

Bezeichnung

PSA

Synonym

Prostata-Spezifisches-Antigen

Handelsname

Keiner

Pathophysiologie

PSA ist ein Glykoprotein mit einer Kohlenhydratkette. Sein Molekulargewicht beträgt etwa 33 kD. Die Hauptfunktion des PSA besteht in der Verflüssigung gelartiger Proteine des Ejakulats, welche die Beweglichkeit der Spermien blockieren. In der Seminalflüssigkeit kommt PSA in freier Form vor, im Plasma hingegen sowohl frei, als auch komplexiert mit α -1-Antichymotrypsin (Molekulargewicht ca. 100 kD) sowie komplexiert mit α -2-Makroglobulin. Bei Frauen kann PSA aufgrund einer Expression in den Paraurethraldrüsen in sehr geringen Mengen vorkommen. Die Halbwertszeit von PSA nach radikaler Prostatektomie liegt zwischen 2,2 und 3,2 Tagen. Die Halbwertszeit des freien PSA liegt bei ca. 110 Minuten. Der Hauptanteil des schnellen Abfalls des Gesamt-PSA nach Prostatektomie ist auf den Abfall des freien PSA zurück zu führen. Komplextiertes PSA wird über die Leber eliminiert, freies PSA, mit einem Molgewicht um 30 kD, überwiegend über die Niere.

- Die Indikation der Bestimmung von PSA besteht in der Diagnose des Prostatakarzinoms (**Tumormarker für das Prostatkarzinom, Verlaufsmarker für das Prostatkarzinom**).

Das Prostatakarzinom ist der am häufigsten diagnostizierte Tumor des Mannes und die zweithäufigste Krebstodesursache nach dem Bronchuskarzinom. PSA wird überwiegend von normalem, hyperplastischem und malignem Prostatagewebe gebildet. Ca. 10 % aller asymptomatischen Männer in der Altersgruppe ab 50 Jahre weisen einen PSA-Wert > 4 ng/ml auf. Anhand mehrerer Studien ist heute belegt, dass durch die PSA-Bestimmung in Kombination mit rektaler Untersuchung 2-3mal häufiger Prostatakarzinome entdeckt werden, als durch die digitale rektale Untersuchung allein. Problematisch bleibt die Abgrenzung zwischen benigner Prostatathyperplasie und Prostatakarzinom sowie hoch- und niedrig malignem Prostatakarzinom.

Folgende Verfahren sollen die Wertigkeit des PSA zur Diagnostik des Prostata-Karzinoms verbessern:

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity):

Man geht heute davon aus, dass bei Patienten mit einem Prostatakarzinom das Prostatavolumen schneller zunimmt als bei der benignen Hyperplasie (BPH). Der PSA-Anstieg pro Zeiteinheit erlaubt daher das Wachstumsverhalten und die Differenzierung von Prostatagewebe abzuschätzen. Dieses Konzept der Verbesserung der PSA-Spezifität wird als PSA-Velocity bezeichnet und bedeutet die PSA-Erhöhung pro Zeiteinheit, gemessen in ng/ml/Jahr.

Die PSA-Density

ist der Quotient aus PSA-Konzentration und sonographisch bestimmtem Prostatavolumen. Der Nutzen der PSA-Density zur Früherkennung von Prostatakarzinom wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Studien konnten zeigen, dass der PSA-Wert mit zunehmendem Lebensalter ansteigt. Die altersspezifischen PSA-Grenzwerte bieten eine höhere Sensitivität für jüngere Männer und eine höhere Spezifität für ältere Männer. Die altersspezifischen Grenzwerte sind also ein wertvolles Hilfsmittel bei der Bewertung der PSA-Werte in der Vorsorgeuntersuchung.

Freies PSA

Molekulare Formen des PSA in Samenflüssigkeit und Serum:

Samenflüssigkeit

Molekulare Form	Anteil/Menge	Immunologisch erfassbar
<i>f</i> PSA (aktive Protease)	60-70 %	+
<i>f</i> PSA (inaktivierte Protease)	30-40 %	+
PSA-PCI	< 5%	+
<i>t</i> PSA (frei + komplexiert)	100% 0,3-3 mg/ml (9-90 μ mol)	+

Serum

Molekulare Form	Anteil/Menge	Immunologisch erfassbar
<i>f</i> PSA (inaktivierte Protease)	5-40 %	+
PSA-ACT	60-95 %	+

