

Aus der Klinik für Urologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Peter Albers

**Persistierende oder stattgehabte Infektionen mit sexuell übertragbaren  
Erregern als Ursache für PSA-Wert-Erhöhungen bei jungen Männern im  
Rahmen der PROBASE Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jale Lakes

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Albers

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Jörg Timm

„Mal nah, mal näher, mal fremd, doch immer da“  
Für meine Eltern

## **Zusammenfassung**

Das Prostatakarzinom (PCA) ist in Deutschland die häufigste Krebsart des Mannes und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Daher wird seit Jahren über die PCA-Früherkennung basierend auf dem prostataspezifischen Antigen (PSA-Wert) diskutiert. Der PSA-Wert ist ein organspezifischer, jedoch nicht tumorspezifischer Marker. Durch unterschiedliche Bedingungen (Prostatavergrößerung, Entzündung) kommt es auch ohne Vorliegen eines PCA zu PSA-Erhöhungen. Dies führt zu unnötiger und invasiver Diagnostik, die für den betroffenen Mann mit einem vermeidbaren Risiko einhergeht. Daher gibt es Bestrebungen, die Spezifität des PSA-Wertes zu verbessern. Die PROBASE-Studie ([www.probase.de](http://www.probase.de)) untersucht ein PSA-gestütztes Screening-Programm bei jungen Männern, um den Einsatz des PSA-Wertes zu optimieren. Falsch-positive oder falsch-negative Werte beeinflussen die Treffgenauigkeit des Programms. Ein vermuteter Grund für falsch-positiv erhöhte PSA-Werte sind klinisch nicht aktive Infektionen der Prostata. Im Gegensatz zu älteren Männern findet man bei jüngeren Männern häufiger sexuell übertragbare Erreger (sexuell übertragbare Infektion, STI) als Auslöser von Infektionen des unteren Harntraktes. Daher sind wir in dieser Studie der Frage nachgegangen, ob stattgehabte oder persistierende Infektionen mit sexuell übertragbaren Erregern bei jungen Männern zu entzündlichen Prozessen beitragen, die zu erhöhten PSA-Werten führen. Dazu wurden Erststrahlurin und Serum von asymptomatischen Männern untersucht, die im Rahmen ihrer PROBASE-Studiervisite zur PSA-Wert-Bestimmung kamen. Mit Hilfe von Multiplex-STI-Tests sollte festgestellt werden, ob sich bei Probanden mit einem für ihr Alter (49-53 Jahre) erhöhten PSA-Wert ( $\geq 1,5$  ng/ml) häufiger STI-Erreger im Erststrahlurin nachweisen lassen als bei Probanden mit einem niedrigen PSA-Wert. Zudem sollten mit Hilfe einer Antikörpertestung bereits stattgehabte STI, bei denen der Keimnachweis im Urin nicht mehr gelingt, nachgewiesen werden. In der Auswertung der Urinuntersuchungen ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen PSA-Wert-Erhöpfung und STI-Nachweis. Ebenso zeigte sich, dass auch der gleichzeitige Nachweis mehrerer Erreger nicht mit einer PSA-Wert-Erhöpfung korreliert. Auch bei der Analyse der Serologie konnte kein Zusammenhang zwischen einer stattgehabten STI und einer PSA-Wert-Erhöpfung gezeigt werden. Ebenso ging die gleichzeitige Seropositivität auf mehrere Erreger nicht mit einem erhöhtem PSA-Wert einher. Zusammenfassend ließ sich weder beim direkten Erregernachweis noch beim serologischen Nachweis ein Zusammenhang zu einer PSA-Wert-Erhöpfung feststellen. Dabei gibt es jedoch Limitationen dieser Studie, z. B. fehlende klinische Parameter (Sexualverhalten, Prostatagröße, stattgehabte Infektionen, PSA-Wert Verläufe). Daher sind zum Ausschluss eines Zusammenhangs zwischen STI und PSA-Werten nachfolgende Analysen notwendig. Bis dahin sollten erhöhte PSA-Werte auch bei Nachweis einer STI weitere Diagnostik nach sich ziehen.

## Summary

Prostate cancer (PCA) is the most common type of cancer and the second most common cause of cancer-related death in Germany. For this reason, PCA-screening based on the prostate-specific antigen (PSA) value has been suggested. However, PSA is an organ-specific, but not tumor-specific marker. Various conditions (prostate enlargement, inflammation) can lead to an increased PSA even without the presence of PCA. This leads to unnecessary and invasive diagnostics, which are associated with an avoidable risk. Therefore, efforts are being made to improve the specificity of the PSA value. The PROBASE study ([www.probase.de](http://www.probase.de)) evaluates a risk-adapted PSA-based screening program in young men in order to optimize the use of the PSA value. False-positive and false-negative values would diminish the accuracy of this screening program. A suspected reason for false-positively elevated PSA values are clinically inactive infections of the prostate. In contrast to older men, sexually transmitted infections (STIs) are frequently responsible for urinary tract infections in younger men. In this study, we investigated the question whether previous or persistent infections with sexually transmitted pathogens in young men contribute to inflammatory processes that lead to increased PSA values. For this purpose, first-void urine and serum of asymptomatic men who visited the study center for PSA testing as part of their PROBASE study visit were examined. Multiplex STI tests were used to determine whether STI pathogens are more frequently detected in the first-void urine of men with an elevated PSA ( $\geq 1.5$  ng/ml) in this age group (49-53 years). In addition, an antibody test was used to detect previous infections, for which the pathogens can no longer be detected in the urine. The analysis of the urine showed no statistically significant correlation between an increased PSA level and a STI detection. It was also shown that the detection of several pathogens at the same time does not correlate with an increase in PSA. Analyzing the serology also showed no correlation between a prior STI and an increase in PSA levels. Similarly, seropositivity to several pathogens at the same time was not associated with an increased PSA. In summary, neither the direct pathogen detection in urine nor the serological detection showed any correlation with an increased PSA level. However, there are limitations of this study, such as clinical parameters which were not part of this evaluation (sexual behaviour, prostate size, previous infections, PSA progression). Subsequent analyses are therefore needed to rule out a correlation between STI and PSA values. Until then, elevated PSA values should be followed by further diagnostics even if a STI is detected.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AV	Atopobium vaginae
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CT	Chlamydia trachomatis
DKFZ	Deutschen Krebsforschungszentrum
DRU	digito-rektalen Untersuchung
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
fPSA	freies PSA
GV	Gardnerella vaginalis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV-1	Herpes-Simplex-Virus Typ 1
HSV-2	Herpes-Simplex-Virus Typ 2
ISUP	<i>International Society of Urothology</i>
MFI	<i>Median Fluorescence Intensity</i> (Median der Fluoreszenzintensität)
MG	Mycoplasma genitalium
MH	Mycoplasma hominis
MP	Mykoplasmen
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
NG	Neisseria gonorrhoeae
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NIH	<i>National Institute of Health</i>
PCA	Prostatakarzinom

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial</i>
PROBASE	<i>Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a "baseline" PSA value in young men</i>
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAV	PSA-Velocity
STI	<i>sexually transmitted infection, sexuell übertragbare Infektion</i>
STIP	<i>sexually transmitted infection profiling</i>
tPSA	Gesamt-PSA
TV	Trichomonas vaginalis
UP	Ureaplasma parvum
UU	Ureaplasma urealyticum
WHO	<i>World Health Organization</i>

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>PROSTATAKREBS</b>	<b>1</b>
<b>1.2.</b>	<b>PSA-WERT</b>	<b>1</b>
1.2.1.	PROBLEMATIK DES NORMWERTES	2
1.2.2.	VERBESSERUNG DER PSA-DIAGNOSTIK	2
<b>1.3.</b>	<b>PROSTATAKREBSFRÜHERKENNUNG IN DEUTSCHLAND</b>	<b>3</b>
<b>1.4.</b>	<b>EFFEKTIVITÄT UND RISIKEN DER PSA GESTÜTZTEN FRÜHERKENNUNG</b>	<b>4</b>
<b>1.5.</b>	<b>PROBASE</b>	<b>5</b>
<b>1.6.</b>	<b>PROSTATITIS UND SEXUELL ÜBERTRAGBARE INFektion</b>	<b>7</b>
<b>1.7.</b>	<b>KEIMNACHWEIS DER PROSTATITIS/ STI</b>	<b>9</b>
<b>1.8.</b>	<b>SEXUELL-ÜBERTRAGBARER ERREGER BEI CHRONISCHER PROSTATITIS</b>	<b>9</b>
1.8.1	MYKOPLASMEN	9
1.8.2	CHLAMYDIA TRACHOMATIS	10
1.8.3	NEISSERIA GONORRHOEAE	10
1.8.4	HERPES SIMPLEX	10
1.8.5	TRICHOMONAS VAGINALIS	11
1.8.6	ATOPOBIUM VAGINAE UND GARDNERELLA VAGINALIS	11
<b>1.9.</b>	<b>ZIELE DER ARBEIT</b>	<b>11</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>12</b>
<b>2.1.</b>	<b>PROBANDEN</b>	<b>12</b>
<b>2.2.</b>	<b>ETHIKVOTUM</b>	<b>13</b>
<b>2.3.</b>	<b>PROBENGEWINNUNG</b>	<b>13</b>
<b>2.3.1.</b>	<b>URIN</b>	<b>13</b>
2.3.1.1	URINASSERVATION	13
2.3.1.2	URINPROBENVERARBEITUNG IM DKFZ	13
<b>2.3.2.</b>	<b>SERUM</b>	<b>14</b>
2.3.2.2	SERUMASSERVATION	14
2.3.2.3	SERUMPROBENVERARBEITUNG IM DKFZ	14
<b>2.4.</b>	<b>PSA-WERT</b>	<b>15</b>
<b>2.5.</b>	<b>STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>15</b>
<b>2.6.</b>	<b>EINSATZBEREICH DER DOKTORANDIN</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>16</b>
<b>3.1.</b>	<b>ALTER- UND PSA-VERTEILUNG</b>	<b>16</b>
<b>3.2.</b>	<b>ERGEBNISSE URINUNTERSUCHUNGEN</b>	<b>17</b>
3.2.1.	PRÄVALENZ DER INFektionEN	18
3.2.2.	ANZAHL DER DETEKTIERTEN ERREGER UND KO-INFektionEN	20
3.2.3.	ERREGERVERTEILUNG	23
<b>3.3.</b>	<b>ERGEBNISSE SEROLOGIE</b>	<b>24</b>
3.3.1.	PRÄVALENZ DER INFektionEN	24
3.3.2.	ANZAHL DER DETEKTIERTEN ERREGER UND KO-INFektionEN	28
3.3.3.	ERREGERVERTEILUNG	30
3.3.4.	HSV-1-SEROLOGIE	32
3.3.5.	CHLAMYDIEN-SEROLOGIE	32
3.3.6.	HSV-2-SEROLOGIE	32
3.3.7.	MYKOPLASMEN-SEROLOGIE	33

<b>4. DISKUSSION</b>	<b>33</b>
<b>5. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS</b>	<b>47</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Prostatakrebs

Das Prostatakarzinom (PCA) ist sowohl in den USA als auch in Europa die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und repräsentiert in Deutschland die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern mit einem Mortalitätsrisiko von 11,3%. Nach einem deutlichen Anstieg der Neuerkrankungsrate über 20 Jahre zeigt sich diese seit 2003 in Deutschland stabil und betrug 2018 65.200 Neuerkrankungen/Jahr [1].

