz:**
  - Durch weniger Biopsien und ggf. den Verzicht auf MRTs bei Niedrigrisikopatienten bietet S3M eine kosteneffiziente Screeningstrategie.

#### **Herausforderungen und Einschränkungen:**

- **Biopsie-Bias:**
  - Alle Studienteilnehmer erhielten eine Biopsie, was Rückschlüsse auf Männer mit negativen MRT-Befunden (die eine Biopsie hätten vermeiden können) einschränkt.
- **MRT-Nutzung:**
  - Nur 16 % der Teilnehmer erhielten eine MRT, was die Bewertung des Tests im Kontext moderner Bildgebung begrenzt.
- **Validierungsumfang:**
  - Weitere Studien sind notwendig, um S3M in nicht-biopsiebasierten Settings und in Kombination mit MRT zu validieren.

#### **Fazit:**

Die SEPTA-Studie zeigt, dass Stockholm3 ein zuverlässiges und effektives Instrument für die Prostatakrebsdiagnostik in multiethnischen Populationen ist. Der Test reduziert unnötige Biopsien, erhält gleichzeitig eine hohe Sensitivität für csPCa und unterstützt eine gerechtere, effizientere Patientenversorgung.

## Urologisches Spezialisten-Setting

### 9. Tilki et al. Externe Validierung von Stockholm3 in einer retrospektiven deutschen klinischen Kohorte. *European Urology Focus*. 2024.

#### Hintergrund:

Das PSA-basierte Screening für Prostatakrebs ist durch Überdiagnosen und unnötige Biopsien begrenzt. Der Stockholm3 (S3M)-Test ist ein blutbasierter diagnostischer Ansatz, der Protein-Biomarker, genetische Marker und klinische Daten kombiniert, um die Risikostratifizierung und die Erkennung klinisch signifikanter Prostatakrebs (csPCa, ISUP-Grad  $\geq 2$ ) zu verbessern. Ziel dieser Studie war es, Stockholm3 in einer deutschen klinischen Kohorte extern zu validieren und seine Leistung mit PSA und dem Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator (RPCRC) zu vergleichen.

#### Studiendesign:

- **Setting und Teilnehmer:**
  - Studie durchgeführt an der Martini-Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland.
  - Retrospektive Analyse von 405 Männern im Alter von 50–75 Jahren, die zwischen 2014 und 2017 Prostatabiopsien erhielten.
  - **Einschlusskriterien:** Erhöhte PSA-Werte ( $\geq 3$  ng/mL) oder auffällige digital-rektale Untersuchung (DRE).
  - Alle Teilnehmer erhielten systematische 10–12-Kern-Biopsien; MRT wurde in dieser Kohorte nicht eingesetzt.
- **Verglichene Diagnosemethoden:**
  - **Stockholm3 (S3M):** Bluttest mit PSA, freiem PSA, hK2, MSMB, MIC1, genetischen Markern und klinischen Faktoren (Alter, Familienanamnese, frühere Biopsien).
  - **PSA ( $\geq 3$  ng/mL):** Standardverfahren zur Biopsie-Indikation.
  - **RPCRC:** Risikorechner basierend auf PSA, DRE, Familienanamnese und früheren Biopsien.
- **Primäre Endpunkte:**
  - Erkennung von csPCa (ISUP-Grad  $\geq 2$ ).
  - Reduktion unnötiger Biopsien (gutartige oder niedriggradige Befunde).
  - Diskriminationsgenauigkeit (AUC – Area Under Curve) der jeweiligen Methoden.

## **Wesentliche Ergebnisse:**

- **Diagnostische Leistung:**
  - Stockholm3 erreichte eine AUC von 0,80 (95 % KI: 0,76–0,85) und übertraf damit RPCRC (AUC: 0,75) und PSA (AUC: 0,63).
  - S3M behielt eine hohe Sensitivität (92 %) für csPCa bei, während die Spezifität gegenüber PSA deutlich verbessert wurde.
- **Reduktion unnötiger Biopsien:**
  - Mit einem Stockholm3-Schwellenwert ( $\geq 15$ ) wurden 52 % weniger Biopsien durchgeführt als mit PSA-basiertem Screening.
  - Gleichzeitig wurden 92 % aller csPCa-Fälle erkannt.
- **Erkennung von klinisch relevantem Krebs:**
  - 31 % der Teilnehmer (128 Männer) hatten csPCa. Stockholm3 identifizierte nahezu alle dieser Fälle mit deutlich weniger unnötigen Biopsien.
- **Vergleich mit RPCRC:**
  - Stockholm3 zeigte eine bessere Diskriminationsleistung und Kalibrierung, während RPCRC das Risiko in dieser Kohorte unterschätzte.
  - Stockholm3 lieferte einen positiven klinischen Netto-Nutzen, während RPCRC bei relevanten Schwellenwerten einen negativen Netto-Nutzen zeigte.

## **Implikationen:**

- **Klinischer Nutzen:**
  - Die Integration von Stockholm3 in die Prostatakrebsdiagnostik erhöht die Effizienz, indem unnötige Eingriffe reduziert und gleichzeitig klinisch relevante Fälle zuverlässig erkannt werden.
  - Der Test kann die Patientenführung optimieren und den Ressourceneinsatz im Gesundheitssystem senken.
- **Gesundheitssystemische Auswirkungen:**
  - Weniger Biopsien bedeuten geringere Komplikationen (z. B. Infektionen, Hospitalisierungen) und Kosteneinsparungen.

- Stockholm3 kann als effektives Prä-Biopsie-Tool im klinischen Alltag dienen.
- **Generalisierbarkeit:**
  - Diese externe Validierung in einer nicht-skandinavischen Population stützt die breite Anwendung von Stockholm3 in europäischen Gesundheitssystemen.
  - Weitere Studien, die MRT in die Diagnostik integrieren, sind notwendig.

### **Einschränkungen:**

- **Fehlende MRT-Daten:** Da MRT nicht Teil des Designs war, konnte Stockholm3 im Kontext moderner MRT-gestützter Diagnostik nicht bewertet werden.
- **Retrospektiver Charakter:** Die retrospektive Analyse könnte zu Selektionsbias führen und die Datenqualität einschränken.
- **Single-Center-Studie:** Ergebnisse sind möglicherweise nicht vollständig auf andere Kliniken mit unterschiedlichen Patientenprofilen übertragbar.

### **Fazit:**

Die externe Validierung von Stockholm3 in einer deutschen Kohorte zeigte, dass der Test klinisch relevante Prostatakrebse zuverlässig erkennt und gleichzeitig unnötige Biopsien deutlich reduziert. Diese Ergebnisse sprechen für die Integration von Stockholm3 in diagnostische Abläufe zur Verbesserung von Präzision und Ressourceneffizienz.