

Handout für Urologen: Positionierung von Stockholm3 in der neuen S3-Leitlinie Prostatakarzinom

1. Einleitung: von PSA zu Präzision

Mit der neuen S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 8.1, August 2025) vollzieht die deutsche Urologie einen entscheidenden Wandel. Weg von der starren, PSA-basierten Früherkennung hin zu einer risikoadaptierten, patientenzentrierten Diagnostik. Die Leitlinie betont:

- den Einsatz validierter Biomarker zur Verbesserung der diagnostischen Präzision
- die Reduktion unnötiger Biopsien und MRTs zur Vermeidung von Überdiagnose
- die Fokussierung auf klinisch signifikante Prostatakarzinome (csPCa, ISUP ≥ 2)

Der Stockholm3-Test (STHLM3) erfüllt diese Anforderungen in einzigartiger Weise seit über 10 Jahren: Er kombiniert PSA, fünf zusätzliche Proteinmarker (PSA, gesamt und frei, KLK2, MSMB, MIC-1), genetische Polymorphismen (60 *single nucleotide polymorphisms*, SNPs) und klinische Variablen (Alter, Familienanamnese, frühere Biopsien, Medikamenteneinnahme).

Damit erlaubt Stockholm3 eine probabilistische Risikostratifizierung, die das individuelle Risiko für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms berechnet.

Stockholm3 ersetzt nicht den PSA-Test er erweitert ihn, macht ihn präziser und klinisch aussagekräftiger.

2. Stockholm3 im Kontext der neuen S3-Leitlinie

Die S3-Leitlinie 2025 nennt Stockholm3 mehrfach explizit als evidenzbasiertes Biomarkersystem. Sie positioniert ihn klar als Filtertest vor MRT und Biopsie, um unnötige invasive Diagnostik zu vermeiden.

*„Blut- oder Urin-basierte Biomarkersysteme wie PHI®, 4Kscore®, **Stockholm3**®, Proclarix® [...] können indolente Prostatakarzinome identifizieren bzw. in den Entscheid zur weiteren Diagnostik herangezogen werden, um invasive Diagnostik zu vermeiden.“* (S3-Leitlinie, 2025, Kap. 6.2.2)

Ziele laut Leitlinie:

1. Früherkennung klinisch signifikanter Karzinome (ISUP GG ≥ 2)
2. Vermeidung von Überdiagnosen (ISUP GG 1)
3. Integration von Biomarkern in risikoadaptierte Strategien

Stockholm3 erfüllt alle diese Kriterien:

- Validiert in prospektiven, randomisierten Studien

- Im Gegensatz zu PSA unabhängig von biologischen Schwankungen
- Keine methodische Variabilität durch zentrale Laboranalyse in Uppsala (keine Ringversuche erforderlich)
- seit 2023 in den skandinavischen und seit 2024 in den AUA-Leitlinien verankert.
- Über 120.000 Tests im Routineeinsatz seit über 10 Jahren

3. Wissenschaftliche Evidenz: validiert, reproduzierbar, klinisch relevant

3.1. Populationsbasierte Validierung [1, 2]

- > 58.000 Männer (Alter 50-69 Jahre)
- Stockholm3 erkennt signifikante Karzinome doppelt so häufig wie PSA bei gleicher Biopsierate
- AUC: 0,74 vs. 0,56 gegenüber PSA allein ($p < 0,001$)
- Sensitivität: 90 %, Spezifität: 91 %
- Reduktion unnötiger Biopsien um 32-50 %

3.2. Kombination mit MRT: STHLM3-MRI Studien [3]

- Prospektiv, randomisierter Vergleich von PSA ≥ 3 ng/ml + MRT vs. Stockholm3 + MRT bei 12.750 Männern
- Ergebnisse: 76 % weniger Biopsien, 36 % weniger MRTs, +22 % höhere Sensitivität für csPCa (ISUP GG ≥ 2)
- **Fazit:** Stockholm3 + MRT erkennt gleich viele oder mehr signifikante Tumoren, reduziert aber die Belastung für Patienten und das Gesundheitssystem erheblich.