Neben dem demographischen Wandel in den Industrienationen und der Tumorbologie des PCA mit einem zumeist nur langsam fortschreitenden und klinisch inapparenten Verlauf ist ein Erklärungsansatz für die Diskrepanz zwischen Prävalenz und Mortalität vor allem die Einführung eines flächendeckenden, nicht-organisierten, opportunistischen Früherkennungsprogramm mit der Bestimmung des Tumormarkers PSA (prostataspezifisches Antigen) seit den 80er Jahren. Dadurch kam es zu einer Zunahme der Diagnosestellung klinisch insignifikanter Karzinome, die weder Beschwerden hervorrufen noch eine Metastasierung zeigen oder die Lebenserwartung der Patienten einschränken [2].

### 1.2. PSA-Wert

Seit den 1980er Jahren gehört der PSA-Wert zum Früherkennungsprogramm für Prostatakrebs und hat dieses grundlegend verändert. Neben seinem Einsatz als Tumormarker bei der Früherkennungsuntersuchung, wird der Wert nach Diagnosestellung auch als Prognoseparameter, zur Indikationsstellung für „*staging*“ - Untersuchungen, als Verlaufparameter nach Therapieeinleitung oder zur Tumornachsorge genutzt.

Das PSA ist eine Serinprotease, die hauptsächlich von den Epithelzellen der Azini und der Gänge der Prostata gebildet wird. Durch seine enzymatische Funktion als Serinprotease spaltet es Semenogelin-1, so dass es zur Verflüssigung des Ejakulates und somit zur Motilitätssteigerung der Spermien kommt [3].

Das PSA gilt als gewebespezifisch, da es nur in geringen Mengen auch in anderen Organen, wie den Speicheldrüsen, Brustdrüsen, und der Schilddrüse, produziert wird [4].

Der Großteil des PSA wird über das Ejakulat ausgeschieden, nur ein kleiner Anteil gelangt ins Serum [5]. Durch eine Schrankenstörung der Basalmembran zwischen Drüsenlumen und Kapillarlumen aber auch durch erhöhte Proliferation der Drüsenzellen, kommt es zu einer Erhöhung des Serum-PSA. Dies kann durch unterschiedliche Faktoren bedingt sein wie z. B. durch gutartige Veränderungen wie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder

bei Harnwegsentzündungen, mechanischen Manipulation aber eben auch bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms [6]. Weitere Einflussfaktoren, die zu falsch hohen PSA-Werten führen können sind bspw. Harnverhalte, subklinische, chronische oder akute Prostatitiden oder eine stattgehabte Ejakulation [7, 8].

#### 1.2.1. Problematik des Normwertes

Daher stellt der PSA-Wert, anders als der Name vermuten mag, keinen tumorspezifischen Marker dar. Die Halbwertszeit des PSA im Serum liegt bei ca. 2-3 Tagen [9].

Im Gegensatz zur niedrigen Spezifität des PSA-Wertes, hat sich dieser vor allem in Hinsicht auf seine hohe Sensitivität ausgezeichnet. Eine Elevation des PSA-Wertes geht in der Regel einer klinischen Manifestation eines Prostatakarzinoms etwa 5-10 Jahre und mehr voraus [10]. Der früher genutzte traditionelle Grenzwert liegt bei 4ng/ml. Eine gepoolte Analyse der American Cancer Society ergab hierfür eine Sensitivität von 21% für die Detektion eines Prostatakarzinoms und von 51% für die Detektion eines hochgradigen Prostatakarzinoms (Gleason-Score  $\geq 8$ ). Eine Erniedrigung des Cut-off-Wertes erhöht zwar die Sensitivität, jedoch führt dies auch zu einer verminderten Spezifität, was die Rate falsch-positiver Befunde und das damit einhergehende Risiko für Überdiagnostik und Übertherapie klinisch irrelevanter Karzinome steigern würde [11].

Daher ist es nicht möglich, einen klaren Grenzwert festzulegen, bei dem die Diagnose eines Prostatakarzinoms ausgeschlossen oder gesichert werden kann. Stattdessen handelt es sich bei allen genutzten Grenzwerten lediglich um einen Kompromiss zwischen Spezifität und Sensitivität. Durch seine hohe Sensitivität und niedrige Tumor-Spezifität gilt der PSA-Wert nicht als optimales Screeningverfahren.

#### 1.2.2. Verbesserung der PSA-Diagnostik

Um die PSA-gestützte Diagnostik und deren Vorhersagekraft zu verbessern und um unnötige Prostatabiopsien zu vermeiden, wurden unterschiedliche Herangehensweisen entwickelt. Diese sind vor allem die PSA-Kinetik, die PSA-Dichte und PSA-Subfraktionen. Bei Vorliegen eines PCA steigt der Serum-PSA schneller an, als bei gutartigen Veränderungen. Die sogenannte *PSA-Velocity* (PSAV) berechnet man anhand von drei PSA-Bestimmungen innerhalb von zwei Zeitabschnitten von mindestens zwei Jahren. Üblicherweise wird ein Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr als auffällig gewertet [12].

Eine weitere Strategie ist die Einbeziehung der PSA-Dichte. Die PSA-Dichte ist definiert als Quotient aus PSA-Wert und Prostatavolumen. Stamey et al. berichteten im Jahre 1989, dass ein Gramm Prostatakarzinom-Gewebe das Serum-PSA um 10-mal mehr ansteigen lässt, als 1 Gramm einer benignen Prostatahyperplasie. Bei einem Grenzwert von  $>0,15$  ng/ml/m<sup>3</sup> ist die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms erhöht [13]

Eine weitere Methode zur Optimierung der Frühdiagnostik ist der PSA-Quotient (*free PSA/total PSA ratio, f/t PSA*). 5-30% des Gesamt-PSA (tPSA) liegen im Serum ungebunden als freies PSA (fPSA) vor. Der Rest ist zum Großteil an das Makromolekül alpha1-Antichymotrypsin gebunden [14]. Bedeutsam ist, dass der Anteil des fPSA zum tPSA bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms erniedrigt ist. Ein PSA-Quotient von über 0,20-0,25 gilt als unauffällig. Durch die Errechnung des PSA-Quotienten kann die Spezifität, insbesondere im PSA-Bereich von 4-10 ng/ml, erhöht werden.

Der PSA-Quotient wird heutzutage routinemäßig in der Klinik angewandt. Eine verbesserte Unterscheidung zwischen klinisch signifikanten und nicht signifikanten Läsionen gelingt dadurch jedoch nicht. Alle drei Methoden sind nicht vollständig etabliert und weiterhin umstritten.

### **1.3. Prostatakrebsfrüherkennung in Deutschland**

Die S3-leitliniengerechte Empfehlung zur Prostatafrüherkennung des Prostatakarzinoms in Deutschland besteht aktuell nach einer ausführlichen Beratung grundsätzlich ab einem Lebensalter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren aus der Kombination von digito-rektaler Untersuchung (DRU), der Bestimmung des PSA sowie im Fall pathologischer Werte einer multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata und bei weiter bestehendem Tumorverdacht der Biopsieentnahme mittels mpMRT/Sonographie-gesteuerter Fusions-Feinnadelbiopsie. Das PI-RADS-Klassifikationssystem (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) wird zur standardisierten Befundung der mpMRT-Untersuchungen genutzt und stellt die Basis zur Indikationsstellung einer MRT-gestützten Biopsieentnahme dar [15]. In Deutschland wird dieser Leitlinienstandard allerdings nicht durch ein organisiertes, populationsbasiertes PSA-Screening unterstützt. Daraus resultiert ein opportunistisches PSA-Screening. Die gesetzlichen Krankenkassen unterstützen lediglich die Tastuntersuchung der Prostata für Männer ab dem 45. Lebensjahr als Früherkennungsuntersuchung. Der PSA-Test wird dabei nicht erstattet, obwohl die DRU als alleinige Untersuchung nicht als geeignet angesehen wird [16].

Nach Empfehlung der deutschen Leitlinien sollen nach Bestimmung des PSA-Wertes im 45. Lebensjahr weitere Kontrollen in Abhängigkeit des sogenannten ‚*baseline*‘-PSA-Wertes erfolgen.

- PSA < 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre
- PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre
- PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr

Bei Männern, die älter als 70 Jahre sind und einen PSA-Wert < 1 ng/ml aufweisen, werden keine weiteren PSA-Tests empfohlen [17].

#### **1.4. Effektivität und Risiken der PSA gestützten Früherkennung**

Kaum ein anderes Krebscreening steht so häufig in der Kritik wie die PSA-gestützte Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dies liegt vor allem an der angezweifelten Effektivität des Verfahrens und an der möglichen Gefahr einer Überdiagnostik und Übertherapie.

Seit Etablierung der aktuellen Form der Früherkennung mittels PSA-Wert, DRU sowie Biopsieentnahme lässt sich in Deutschland, wie auch in anderen westlichen Industrienationen, zudem eine Verschiebung hin zu früheren Tumorstadien verzeichnen, sodass etwa drei von vier Tumoren als T1 oder T2 d.h. lokalbegrenzt diagnostiziert werden und ein PCA-Inzidenzanstieg ohne eine effektive Reduktion der Mortalität einhergeht.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Diagnosestellung klinisch insignifikanter Karzinome deutlich zugenommen hat. Man geht davon aus, dass seit Anwendung des PSA-Wertes im Screening ca. 50% der diagnostizierten Tumore überdiagnostiziert und diese somit auch potentiell übertherapiert werden [18]. Überdiagnostik bezeichnet die Situation, in der ein Tumor diagnostiziert wird, der unerkannt nicht zur Beeinträchtigung des Überlebens führen würde.