PSA-MG	?	-
PSA-AT	< 1 %	+
PSA-ITI	< 1 %	+
t PSA (frei + komplexiert)	100%	+

Normal: 0-4 ng/ml (< 0,12 nmol)
pathologisch: 4->500ng/ml(0,12 bis 10nmol)

f PSA: freies (nicht komplexiertes PSA)

t PSA: gesamtes immunologisch nachweisbares PSA

PSA-ACT: kovalenter PSA-Komplex mit α -1-Antichymotrypsin

PSA-AT: kovalenter PSA-Komplex mit α -1-Antitrypsin

PSA-ITI: kovalenter PSA-Komplex mit Inter- α -Trypsininhibitor

PSA-MG: kovalenter PSA-Komplex mit α -2-Makroglobulin

PSA-PCI: kovalenter PSA-Komplex mit Protein-C-Inhibitor

- Die Hauptindikation der freien PSA-Bestimmung liegt in der **Abgrenzung einer benignen Prostata-Hyperplasie von einem Prostata-Carcinom**,

bei unbehandelten Patienten mit einer Gesamt-PSA-Konzentration von 2 - 20 ng/ml durch Quotientenbildung der freien zur gesamten PSA-Konzentration (PSA-Quotient). Die gesamte und freie PSA-Konzentration muss aus derselben Probe bestimmt werden.

Quotient Freies-PSA/Gesamt-PSA

Durch den Einsatz von Antikörpern gegen verschiedene Epitope des PSA ist es möglich, freies und an ACT gebundenes PSA zu unterscheiden und getrennt zu bestimmen. Obwohl im humanen Serum α -1-Antichymotrypsin im Überschuss vorliegt, wurde bei Patienten mit einer BPH ein hoher Anteil freies PSA von ca. 30 % gefunden. Bei Patienten mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom betrug der Anteil des freien PSA jedoch nur 15 % und weniger. Die Bestimmung des f PSA/t PSA-Quotienten ist heute die beste Methode, die Spezifität des PSA in der Vorsorgeuntersuchung zu erhöhen.

Hochsensitives-PSA

Der Elecsys-Total-PSA-Assay der Firma Roche wird, auf Grund seiner Empfindlichkeit (**Funktionelle analytische Sensitivität** <0,03 μ g/l) als

- Tumormarker für Rezidive nach Prostatektomie**

(High-Sensitive-PSA) eingesetzt und misst gebundenes wie freies PSA.

Ansonsten gelten für ihn die gleichen Indikationen wie das Gesamt-PSA (**Tumormarker für Prostatakarzinom, Verlaufsmarker für das Prostatakarzinom**).

Nach radikaler Prostatektomie sollte PSA im Serum 4 Tage post-OP nicht mehr nachweisbar sein, da dieser Eingriff sämtliches Prostatagewebe (normales, BPH und Karzinom) aus dem Körper entfernt. In Verlaufsbeobachtungen zeigt sich, dass eine PSA-Konzentration > 0,2 μ g/l nach radikaler Prostatektomie als Hinweis auf ein Rezidiv interpretiert werden kann, wenn nach dem Eingriff der PSA-Spiegel auf nicht messbare Werte gesunken ist. Durch methodische Fortschritte verschiebt sich die Grenze nach unten - derzeit auf ca. 0,1 μ g/l (Hoch-Sensitives PSA). Durch die Verwendung ultrasensitiver PSA-Bestimmungen ist es möglich, Rezidive nach radikaler Prostatektomie früher als bisher zu erkennen.

Ab dem 5.10.2010 wird in der ZEKCh nur noch HS-PSA und oder fPSA bestimmt.

Indikation

- Die Hauptindikation der freien PSA-Bestimmung liegt in der **Abgrenzung einer benignen Prostata-Hyperplasie von einem Prostata-Carcinom**,
- Tumormarker für Rezidive nach Prostatektomie**
- Die [S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinomes](#) empfiehlt, dass Männer die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahre haben, über die Möglichkeiten der Früherkennung informiert werden sollen. Sofern keine Biopsie nötig ist, orientiert sich für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und das Alter des Patienten. Ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre gilt:
 - PSA < 1 ng/ml: Alle 4 Jahre.
 - PSA 1 - 2 ng/ml: Alle 2 Jahre.
 - PSA > 2ng/ml: Jedes Jahr.
 - Für Männer über 70 bei einem PSA < 1 ng/ml wird kein weiteres PSA-Screening empfohlen.

Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Der PSA-Wert selber ist Schwankungen unterworfen(2), die häufig nicht durch ein

Prostatakarzinom verursacht sind. So haben Untersuchungen gezeigt, dass ein Unterschied zwischen zwei Messungen von 30-46% häufig allein auf biologische und/oder laboranalytische Ursachen zurückgeführt werden kann.