3.3. Real-World-Evidenz aus Skandinavien [4, 5]

- Einführung von Stockholm3 in 90 % aller Praxen der Region Stavanger (Norwegen), nur Patienten mit PSA $\geq 1,5$ ng/ml wurden getestet [4].
 - o Anteil csPCa stieg von 42,1 % auf 64,9 %,
 - o Anteil indolenter Tumoren (ISUP GG 1) sank von 57,9 % auf 35,1 %,
 - o **Fazit:** Stockholm3 steigert die klinische Treffsicherheit signifikant und reduziert Überdiagnosen.
- Capio Prostate Center (Stockholm, Schweden) [5]
 - o >6.000 Tests/Jahr in der Routine
 - o PSA 1,5-2,9 ng/ml: 27 % positiver Stockholm3 (≥ 11 %),
 - o 50 % der Biopsierten (71/143) hatten ein csPCa (ISUP ≥ 2)
 - o **Fazit:** Stockholm3 detektiert relevante Tumoren auch bei niedrigem PSA.

3.4. Deutsche Validierung [6]

- Validierung in einer deutschen Kohorte (n=405) an der Martini-Klinik, Hamburg
- AUC 0,80 (Stockholm3) vs. 0,66 (PSA)
- Deutliche Reduktion (>50 %) unnötiger Biopsien bei gleicher Detektionsrate signifikanter Karzinome
- **Fazit:** Stockholm3 funktioniert zuverlässig unter deutschen Versorgungsbedingungen.

3.5. LUTS-Subgruppe [7]

- 4.588 Männer, davon 1.544 (34 %) mit moderaten LUTS (aus Grönberg et al. 2015), medianes Alter 64 Jahre
- Stockholm3 (AUC 0,77) > PSA-Dichte (0,70) > PSA (0,61) (p < 0,02).
- Biopsieempfehlung ab Score $\geq 0,11$: bei 53 % weniger Biopsien, mit nur 5,1 % Risiko ein csPCa zu übersehen.
- **Fazit:** Stockholm3 ist besonders nützlich bei Männern mit LUTS, um BPH-bedingte PSA-Erhöhungen von malignen Prozessen zu unterscheiden.

4. Anwendung in der klinischen Praxis (Algorithmus)

- PSA-Bestimmung ab 45 Jahren (nach Aufklärung)
- bei PSA $\geq 1,5$ ng/ml \rightarrow Stockholm3-Test
- Score <11 \rightarrow Kontrolle individuell, z.B. nach 24 Monaten
- Score ≥ 11 \rightarrow MRT
- PI-RADS 3-5 target / gezielte Biopsie
- PI-RADS 1-2 + hoher Score (> 15) \rightarrow systematische Biopsie erwägen (partizipative Entscheidungsfindung)

Stockholm3 repräsentiert den neuen Standard der Früherkennung beim Prostatakarzinom: wissenschaftlich validiert, klinisch etabliert und leitlinienkonform.

5. Literatur (Auswahl):

1. Gronberg, H., et al., *Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study*. Lancet Oncol, 2015. **16**(16): p. 1667-76.
2. Gronberg, H., et al., *Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging*. Eur Urol, 2018. **74**(6): p. 722-728.
3. Nordstrom, T., et al., *Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial*. Lancet Oncol, 2021. **22**(9): p. 1240-1249.
4. Viste, E., et al., *Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience*. Scand J Prim Health Care, 2020. **38**(3): p. 315-322.
5. Palsdottir, T., et al., *The Capio Prostate Cancer Center Model for Prostate Cancer Diagnostics-Real-world Evidence from 2018 to 2022*. Eur Urol Open Sci, 2024. **61**: p. 29-36.
6. Tilki, D., et al., *External Validation of Stockholm3 in a Retrospective German Clinical Cohort*. Eur Urol Focus, 2024.
7. Nordstrom, T., et al., *Identifying Prostate Cancer Among Men with Lower Urinary Tract Symptoms*. Eur Urol Open Sci, 2021. **24**: p. 11-16.