Mit der Effektivität des PSA-gestützten Screenings beschäftigten sich vor allem zwei prospektive und randomisierte Studien, in denen das PSA-gestützte Screening gegen eine Kontrollsituation ohne PSA-Bestimmung getestet wurden. Dies ist zum einen die europäische ERSPC-Studie (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) sowie die US-amerikanische PLCO-Studie (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*).

In der PCLO-Studie zeigte sich weder nach 7, 13 oder 15 Jahren ein Effekt durch das Früherkennungsprogramm auf die PCA-spezifische Mortalität. Dabei muss aber darauf hingewiesen werden, dass diese Studie durch die hohe Kontaminationsrate deutliche Mängel aufweist, da ca. 86% der Männer im Kontrollarm sich ebenfalls einer PSA-Testung unterzogen und sich nur 40% der Männer in der Interventionsgruppe nach Indikationsstellung einer Probenentnahme unterzogen [19].

Hingegen ergab sich in der ERSPC-Studie bereits in zuletzt vorgestellten Langzeitergebnisse nach 16 Jahren Follow-up eine relative karzinomspezifische Mortalitätsreduktion von 20%. Ebenso sank über den Beobachtungszeitraum die Menge der zu detektierenden PCA um einen Todesfall zu verhindern („*number needed to detect*“)

von 48 nach 9 Jahren auf 18 nach 16 Jahren *Follow-up* [20]. Ein weiterer sekundärer Effekt, der sich bereits in den im Jahr 2012 publizierten Daten zeigte, war die relative Reduktion des Langzeitaufretens von Fernmetastasen um 30% [21].

Neben der Effektivität im Sinne einer Mortalitätsreduktion sollte ein Früherkennungsverfahren möglichst nicht zu Nachteilen für die Gescreenten führen.

Die flächendeckende Durchführung eines organisierten Screenings mittels PSA führt neben Überdiagnostik auch zu einer Übertherapie mit allen diagnostik- oder therapie-assoziierten Morbiditäten. Zum einen ergeben sich Nebenwirkungen der ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie, wie Hämatospermie, Fieber, Harnverhalt, aber auch Prostatitis und Urosepsis [22]. Das sind Risiken, die sich auch für diejenigen ergeben, deren PSA-Wert ohne Tumornachweis fälschlicherweise zu hoch ist. Zum anderen sollte dabei nicht außer Acht gelassen werden, dass mit falsch positiven Befunden eine hohe psychische Belastung einhergehen kann. In der PCLO-Studie hatten die Teilnehmer ein kumulatives Risiko von 12,9% nach vier PSA-Tests für mindestens einen falsch positiven Befund, d.h. dass trotz eines erhöhten PSA-Wertes, die nachfolgende Biopsie kein Prostatakarzinom ergab [19]. Zudem führt das alleinige PSA-Screening zu einer Zunahme der Inzidenz klinisch inapparenter Karzinome, die aber häufig mit entsprechenden Nebenwirkungen therapiert werden (Inkontinenz und Impotenz nach Operation oder Bestrahlung). Zusammenfassend ist die absolute Zahl der Patienten, die durch das PSA-basierte Screening detektiert werden zu gering, um diese Form des organisierten Screenings vor dem Hintergrund der Folgeschäden und Nebenwirkungen uneingeschränkt empfehlen zu können.

## 1.5. PROBASE

Die PROBASE-Studie (*"Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a "baseline" PSA value in young men"*) ist eine prospektive, randomisierte, nationale, multizentrische Studie, die als Ziel hat, die Spezifität des PSA-Screenings zu verbessern, während die Sensitivität, Männer mit klinisch relevantem PCA zu detektieren, erhalten bleibt. Dazu untersucht die PROBASE-Studie ein risikoadaptiertes PSA-Screeningkonzept auf Basis eines *Baseline*-PSA-Wertes. Dieses Konzept nutzt risikoadaptierte Screeningintervalle nach Bestimmung des *Baseline*-PSA-Wertes im Alter von 40-50 Jahren. Das basiert darauf, dass sich retrospektiv zeigte, dass der im Alter von 40-50 Jahren gemessene PSA-Wert mit dem Auftreten von klinisch signifikanten und lebens einschränkenden PCA korreliert [23]. Männer, die einen *Baseline*-PSA über der 10. Perzentile (d.h. einen PSA-Wert von  $\geq 1,6$  ng/ml) aufweisen, haben ein kumulatives Risiko von 5,14%, im Langzeitverlauf von 25 Jahren an einem PCA zu versterben. Hingegen haben Männer im selben Alter, aber mit einem *Baseline*-PSA-Wert unterhalb des

Altersmedians ( $\leq 0,68$  ng/ml), ein deutlich reduziertes Risiko von lediglich 0,54% [24]. Zwar lässt sich das Auftreten eines metastasierten oder tödlich verlaufenden PCA nicht durch eine einmalige PSA-Wert-Bestimmung ausschließen, jedoch erlaubt der Basis-PSA-Wert eine Risikoeinteilung der gescreenten Männer in Gruppen mit unterschiedlichen Screening-Intervallen.

Zudem vergleicht die PROBASE-Studie den Startpunkt für ein PSA-gestütztes Screening im 45. Lebensjahr mit einem verzögerten Start im 50. Lebensjahr.

Im Rahmen der Studie wurden von Februar 2014 bis Dezember 2019 46 642 Männer an 4 deutschen Zentren (Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, Medizinische Hochschule Hannover, Universitätsklinikum Heidelbergs und TU München) im Alter von 45 Jahren rekrutiert und zwischen den beiden Strategien zum Start des risiko-adaptierten Screenings im Verhältnis 1:1 randomisiert. Studienarm A erhielt bereits mit 45 Jahren die Bestimmung des *Baseline*-PSA-Wertes und es erfolgte die Einteilung in 3 Risikogruppen: 1. PSA  $< 1,5$  ng/ml mit einem Screeningintervall von 5 Jahren (Niedrigrisikogruppe), 2. PSA 1,5-2,99 ng/ml mit einem Screeningintervall von 2 Jahren (mittlere Risikogruppe) und 3. PSA  $\geq 3$  ng/ml bestätigt nach Kontrolle (ca. 2-4 Wochen später) mit einer Empfehlung zur Biopsie. Die Durchführung einer multiparametrischen MRT und eine MRT-gestützte Stanzbiopsie wurde angeboten. Die Biopsieindikation bestand aber alleinig aus der PSA-Erhöhung  $\geq 3$  ng/ml. Dieselbe Vorgehensweise findet auch im Studienarm B statt, allerdings erst im Alter von 50 Jahren [25]. Bis dahin wurde den Probanden im Studienarm B eine digito-rektale Untersuchung angeboten.

Bei ca. 0,8% (186) der ca. 23.000 Probanden des Studienarms A ergab sich ein bestätigter Wert  $\geq 3$  ng/ml. Von 345 Probanden mit einer einmaligen PSA-Wert-Erhöhung konnte diese bei der Wiederholungsmessung nach ca. 4 Wochen bei 159 (46%) Probanden nicht bestätigt werden, sodass diese in die mittlere (1.5-2.99 ng/ml) oder untere ( $< 1.5$  ng/ml) Risikokategorie zurückfielen. 64.5% der Teilnehmer mit einem bestätigt verdächtigen PSA-Wert  $\geq 3$  ng/ml unterzogen sich auch einer MRT-gesteuerten Fusionsbiopsie der Prostata. Dabei wurde in ca. 40% (n=48) der Fälle ein Prostatakarzinom detektiert, d.h. eine Gesamt-Prävalenz von 0,2%. Nur 4 der detektierten PCA zeigten histologisch höhergradige Anteile i.S. eines *International Society of Uro pathology* (ISUP) Grad  $\geq 3$ .

Insgesamt verweigerten 45 Probanden von 186 in Arm A trotz Empfehlung eine Biopsie. Sowohl in der Gruppe der Biopsieverweigerer als auch bei den Probanden ohne Malignitätsnachweis in der Biopsie ergaben sich bei einigen Probanden im Verlauf regrediente PSA-Werte  $< 3$  ng/ml [26].

Bei Probanden, bei denen diese falsch-positiven Befunde länger persistieren, aber auch bei Männern in der klinischen Routine, führen diese hohen PSA-Werte zu einer

Überdiagnostik im Sinne von wiederholten PSA-Wert Bestimmungen, aber auch bis hin zu Biopsieentnahmen mit den einhergehenden möglichen Komplikationen bzw. der Detektion inapparenter Karzinome mit nachfolgender, ggf. nicht erforderlicher Therapie.

Ein vermuteter Grund für falsch-positiv erhöhte PSA-Werte sind klinisch nicht aktive, bereits abgelaufene Infektionen der Prostata, die mit einer passageren PSA-Wert-Erhöhung einhergehen. Während im höheren Alter Infektionen des unteren Harntraktes vor allem durch klassische Harnwegsinfektkeime (bspw. *Escherichia coli*) ausgelöst werden und durch Blasenentleerungsstörungen im Rahmen eines benignen Prostatasyndroms begünstigt werden, findet man bei jüngeren Männern typischerweise sexuell übertragbare Erreger (sexuell übertragbare Infektion, STI) (bspw. Chlamydien) als Auslöser. Zum Zeitpunkt dieser Arbeit waren die Probanden der PROBASE Studie im Alter von 49-53.

## **1.6. Prostatitis und sexuell übertragbare Infektion**

Infektionen und Zellschäden durch bakterielle Prostatitiden aber auch asymptomatische Prostatitiden führen zu einer kurzweiligen, aber auch teilweise länger andauernden PSA-Wert-Erhöhung [27]. Die Prostatitis ist eine Entzündung der Prostata, die entweder akut oder chronisch auftreten kann und nach den Kriterien des *National Institute of Health* (NIH) in vier Kategorien eingeteilt wird [28]. Ab einer Krankheitsdauer von 3 Monaten spricht man von einer chronischen Prostatitis.