Ein Einfluss der digital-rektalen Untersuchung der Prostata auf die Serum-PSA-Konzentration konnte erstmals 1992 demonstriert werden, die Signifikanz bleibt aber bis heute umstritten. Seitdem sind eine Reihe von Einflussfaktoren beschrieben worden: Die Prostata-Massage, der Harnverhalt, die Ejakulation, die Zystoskopie, der Katheterismus, die Koloskopie und der transrektale Ultraschall der Prostata. Bei einigen dieser Studien zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Gesamt-PSA, wenn die klinische Relevanz auch gering blieb. Volkmer (6) und Mitarbeiter entnahmen mehrfach Blutproben nach digital-rektaler Untersuchung oder transrektaler Stanzbiopsie der Prostata in unterschiedlichen Zeitabständen von 1 Minute bis 24 Stunden. Bei den meisten Patienten wurden die maximalen PSA-Erhöhungen zwischen 30 und 60 Minuten nach der Punktion registriert.

Der Einfluss einer Niereninsuffizienz auf den PSA-Quotient ist noch nicht eindeutig geklärt, seine Anwendung bei niereninsuffizienten Patienten ist jedoch eingeschränkt.

(Gesamt-) PSA und freies PSA:

Wie bei allen immunologischen Tests können HAMA, und Rheumafaktoren den Test stören.

Hochsensitives PSA:

Wie für alle Immuno-Assays besteht die Möglichkeit der Interferenz durch Rheumafaktoren (> 1500 IU/ml) und HAMA (**H**umane-**A**nti-**M**aus-**A**ntikörper). Spezifisch für Elecsys-Immunoassays gilt, dass Antikörper gegen Ruthenium (rar), gegen Streptavidin sowie hohe Biotin-Blutkonzentrationen (> 60 ng/ml, eher selten) den Test stören können.

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probenabnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen.

Anforderung:

Wird in der beleglosen Anforderung der Test "PSA-Früherkennung" gewählt, so wird hs-PSA bestimmt; liegt die Konzentration des hs-PSA >1µg/l und <20µg/l wird freies PSA für diese Probe nachbestimmt.

Einheit

µg/l

Probenmaterial

In Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen.:



Referenzbereiche

Die Referenzbereiche sind altersabhängig.

(Gesamt-)PSA:

Für Erwachsene gilt orientierend: <4,1 ng/ml (95% Perzentile der Altersgruppe 60-69 Jahre).

Bei einem Cutoff von 4,0 ng/ml beträgt der positive prädikative Wert 39%

Quelle: Packungsbeilage Reagenz Version 2014-04, V5.0 Deutsch

Da der Marker total PSA-Elecsys auch zur Überwachung eines Rezidivs nach Prostatektomie angewandt wird, gibt es keinen Referenzwert im eigentlichen Sinne, entscheidend ist hier der Verlauf, bzw. Wiederanstieg, nach Prostatektomie.

Nach Prostatektomie wird ein Anstieg von > 0,2 ng/ml als signifikant gewertet.

Für die Grenzwerte der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit werden Anstiege zwischen 0,35 bis 0,75ng/ml/Jahr empfohlen. (10)

Alter (Jahre)	N	tPSA (ng/ml)	
		Median	95% Perzentile
<40	45	0,57	1,4
40 - 49	42	0,59	2,0
50 - 59	107	0,75	3,1
60 - 69	41	1,65	4,1
>69	9	1,73	4,4

Bis zum 5.10.2010:

Orientierend gilt für erwachsene Männer < 4 µg/l

Quelle: Herstellerangabe: Tosoh Bioscience Packungsbeilage Rev.12-03 Seite 3

Referenzwerte für Gesamt-PSA welche von der Firma TOSOH in einer europäischen Bevölkerung ermittelt wurden:

Material und Methoden.

217 Proben stammten von Männern aus dem Raum Athen (Griechenland). Von diesen 217 Patienten wurden 122 als gesund befunden, bei 95 wurde nach Biopsie eine Prostatakrebs-Erkrankung diagnostiziert. PSA wurde gemäß den Angaben des Herstellers mit dem Tosoh ST AIA-PACK PSAII ermittelt.

Von den 217 Proben wiesen 139 einen positiven Befund (> 4 ng/ml), 78 ein negatives Ergebnis (< 4 ng/ml) auf:

PSA- Konzentration	Prostata-Gesunde (Biopsie)	Prostatakrebs- Patienten
< 4 ng/ml	67	11
> 4 ng/ml	55	84

Aus dieser Studie geht hervor, dass der positive prädiktive Wert bei 60,43%, der negative prädiktive Wert bei 85,9%, die diagnostische Empfindlichkeit bei 88,42% und die diagnostische Spezifität bei 54,92% liegt.

freies PSA:

Die Referenzbereiche sind altersabhängig und geschlechtabhängig.

Für Erwachsene Männer gilt orientierend: ein Quotient Frei/Gesamt von >25%.