- I. Akute bakterielle Prostatitis**
- II. Chronisch bakterielle Prostatitis**
- III. Chronische nicht bakterielle Prostatitis**
  - a. **Chronisch pelvines Schmerzsyndrom** mit Hinweis auf Prostataentzündung (Leukospermie, entzündliches Prostataexprimat aber negative Kulturen)
  - b. **Chronisch pelvines Schmerzsyndrom** ohne Hinweis auf Prostataentzündung (keine Leukospermie, kein entzündliches Prostataexprimat und negative Kulturen)
- IV. Asymptomatische inflammatorische Prostatitis (histologische Prostatitis)**  
(Leukospermie, entzündliches Exprimat, ohne Beschwerden)

Die Wahrscheinlichkeit eines Mannes, im Laufe des Lebens an einer Prostatitis zu erkranken, liegt bei >25% [29]. Die Prostatitis ist somit eine häufige Diagnose. Jedoch in weniger als 10% der Fälle ist der Nachweis von Bakterien möglich. Während

Enterobakterien, insbesondere *Escheria coli*, die häufigsten Pathogene der akuten Prostatitis sind, ist das Spektrum der chronischen Prostatitis breiter und beinhaltet häufig atypische Organismen insbesondere Keime einer STI (sexuell übertragbare Infektion) [28, 30]. In einer großen prospektiven Studie bei Männern mit chronischer Prostatitis fand sich *Chlamydia trachomatis* (CT) in 37% der Fälle als häufigstes isoliertes Pathogen gefolgt von *Trichomonas vaginalis* (TV) (11%) und *Ureaplasma urealyticum* (UU) (5%). Klassische uropathogene Keime wurden bei ca. 20% der Fälle nachgewiesen. Andere seltenere Organismen waren *Mycoplasma genitalium* (MG), *Neisseria gonorrhoeae* (NG) , *Mycobacterium tuberculosis*, Pilze oder Viren [31]

Es konnte anhand eines PSA-Wert-Anstieges gezeigt werden, dass alle STI, die üblicherweise eine Urethritis auslösen, das Potential einer ascendierenden Infektion mit Beteiligung der Prostata haben [32, 33]. Insbesondere bei Männern mit nachgewiesener Chlamydien- und Gonokokkeninfektion aber auch einer Infektion mit Trichomonaden, zeigte sich ein deutlicher PSA-Wert-Anstieg im Gegensatz zu STI mit anderen Erregern [34]. Es wird vermutet, dass insbesondere asymptomatische Männer bzw. Männer mit unspezifischen Symptomen auf Grund des fehlenden Bewusstseins für die Infektion und daher fehlender oder verzögerter Therapie eine Mitbeteiligung der Prostata aufweisen. Diese Verzögerung begünstigt eine aufsteigende Infektion mit Beteiligung der Prostata. Diese Überlegung steht im Einklang mit der Beobachtung, dass ca. die Hälfte der Chlamydieninfektionen bei Männern asymptomatisch bleiben, ebenso wie ca. 50% der Gonokokkeninfektionen [35, 36]

Oliver et al. untersuchten junge Männer und nutzten den PSA-Wert als Marker für Prostatazellschaden und konnten zeigen, dass die PSA-Konzentrationen bei Männern mit einer Vorgeschichte von STI, höherer Anzahl an verschiedenen Sexualpartnern oder einem jungen Alter bei erstem Geschlechtsverkehr höher lagen. Ebenso konnten höhere PSA-Werte bei Männern mit sehr hohen Chlamydien-Antikörpertitern nachgewiesen werden, was darauf hinwies, dass stattgehabte und persistierende STI mit einem Zellschaden in der Prostata korrelieren [37].

Des Weiteren ergab sich eine persistierende PSA-Wert-Erhöhung auch noch Monate nach Diagnose und effektiver antibiotischer Therapie der STI und dies lässt somit auf eine Langzeitwirkung der Infektion auf die Prostata schließen. Sutcliff et al. vermuteten verschiedenste Gründe dafür, wie chronische Infektionen gegen residuelle STI-Antigene oder eine gestörte Toleranz für eigene Prostataantigene [38].

## 1.7. Keimnachweis der Prostatitis/ STI

Das Standarddiagnostikum zum Keimnachweis bei der akuten bakteriellen Prostatitis ist die Urinkultur des Mittelstrahlurins. Bei chronischen Prostatitiden sowie atypischen Erregern wie STI gelingt damit aber nur selten der Keimnachweis. Daher ist zur Charakterisierung der chronischen Prostatitis weiterhin der Exprimaturin bzw. die 4-Gläser-Probe nach Meares und Stamey sinnvoll [31, 39]. Wobei heutzutage die 4-Gläser-Probe auf Grund der gleichwertigen diagnostischen Aussagekraft der 2-Gläser-Probe als obsolet gilt [28].

2-Gläser-Probe:

1. Mittelstrahlurin vor Prostatamassage → Nachweis von Harnblasenkeimen
2. in den ersten 10 ml Urin nach Prostatamassage → Nachweis von Prostatakeimen

Zum Nachweis einer Chlamydieninfektion im Rahmen der Prostatitis ist der Erststrahlurin weiterhin das bevorzugte Diagnostikum zum Nachweis einer urogenitalen CT-Infektion mittels PCR, auf Grund der geringen Invasivität und dem Nachweis infizierter Epithelzellen [28, 40]

## 1.8. Sexuell-übertragbarer Erreger bei chronischer Prostatitis

Es wird vermutet, dass die chronische Prostatitis durch atypische Erreger ausgelöst wird. Als relevante Erreger gelten dabei Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum und andere Mykoplasmen, Trichomonas vaginalis sowie Neisseria gonorrhoeae und bestimmte Viren, insbesondere Herpes simplex Typ 1 und 2 [41].

### 1.8.1 Mykoplasmen

Mykoplasmen (MP) sind intra- und extrazellulär lebende und den Epithelzellen anhaftende Bakterien, die keine Zellwand besitzen. Für den Menschen haben vor allem M. pneumoniae, M. hominis (MH), M. genitalium sowie Ureaplasma urealyticum und U. parvum (UP) als Krankheitserreger eine Bedeutung [42]. Mykoplasmen sind bei ca. 20% der nicht-gonorrhoeischen Urethritiden nachweisbar. Die am häufigsten nachgewiesenen Keime sind dabei das Mycoplasma genitalium und das Ureaplasma urealyticus. Der Keimnachweis von MG ist nur mittels PCR möglich. Sexuelles Risikoverhalten und eine Infektion mit Chlamydien sowie Neisseria gonorrhoeae begünstigen eine Infektion. Es bestehen Prävalenzraten von 1-1,5 % bei Männern und Frauen im Alter von 16-44 Jahren. Die Prävalenzraten haben einen Altersgipfel mit 2,1 % bei Männern im Alter von 25-34 Jahren [43].

### 1.8.2 Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis zählt zu den häufigsten Erregern der sexuell übertragenen Infektionen und ist Ursache für ca. 60 % der nicht-gonorrhoeischen Urethritiden des Mannes. Chlamydien sind obligat intrazellulär wachsende, gramnegative Bakterien. Da eine Infektion bei Männern bei bis zu 50 % der Fälle asymptomatisch verläuft, kommt es häufiger zu einer verspäteten oder ausbleibenden Diagnosestellung [44]. Seltener als bei Frauen entstehen aufsteigende Infektionen wie Prostatitis oder Epididymitis. So kommt im Verlauf bei 3,9 % der Männer zu einer Epididymitis und bei 1,3 % zu einer Prostatitis. Zudem führt es bei 1,1% zur einer Infertilität und 0,1% zu einer Harnröhrenstriktur [45].

### 1.8.3 Neisseria gonorrhoeae

Gonokokken sind gramnegative, unbewegliche Diplokokken. Das bevorzugte Milieu von Neisseria gonorrhoeae sind Temperaturen von 36-38°C und eine hohe Luftfeuchtigkeit. Durch Adhäsine an seiner Oberfläche kann sich das Bakterium an die Wirtszelle anheften und führt zur Schädigung der Epithelzellen. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation gilt Gonorrhö weltweit als die dritthäufigste STI mit ca. 87 Millionen Erkrankungsfällen pro Jahr und im Jahr 2018 als zweithäufigste STI in der Europäischen Union. Neben der Abstrichabnahme ist bei Männern auch die auch die PCR der Erststrahlurinprobe zur Diagnostik geeignet [46]

Unterteilt werden die Krankheitsbilder in unkomplizierte, komplizierte und disseminierte Gonokokken-Infektionen. Die Gonokokken-Prostatitis zählt zur komplizierten Gonokokken-Infektion. Ebenso kann einer aufsteigende Infektion eine Epididymitis oder Funikulitis auslösen [47].

### 1.8.4 Herpes simplex

Es werden zwei für den Urogenitaltrakt relevanten Herpesviren unterschieden. Herpes-Simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) und Herpes-Simplex-Virus Typ 2 (HSV-2). Die Serotypen unterscheiden sich klinisch vor allem in der Lokalisation der Effloreszenzen. Eine HSV-1 Infektion findet sich typischerweise im orofazialen Bereich, wohingegen eine HSV-2-Infektion vorwiegend den Herpes genitalis auslöst. Jedoch löst in ca. 20% der Fälle auch HSV-2 einen Herpes labialis aus. Das DNA-Virus bleibt dauerhaft im Körper und kann aus dieser Latenz reaktiviert werden [48].

Die Durchseuchungsrate in Deutschland von HSV-1 liegt bei Erwachsenen bei bis zu 90% auf Grund des frühen Beginns der Übertragung bereits im Kindesalter. Hingegen gilt HSV-2 als sexuell übertragbare Erkrankung. Die Durchseuchung beginnt erst mit der Pubertät und liegt bei ca. 14 % in Deutschland [49].

### 1.8.5 Trichomonas vaginalis

*Trichomonas vaginalis* ist ein anaerob lebender flagellierter Parasit und gehört mit zu den häufigsten nicht-bakteriellen Ursachen von STI. Die Weltgesundheitsorganisation schätzte 2016 jährlich 156 Millionen Neuerkrankungen weltweit [50]. Bei Männern findet sich häufiger ein asymptomatischer Verlauf als bei Frauen und kann daher zu einer chronischen Prostatitis und Nebenhodenentzündung führen. Trichomonaden können in der Regel mikroskopisch oder durch PCR identifiziert werden [28].

### 1.8.6 Atopobium vaginae und Gardnerella vaginalis

*Atopobium vaginae* (AV) und *Gardnerella vaginalis* (GV) sind Erreger der bakteriellen Vaginose bei Frauen. Die bakterielle Vaginose ist die häufigste vaginale Erkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter und erhöht das Risiko einer Ansteckung mit STI [51, 52]. *Atopobium vaginae* und *Gardnerella vaginalis* treten häufig als Co-Infektion auf, wirken synergistisch und können dadurch ihre Resistenz erhöhen.

In bis zu 40 % der Fälle von Urethritis bei Männern wird keine Ätiologie bzw. kein Erreger gefunden, wenn bekannte Erreger wie CT, MG, NG, TV, UU oder HSV-1/2 ausgeschlossen wurden. Es wird vermutet, dass die männlichen Partner von Frauen mit bakterieller Vaginose ein höheres Risiko für eine STI haben [53, 54]

## 1.9. **Ziele der Arbeit**

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit eine stattgehabte Infektion mit sexuell übertragbaren Erregern bei jungen Männern zu entzündlichen Prozessen beiträgt, die zu temporär oder dauerhaft nicht-Karzinom-bedingt erhöhten PSA-Werten führen.

Für das Design der Arbeit wurde eine unizentrische, prospektive Datenerhebung am PROBASE-Studienzentrum Düsseldorf gewählt. Die Datenanalyse und -auswertung erfolgte gemeinsam mit der Abteilung für Infektionen und Krebs-Epidemiologie des Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ). Mit Hilfe von Nukleinsäure-basierten Multiplex-STI-Tests an Erststrahlurin sollte in einer rein deskriptiven Analyse festgestellt werden, ob sich bei Probanden mit einem für ihr Alter (49-53 LJ.) erhöhten PSA-Wert ( $\geq 1,5$  ng/ml) häufiger DNA der verschiedenen STI-Erreger im Erststrahlurin nachweisen lässt als bei Probanden mit einem niedrigen PSA-Wert ( $<1,5$ ng/ml). Zudem sollten mit Hilfe einer Antikörpertestung im Blut auf STI bereits stattgehabte, chronische Infektionen mit STI, bei denen der Keimnachweis im Urin nicht mehr gelingt, nachgewiesen werden. Der Antikörpernachweis gilt als kumulativer Expositionsmarker für abgelaufene Infektionen mit diesen Keimen. Dabei kann auch evaluiert werden, ob ein Zusammenhang von erhöhten PSA-Werten mit der reinen Exposition besteht oder nur dann besteht, wenn auch ein Keimnachweis im Urin gelingt.

Als Hypothese der Arbeit wurde formuliert, dass in Zukunft basierend auf diesen Ergebnissen, molekulare Reflex-Tests auf STI entwickelt werden könnten, die bei Nachweis eines erhöhten PSA-Wertes ergänzend eingesetzt werden könnten, um die diagnostische Aussagekraft des PSA-Wertes zu verbessern. Potentiell könnte dann den Männern von einer invasiven Diagnostik bei hohen PSA-Werten abgeraten werden, wenn der Test auf STI positiv wäre. Dabei ist die Intention, einen für junge Patienten gültigen Algorithmus in der Abklärung primär auffälliger PSA-Werte zu etablieren, der STI-Analysen beinhaltet und damit ggf. die Zahl der invasiven diagnostischen Maßnahmen (z. B. Biopsien) reduziert.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Probanden**

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte von August 2021 bis Januar 2022 im Rahmen der regelmäßigen Studienvisiten der PROBASTE-Studie im Studienzentrum Düsseldorf jeweils zum Zeitpunkt der PSA-Bestimmung. Insgesamt willigten 595 Studienteilnehmer der PROBASTE-Studie nach einem ausführlichem ärztlichen Aufklärungs- und Informationsgespräch zur Teilnahme an dieser Studie ein, die in Ergänzung des Studienablaufs der PROBASTE-Studie durchgeführt wurde, den Studienalgorithmus aber nicht beeinflusste. Dabei wurde nicht selektiert, zu welcher Art von PROBASTE-Studienvisite sich die Männer in der Studienzentrale einfanden. Vorwerte sowie Art der Screeningrunde, das heißt, ob es sich um die erste PSA-Bestimmung oder eine Folgevisite handelte, wurden außer Acht gelassen. Auf Grund des Studienaufbaus, -beginns und -konzeptes der PROBASTE Studie wurden nur Männer im Alter von 49 bis 53 Jahre rekrutiert. Die Probanden erhielten eine ausführliche Probandeninformation sowie eine Einwilligungserklärung. Ausgeschlossen wurden Probanden mit Symptomen einer klinisch apparenten Infektion des unteren Harntraktes bzw. der Prostata i.S. von Dysurie, Schmerzen an der Prostata, Fieber, Ausfluss aus der Harnröhre und Schmerzen in der Harnröhre, um Kontaminationen der Studiengruppe zu vermeiden. Es erfolgte die Einteilung nach Höhe des PSA-Wertes in 3 Gruppen, der an dem Tag der Rekrutierung bereits im Rahmen der PROBASTE-Studie erhoben wurde. Der für das Alter der rekrutierten Probanden angenommene PSA-Normwert war definiert als  $<1,5$  ng/ml.

**Gruppe 1: PSA-Wert  $< 1,5$  ng/ml**

**Gruppe 2: PSA-Wert  $1,5-2,99$  ng/ml**

**Gruppe 3: PSA-Wert  $\geq 3,0$  ng/ml**

## 2.2. Ethikvotum

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und beurteilt. Es bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Studien-Nr.: 2020-1149-andere Forschung erstvotierend)

## 2.3. Probengewinnung

Bei jedem Probanden wurden neben 20ml Erststrahlurin, auch 10ml Blutserum zusätzlich zur Probengewinnung im Rahmen der PROBASE Studie asserviert. Die Analyse des Erststrahlurins begründete sich durch die potentiell höhere Erregerdichte und den besseren Nachweis von Chlamydien, Neisserien und Mycoplasmen im Urin und in den Epithelzellen, aber auch auf Grund der nicht invasiven Durchführung [55]. Eine 2-Gläser-Probe und die damit einhergehende Prostatamassage wurden nicht durchgeführt, weil die Probanden a. keine digitorektale Tastuntersuchung erhalten sollten, b. die Untersuchung nicht standardisierbar ist und c. weil diese Untersuchung in einem Screening – „*setting*“ prospektiv als nicht flächendeckend praktikabel angesehen wurde.

### 2.3.1. Urin

#### 2.3.1.1 Urinasservation

Es erfolgte durch jeden Probanden die Abgabe von Erststrahlurin in einen sterilen Urin-Becher. Davon wurden 20 ml nach maximal 4 Stunden ungekühlter Lagerung in ein mit 20 ml vorgelagertem Transportmedium vorbereitetes Urinröhrchen überführt. Als Transportmedium wurde PreservCyt® Transport Medium (Cytoc Corporation, Boxborough, MA, USA) genutzt, welches der Stabilisierung von DNA und Zellen dient. Die Lagerung fand in handelsüblichen Kühlschränken bei ca. 4 °C statt. Nach spätestens 7 Tagen erfolgte der gekühlte Transport an die Abteilung für Infektionen und Krebs-Epidemiologie des DKFZ in Heidelberg zur weiteren Verarbeitung.

#### 2.3.1.2 Urinprobenverarbeitung im DKFZ

Zunächst wurden die Proben 7 Minuten bei 10000g zentrifugiert und der Überstand abgenommen. Anschließend wurden aus den verbliebenen 500 µL DNA mit dem MagNA PURE 96 (Roche, Deutschland) nach Herstellerangaben extrahiert. Eluiert wurde in 50µL. In Aliquots von 4µL erfolgte der semi-quantitative Erreger-DNA-Nachweis mittels einem Multiplex-Assay (*bead-based multiplex sexually transmitted infection profiling* (STIP)). Dieses am DKFZ entwickelte und bereits validierte Assay bietet im Gegensatz zu kommerziell erwerblichen Assays den Vorteil des Nachweises von bis zu 19 Erregern gleichzeitig in dem es eine Multiplex-PCR mit anschließender Luminex- Hybridisierung

(Luminex Corporation, USA) benutzt. Dies stellt gerade bei den STI mit hoher Rate an Ko-Infektionen und größeren epidemiologischen Studien ein hilfreiches Tool dar [56]. Das Vorhandensein von amplifizierter menschlicher DNA, also die DNA-Qualitätskontrolle wurde durch den Nachweis der menschlichen PolA-Sequenz ermittelt. Für diese Studie erfolgte der Nachweis von Herpes simplex Viren 1 und 2 (HSV-1, HSV-2), Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasmen (spermatophilum, genitalium, hominis), Trichomonas vaginalis, Ureaplasma parvum und urealyticus, und Atopobium vaginae sowie Gardnerella vaginalis.

## **2.3.2. Serum**

### 2.3.2.2 Serumasservation

Die Probengewinnung (10 ml Blutserum) erfolgte bei jedem Probanden im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme für PROBASE (keine zweite Entnahme) in Serum-Röhrchen und Zentrifugierung mit anschließender Abnahme des Überstandes und Umfüllen von 50 µL in Eppendorf® PCR *snap-cap safe-lock* Tubes nach Standardprotokollen. Die Lagerung fand in handelsüblichen Gefrierschränken bei maximal -18 °C statt. Nach Abschluss der Probandenrekrutierung wurden alle Proben gemeinsam im Februar 2022 mittels Trockeneistransport an das DKFZ gesendet.

### 2.3.2.3 Serumprobenverarbeitung im DKFZ

In Aliquots von 2 µL erfolgte der Nachweis von Serumantikörpern mittels Multiplex-Serologie auf Beadbasis. Die Multiplex-Serologie ist ein Antikörperscreening basierend auf farbkodierten Polystyrolbeads, die sich in einem Luminex-Durchflusszytometer differenzieren lassen. Mittels dieser validierten Methode können Seren per Hochdurchsatzverfahren auf Antikörper von bis zu 100 Antigene gleichzeitig getestet werden. Die *Median Fluorescence Intensity* (MFI) beschreibt die relative Helligkeit einer Probe bzw. die Antikörperreaktivität der Probe und ist somit Maßeinheit für den spezifischen Antikörpertiter. Der antigenspezifische Serostatus wird durch Anwendung eines *Cut-Offs* zur Dichotomisierung der MFI-Werte in seropositiv oder seronegativ bestimmt. Die Cut-offs wurden entsprechend bereits publizierter und validierter Werte festgelegt [57-59]. Es erfolgte der Nachweis von Antikörpern gegen Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis und Herpes simplex Typ 1 und 2, sowie mehrere ubiquitäre Humane Polyomaviren (u.a. BK, JC) als Spezifitätskontrollen.

Um beim Antikörpernachweis von MG eine Kreuzreaktivität zu vermeiden und die Spezifität zu erhöhen, wurden zwei Regionen von Adhäsionsproteinen, MgPaN und rMgPa, als Antigene ausgewählt. Die Seropositivität für MG wurde definiert als gleichzeitige

Seropositivität für beide Antigene. Bei einem MFI-*cut-off*-Wert von 500 gilt die Probe als positiv für MG [58].