Ein Cutoff von 25 % führt zum Nachweis von 92,5 % Prostatakrebs; unnötige Biopsien werden damit bei 20,3 % der Männer ohne Prostatakrebs vermieden (Literatur 9 Seite 3).

Quelle: (Literatur: 7 und 9)

Hochsensitives-PSA:

Für Erwachsene gilt orientierend: <4,1 ng/ml

Quelle: Roche, Produktinformation total PSA Elecsys, Ausgabe Dezember 1998, Seite 25

Da der Marker total PSA-Elecsys zur Überwachung eines Rezidivs nach Prostatektomie angewandt wird, gibt es keinen Referenzwert im eigentlichen Sinne, entscheidend ist hier der Verlauf, bzw. Wiederanstieg, nach Prostatektomie.

Methode/Meßverfahren/Gerät

freies PSA:

Ab 31.1.2017: e801-Modul des Cobas 8000 mit dem Reagenz ElectroChemiLumineszenz

ImmunoAssay „ECLIA“ der Firma Roche.

Ab dem 5.10.2010: ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 6000.

Die Methode wurde am Stanford Referenzstandard/WHO 96/670 (90% PSA-ACT + 10% freies PSA) standardisiert. Kein High-dose Hook-Effekt bei fPSA-Konzentrationen bis 15000 ng/mL.

Bis zum 5.10.2010: **PSA, freies PSA:** Fluoreszenz-Enzymimmunoassay am Tosho Bioscience Analysenautomaten AIA21.

Die Kalibratoren sind gemäß dem 1. IRP 96/670 der WHO standardisiert.

Ein „High-dose-Hook-Effekt“ ist bis 10.000 µg/l ausgeschlossen

Hochsensitives-PSA

Ab 31.1.2017: e801-Modul des Analyseautomaten Cobas 8000 mit dem ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ der Firma Roche.

Ab dem 5.10.2010 **Hochsensitives-PSA:**

ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ am Roche Immunoassay Analyseautomaten Cobas 6000. D.h.: Ab dem 5.10.2010 wird in der ZEKCh nur noch HS-PSA bestimmt.

Funktionelle analytische Sensitivität <0,03 µg/l (deshalb wird der Assay auch als hochsensitiv bezeichnet).

Analytische Sensitivität: 0.003 µg/l.

Die Methode wurde am WHO 96/670 Standard (90% PSA-ACT + 10% free PSA) standardisiert. Kein Highdose-Hook-Effekt bis 17000 µg/.

Analysenfrequenz

- Routine:Täglich,i. d. R. innerhalb 4 Stunden.

Eilfall: 2 Stunden nach tel. Anfrage.

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

(Gesamt)-PSA und Freies PSA:

1. Angelsen A, Hole A, Lundmo P, Romslo I. Digital Rectal Examination Does Not Increase Serum Concentrations of Prostatic-Specific Antigen. Clin Chem 1992;38/5:782.
2. Dejter SW, Martin JS, McPherson RA, Lynch JH. Daily Variability in Human Serum Prostate-Specific Antigen and Prostatic Acid Phosphatase: A Comparative Evaluation. Urology 1988;XXXII/4:288-92.
3. Hamm M, Semjonow A, Rathert P. Lagerungsstabilität des prostata-spezifischen Antigens in Serumproben. Akta Urologica 1996;27:141-5. Jung, Klaus., von Klinggräff, Philipp, Brux, Brigitte, Sinha, Pranav, Schnorr, Dietmar, and Loening, Stefan A. Preanalytical Determinants of Total and Free Prostate-Specific Antigen and Their Ratio: Blood Collection and Storage Conditions. Clinical Chemistry 44[3], 685-688. 1998.
4. Little B, Young M. How to use PSA to screen for Prostate Cancer. IJCP 2003;57:40-2.
5. Wai CL, Tambyah P, Leong SO, Lee EJC. Serum Tumor Markers in Patients on Dialysis and Kidney Transplantation. Adv Perit Dialys 1994;10:109-12.
6. Volkmer BG, Gottfried H-W, Herkommer K, Küfer R, Nesslauer T. Lassen Veränderungen des Prostata-spezifischen Antigen-(PSA-)Spiegels nach Prostatastanziopsie Rückschlüsse auf das pathologische Ergebnis zu? Journal für Urologie und Urogynäkologie 2004; 11 (2) (Ausgabe für Deutschland), 8-11
7. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. J Urol 1998;159:5-12.
8. L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005
9. Produktinformation der Firma Roche freies PSA 2010-07, V 9 Deutsch
10. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Langversion. AWMF-Register-Nummer 043/022OL.
11. Packungsbeilage Reagenz Version 2014-04, V5.0 Deutsch

Hochsensitives PSA.

1. Firma Roche. Produktinformation total PSA Elecsys, Ausgabe Dezember 1998