Die CT-Antikörper gegen das Pgp3-Antigen gelten als Goldstandard für die Detektion von aktiven und abgelaufenen Chlamydieninfektionen. Dieses hoch-immunogene Antigen gilt als der speziesspezifischste CT-Marker. Bei einem MFI-*cut-off*-Wert von 500 gilt die Probe als positiv für Chlamydien [60].

Bei HSV-2 gibt es mehrere hoch immunogene Membranproteine, die im Menschen eine starke Antikörperreaktion auslösen. Die meisten dieser Antigene lösen jedoch eine kreuzreaktive Antikörperreaktion aus und sind nicht als typspezifische Antigene geeignet. Das Glykoprotein G-2 (gG2) wird jedoch in zwei Proteinteile gespalten, wobei das Teilprotein mgG-2 einzigartig unter den HSV-Proteinen ist und eine ausschließlich typspezifische Antikörperreaktion auslöst. Daher wird mgG-2 Antigen für die typunterscheidende Serologie verwendet. Der MFI-*cut-off*-Wert liegt bei 200 [61]. Für HSV-1 wird das Glykoprotein gG-1 verwendet. Bei einem MFI-*cut-off*-Wert von 280 gilt die Probe als positiv für HSV-1 [57].

Für eine *Neisseria gonorrhoeae* Infektion bestehen aktuell keine Methoden zum validierten serologischen Nachweis.

#### **2.4. PSA-Wert**

Die PSA-Wert-Bestimmungen bei jedem Probanden erfolgten durch die routinemäßigen PSA-Kontrollen für die PROBASE-Studie in Serum-Röhrchen. Außerhalb der Kernarbeitszeiten wurde das Blut bei ca. 4°C im Kühlschrank gelagert und am nächsten Wochentag bis spätestens 9 Uhr in das Zentrallabor der Universitätsklinik Düsseldorf transportiert.

#### **2.5. Statistische Auswertung**

Es handelt sich um eine prospektive Fallserie mit deskriptivem Design. Die erfassten Daten der Probanden wurden in Microsoft Excel® 2022 pseudonymisiert erfasst, gesammelt und ausgewertet. Hier dienten als statistische Berechnungsmethoden die Mittelwertberechnung, Minimalwert und Maximalwert. Patientenzahlen werden mit ganzen Zahlen angegeben, prozentuale Angaben werden nach der Patientenzahl in Klammern aufgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten sowie die graphische Darstellung von Boxplots erfolgte mittels SPSS Version 29 (IBM, New York, USA). Die graphische Darstellung von Balkendiagrammen erfolgte mittels Microsoft Excel (Microsoft, Washington, USA).

Für die statistische Auswertung wurde ein Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  gewählt. Unter diesem Niveau liegende p-Werte wurden als statistisch signifikant gewertet.

Der Fisher's Exact test und der Barnard-Test wurden durchgeführt, um festzustellen, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen PSA-Gruppen und STI-Positivitätsstatus besteht.

Der Wilcoxon-Rangsummetest wurde durchgeführt, um die Gleichheit der Tendenzen zweier unabhängiger Gruppen zu testen bspw. PSA-Wert-Höhe in STI-positiven und negativen Männern. Darüber hinaus haben wir den Cochran-Armitage-Test für Trends durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine Assoziation zwischen einer Variablen mit zwei Kategorien besteht.

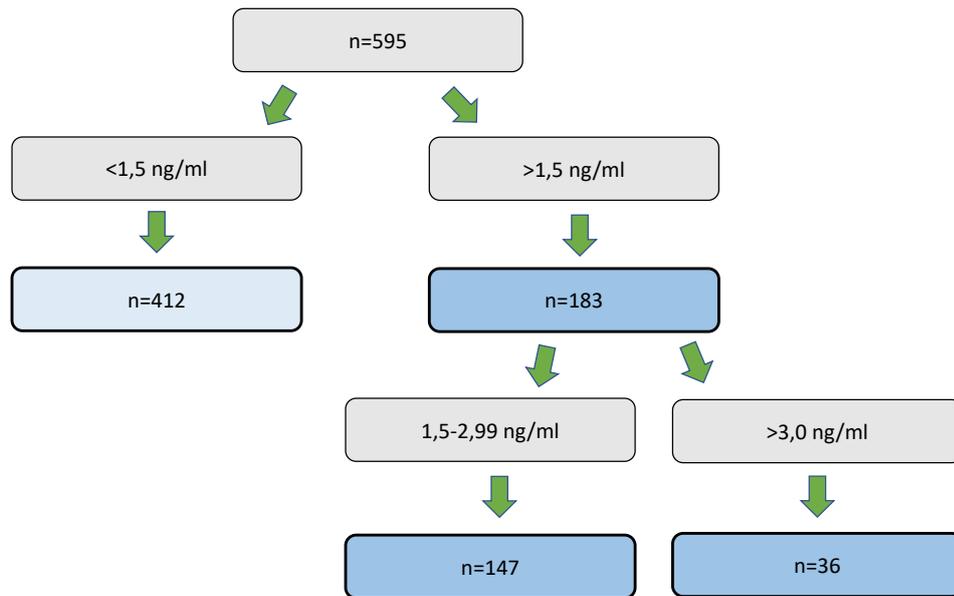
## 2.6. Eigenanteil der Doktorandin

Die Doktorandin hat das Design der Studie inklusive der deskriptiv beschreibenden Statistik und Struktur der Arbeit selbst erstellt. Sie hat die Rekrutierung der Probanden und die Logistik der Probenentnahme am PROBASE Studienzentrum Düsseldorf organisiert und den Transport der Proben ans DKFZ überwacht. Bei der Auswertung im Multiplex Assay am DKFZ stand sie in engem Kontakt zur Abteilung von Herrn Dr. Waterboer, insbesondere Frau Dr. Höfler. Die Auswertungen der Messungen wurden von ihr nach Rücksprache mit Frau Dr. Höfler selbständig durchgeführt. Bei der statistischen Auswertung wurde sie zudem von Ema Pozek und Axel Benner aus der Abteilung für Biostatistik im DKFZ unterstützt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Alter- und PSA-Verteilung

Bei 595 eingeschlossenen Männern zeigte sich bei 183 (30,8%) ein PSA-Wert  $\geq 1,5$  ng/ml und damit ein für das Alter erhöhter PSA-Wert. Davon hatten 147, d.h. 24,7 % aller Männer einen PSA-Wert von 1,5-2,99 ng/ml (**Gruppe 2**) und 36 Probanden (6,1%) einen PSA  $\geq 3,0$  ng/ml (**Gruppe 3**). Bei 412 Probanden (69,2%) wurde ein für ihr Alter normwertiger PSA-Wert von  $< 1,5$  ng/ml gemessen (**Gruppe 1**) (**Abb.1**) Der mittlere PSA-Wert lag bei 1,34 ng/ml (0,14-12,1) und im Median bei 1,01 ng/ml. Im Durchschnitt waren die Männer 50,7 (49 - 53) Jahre alt. In Gruppe 1 (50 - 51) und in Gruppe 2 (49 - 52) lag das mittlere Alter bei 50,5. In Gruppe 3 war das Durchschnittsalter 51,1 Jahre (49 - 53).



**Abb. 1: PSA-Verteilung aller Probanden**

ng/ml= Nanogramm/Milliliter, n=Anzahl

### 3.2. Ergebnisse Urinuntersuchungen

Von 595 Erstrahlurinproben wurde 183 Proben der Männer mit einem erhöhten PSA-Wert (Gruppen 2 und 3) mittels Multiplex-PCR analysiert. 179 Proben zeigten eine gute DNA-Qualität, sodass schließlich 35 Proben der Gruppe 3 und 144 Proben der Gruppe 2 ausgewertet werden konnten. Gematched dazu wurden die ersten 186 Urinproben der Gruppe 1 analysiert, davon 158 mit guter DNA-Qualität. Daher ergaben sich 337 Männer, deren Urin untersucht wurden. Der mittlere PSA-Wert dieser Probanden lag bei 1,75 ng/ml (0,14-12,1) und im Median bei 1,53 ng/ml.

### 3.2.1. Prävalenz der Infektionen

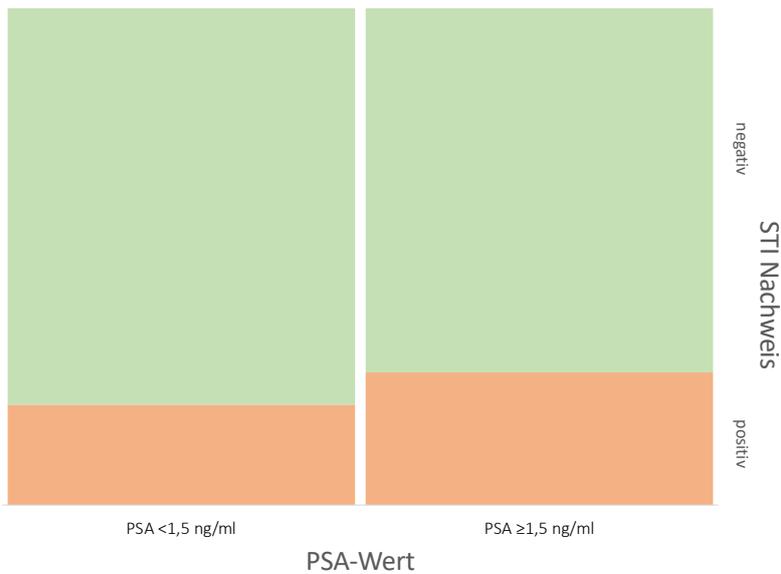
PSA (ng/ml)	STI +		STI-		Total
	n	%	n	%	
< 1,5	32	20,3	126	79,7	158
≥ 1,5	48	26,8	131	73,2	179
1,5-3,0	40	27,8	104	72,2	144
≥ 3,0	8	22,9	27	77,1	35
Total	80		257		337

**Tabelle 1: STI-Positivität im Urin nach PCR-Ergebnis**

Die Tabelle zeigt die Anzahl der negativen/positiven Männer für mindestens einen Erreger in jeder PSA-Gruppe (Gruppe 1-3); n = Anzahl, STI+ = positiver Erregernachweis, STI- = negativer Erregernachweis

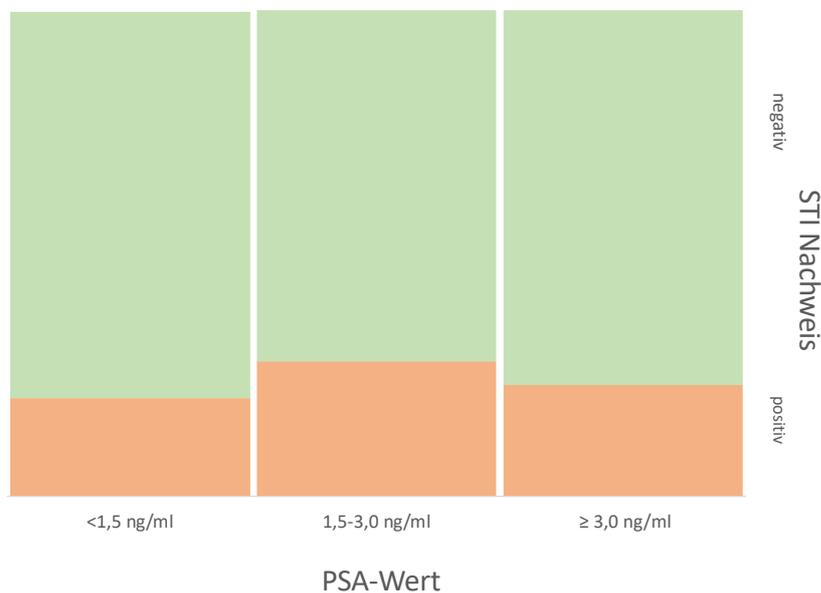
In der Urinuntersuchung mittels Multiplex-PCR wurde in der Gruppe mit normalem PSA-Wert (< 1,5 ng/ml) bei 20,3% ein STI-Erreger nachgewiesen. Bei den Männern mit erhöhtem PSA-Wert (≥ 1,5ng/ml) wurden bei 26,8% ein STI-Erreger nachgewiesen. Es ergab sich ein STI-Nachweis bei 27,8% bzw. 22,9 % bei denen mit einem PSA-Wert von 1,5-3,0 ng/ml bzw. ≥ 3,0 ng/ml (**Tabelle 1**) (**Abb.2+3**). Insgesamt wurden bei 23,7% der untersuchten und insbesondere asymptomatischen Männer ein STI-Erreger nachgewiesen.

Der Fisher's exact test und der Berndard's Test wurden durchgeführt, um festzustellen, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen PSA-Gruppen und STI-Positivität (PCR-Ergebnis) besteht. Es erfolgte die Analyse einer 2×2 Kontingenztabelle - STI-Positivität (positiv/negativ) vs. PSA-Gruppe (< 1,5, ≥ 1,5). Beide Tests ergaben p-Werte größer als 0,05, so dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PSA-Gruppen und STI-Positivität ergab. Fisher's exact test ergab einen p-Wert von 0,161 und der Barnard's Test einen p-Wert von 0,115.



**Abb. 2: Vergleich der STI-Positivität zwischen den PSA-Gruppen (< 1,5; ≥ 1,5 ng/ml)**  
 ng/ml: Nanogramm/Milliliter; PSA: Prostataspezifisches Antigen, STI: sexuell übertragbare Infektion

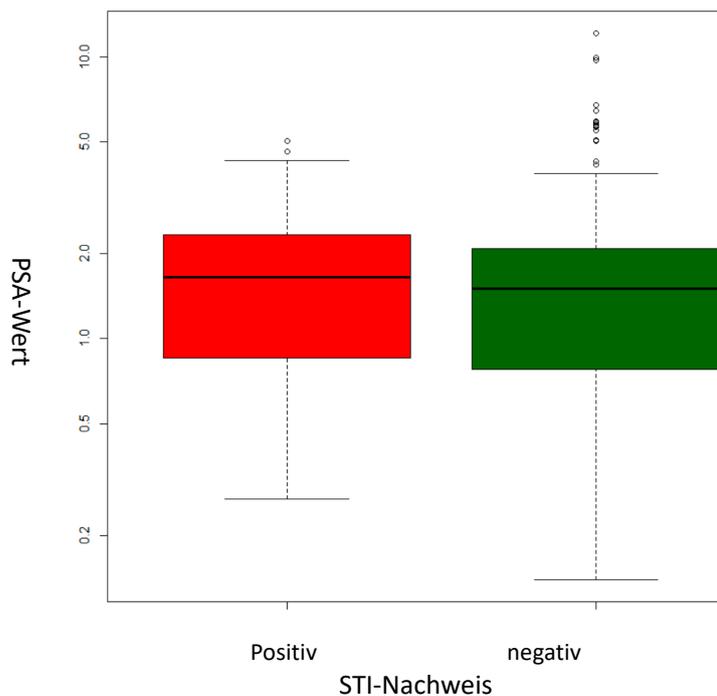
---



**Abb. 3: Vergleich der STI-Positivität zwischen allen drei PSA-Gruppen (< 1,5; 1,5-3,0; ≥ 3,0 ng/ml)**  
 ng/ml: Nanogramm/Milliliter; PSA: Prostataspezifisches Antigen, STI: sexuell übertragbare Infektion

---

Um der Frage nachzugehen, ob sich ein Unterschied in der Höhe des PSA-Wertes zwischen den STI-positiven Männern und den STI-negativen Männern ergibt bzw. um die Mediane der PSA-Werte in zwei Gruppen von Männern (STI-positiv vs. STI-negativ) zu vergleichen, erfolgte der Wilcoxon Rangsummen-Test ohne Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ( $p= 0,274$ ) (**Abb.4**).



	Minimum	25% Perzentil	Median	75% Perzentil	Maximum
STI-positiv	0,27	0,88	1,66	2,32	5,04
STI-negativ	0,14	0,78	1,51	2,08	12,10

**Abb. 4: Vergleich der der PSA-Werte zwischen den STI-positiven und negativen Männern**

PSA: Prostataspezifisches Antigen in ng/ml, STI: sexuell übertragbare Infektion

### 3.2.2. Anzahl der detektierten Erreger und Ko-Infektionen

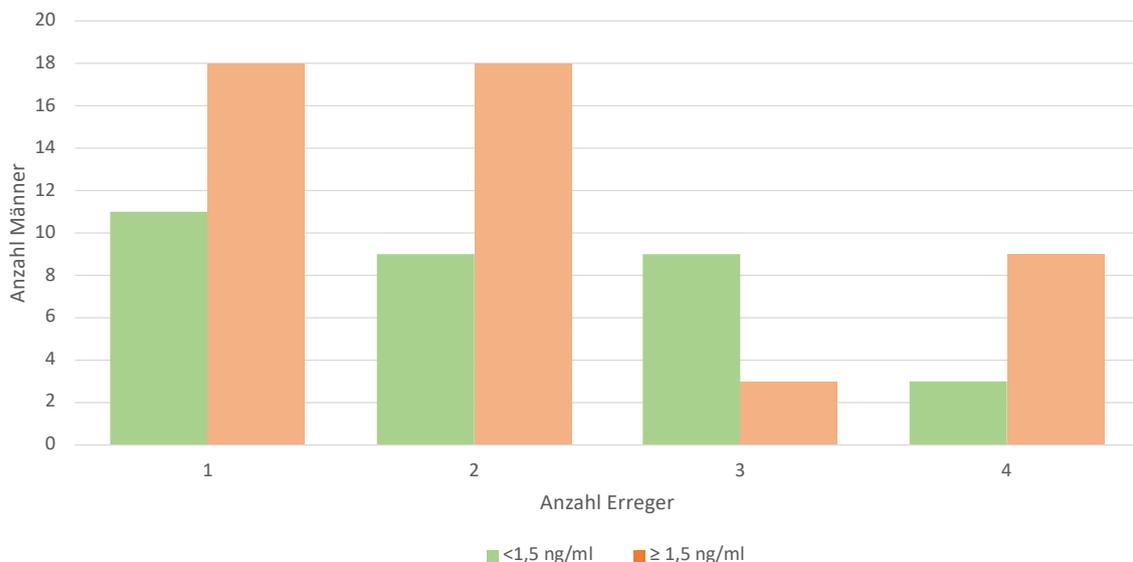
Wie bei einer Infektion mit sexuell übertragbaren Erregern üblich, zeigte sich auch in dieser Gruppe von Männern in vielen Fällen eine Ko-Infektion (**Tabelle 2**). Bei 51 der 80 positiv getesteten Männer (63,8%) fand sich eine Mehrfachinfektion. Unter den 32 positiv getesteten Männern der Gruppe 1 wurden 11 Einfachinfektionen und 21 (65,6%) Mehrfachinfektionen mit mehreren Pathogenen nachgewiesen. Eine Mehrfachinfektion mit 2 Erregern fand sich in 9 Proben, eine Mehrfachinfektion mit 3 Erregern in 9 Proben und

eine Mehrfachinfektion mit 4 Erregern in 3 Proben. Von den 40 positiv getesteten Männern der Gruppe 2 wurde in 15 Fällen nur ein Erreger nachgewiesen jedoch in 25 (62,5%) Fällen eine Mehrfachinfektion. Ebenso wurde in der Gruppe mit einem PSA-Wert  $\geq 3,0$  ng/ml bei 62,5% (5 von 8 positiven Proben) eine Infektion mit mehreren Keimen diagnostiziert. Die Erregerkonstellationen der STI- Einfach- und Mehrfachinfektionen sind in **Tabelle 2 und Abb. 5** dargestellt.

PSA (ng/ml)	Anzahl detektierter Erreger				Summe positiver Proben
	1	2	3	4	
<1,5	11	9	9	3	32/158
1,5-2,9	15	14	3	8	40 /144
$\geq 3,0$	3	4	0	1	8/35

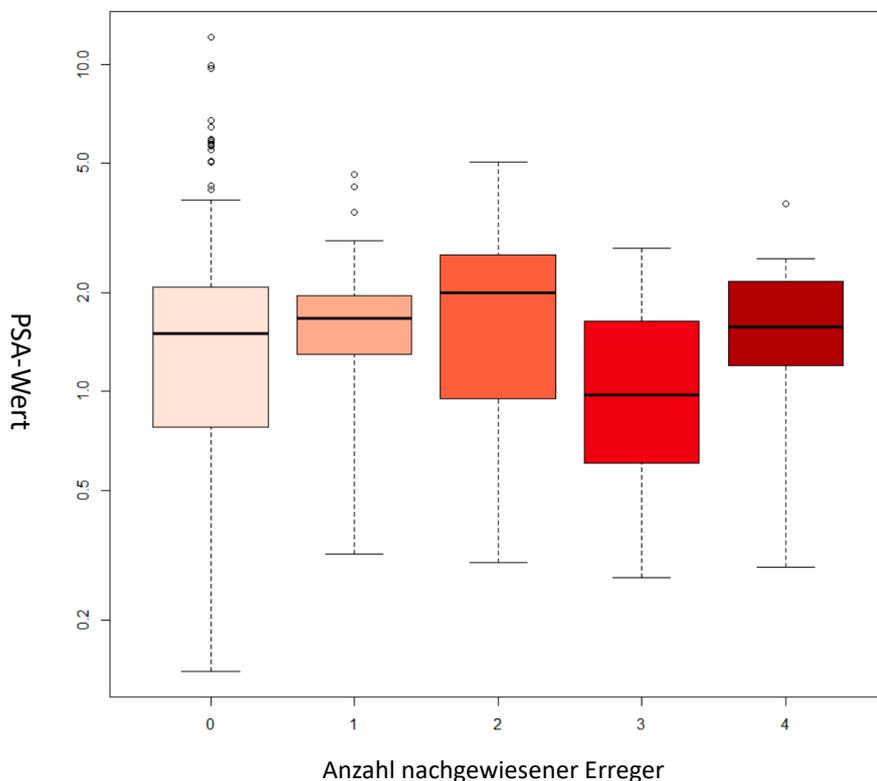
PSA (ng/ml)	Anzahl detektierter Erreger				Summe positiver Proben
	1	2	3	4	
<1,5	11	9	9	3	32/158
$\geq 1,5$	18	18	3	9	48 /179

**Tabelle 2: Anzahl der detektierten Erreger in Abhängigkeit des PSA-Wertes**  
ng/ml: Nanogramm/Milliliter



**Abb. 5: Anzahl der Männer in den zwei PSA-Gruppen (< 1,5,  $\geq 1,5$  ng/ml) mit unterschiedlicher Anzahl an detektierten Erregern**  
ng/ml: Nanogramm/Milliliter

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der Anzahl der Krankheitserreger für die beiden Gruppen von Männern (PSA <1,5 ng/ml, PSA ≥1,5ng/ml) festgestellt werden (p=0,183, Wilcoxon-Rangsumme). Darüber hinaus haben wir den Cochran-Armitage-Test für Trends durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Anzahl der Erreger den Anteil der Männer in den beiden PSA-Gruppen (< 1,5, ≥ 1,5 ng/ml) beeinflusst. Aber hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Trend bei der Anzahl der Krankheitserreger, abhängig von den zwei Gruppen von Männern (p-Wert = 0.79) (**Abb.6**).



Anzahl Erreger	Minimum	25% Perzentil	Median	75% Perzentil	Maximum
0	0,14	0,78	1,51	2,08	12,10
1	0,32	1,30	1,68	2,96	4,61
2	0,30	0,95	2,01	2,61	5,04
3	0,27	0,63	0,98	1,51	2,75
4	0,29	1,35	1,58	2,05	3,75

**Abb. 6: Vergleich der PSA-Werte in Abhängigkeit der Anzahl detektierter Erreger**

PSA: Prostataspezifisches Antigen in ng/ml (ng/ml: Nanogramm/Milliliter), STI: sexuell übertragbare Infektion

### 3.2.3. Erregerverteilung

Insgesamt wurden 68 Erreger in den 32 positiven Proben der Gruppe 1 und 99 Erreger in 48 Proben der Männer mit erhöhtem PSA-Wert  $\geq 1,5$  ng/ml (Gruppen 2+3) nachgewiesen. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren über alle Gruppen hinweg Mykoplasmen und Ureaplasmen ebenso wie Atopobium vaginae und Gardnerella vaginalis. Neisserien und Chlamydien, im Allgemeinen die häufigsten Erreger der STI, waren mit insgesamt 4 bzw. einmaligem Nachweis kaum vertreten. Nur bei 1,2% aller Probanden (4/337) fand sich CT. Insgesamt wurden in 11,9% der 337 Proben asymptomatischer Probanden Ureaplasmen, in 13,6 % der Proben Mykoplasmen, und in 11,2 % Atopobium vaginae und Gardnerella vaginalis nachgewiesen. Wobei zu erwähnen ist, dass AV und GV häufig als Co-Infektion anderer STI-Erreger auftreten. HSV-1/2 sowie TV waren bei keinem Probanden zu finden (**Tabelle 3**).

Erreger	Anzahl bei PSA < 1,5 ng/ml	Anzahl bei PSA $\geq$ 1,5 ng/ml	Gesamt
HSV-1/2	0	0	0
TV	0	0	0
NG	0	1	1
CT	1	3	4
MP	21	25	46
UU/UP	20	20	40
AV	14	24	38
GV	12	26	38
	68	99	

**Tabelle 3: Verteilung der unterschiedlichen Erreger in den zwei PSA-Gruppen (< 1,5;  $\geq$  1,5 ng/ml)**

PSA: Prostataspezifisches Antigen, ng/ml: Nanogramm/Milliliter, CT: Chlamydia trachomatis, MP: Mykoplasmen, UU: Ureaplasma urealyticum, UP: Ureaplasma parvum, HSV-1: Herpes-Simplex-Virus Typ 1, HSV-2: Herpes-Simplex-Virus Typ 2, NG: Neisseria gonorrhoeae, TV: Trichomonas vaginalis, AV: Atopobium vaginae, GV: Gardnerella vaginalis

Zudem wurden für jeden einzelnen Erreger der Zusammenhang zwischen STI-Nachweis und der PSA-Wert Höhe ( $< 1,5$  vs.  $\geq 1,5$  ng/ml) untersucht (**Abb. 7**). Unter Anwendung des Barnard's Test ließ sich bei keinem der untersuchten Erreger ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Höhe und der Positivität für STI-Erregern feststellen.

Ureaplasmen		
	negativ	positiv
$< 1,5$	138	20
$\geq 1,5$	159	20
p-Wert: 0,539		

Mykoplasmen		
	negativ	positiv
$< 1,5$	137	21
$\geq 1,5$	154	25
p-Wert: 0,533		

A.vaginae		
	negativ	positiv
$< 1,5$	144	14
$\geq 1,5$	155	24
p-Wert: 0,107		

G. vaginalis		
	negativ	positiv
$< 1,5$	146	12
$\geq 1,5$	153	26
p-Wert: 0,052		

**Tabelle 4: PCR-Nachweise der unterschiedlichen Erreger in den zwei PSA-Gruppen ( $< 1,5$ ;  $\geq 1,5$  ng/ml)**

PSA-Werte in ng/ml; p-Werte unter Anwendung des Barnard's Test

### 3.3. Ergebnisse Serologie

Von den 595 Männern ergaben sich 592 serologisch auswertbaren Serumproben, die auf Antikörper gegen MG, CT, HSV1- und HSV-2 untersucht wurden. Dabei wurden 410 Proben der Gruppe 1 (PSA-Wert  $< 1,5$  ng/ml), 146 der Gruppe 2 (PSA-Wert 1,5-3,0 ng/ml) und 36 Proben der Gruppe 3 (PSA-Wert  $\geq 3,0$  ng/ml) analysiert.

#### 3.3.1. Prävalenz der Infektionen

In der serologischen Untersuchung wurde insgesamt bei 78,5% (465/592) der untersuchten und insbesondere asymptomatischen Männer Antikörper gegen einen STI-Erreger nachgewiesen. Es wurde in der Gruppe 1 mit normalen PSA-Wert ( $< 1,5$  ng/ml) 319 der 410 Probanden (77,8%) auf mindestens einen der Erreger positiv getestet. Bei den Männern mit erhöhtem PSA-Wert ( $\geq 1,5$  ng/ml) wurden bei 80,2% ein STI-Erreger nachgewiesen. Es

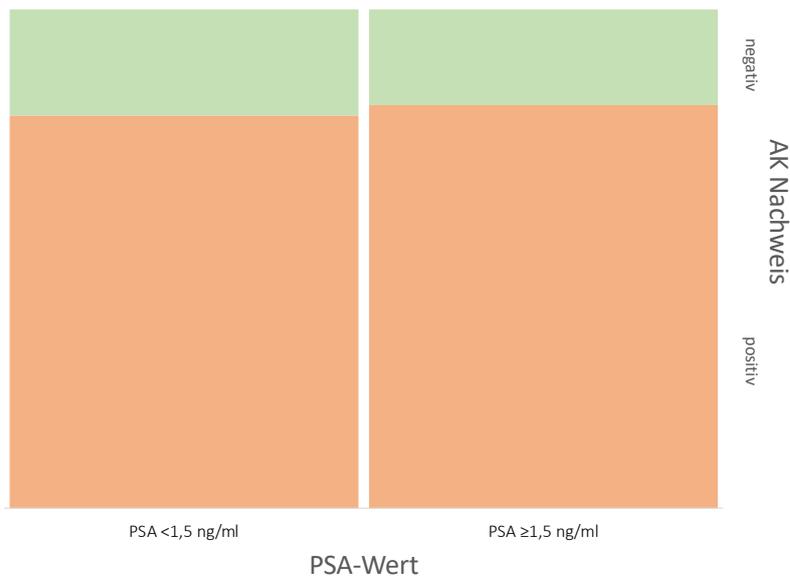
ergab sich ein positiver serologischer Nachweis bei 120 der 146 Probanden (82,2%) der Gruppe 2 und bei 26 der 36 Männer der Gruppe 3 (72,2%) (**Tabelle 5**) (**Abb.7+8**).

Der Fisher's exact test und der Barnard's Test wurden durchgeführt, um festzustellen, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen PSA-Gruppen und STI-Positivität besteht. Es erfolgte die Analyse einer 2x2 Kontingenztabelle - STI-Positivität (positiv/negativ) vs. PSA-Gruppe (<1,5, ≥1,5). Beide Tests ergaben p-Werte größer als 0,05, so dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PSA-Gruppen und serologischer STI-Positivität ergab. Fisher's exact test ergab einen p-Wert von 0.588 und der Barnard's Test einen p-Wert von 0,360.

PSA (ng/ml)	STI +		STI-		Total
	n	%	n	%	
< 1,5	319	77,8	91	22,2	410
≥ 1,5	146	80,2	36	19,8	182
1,5-3,0	120	82,2	26	17,8	146
≥ 3,0	26	72,2	10	27,8	36
Total	465		127		592

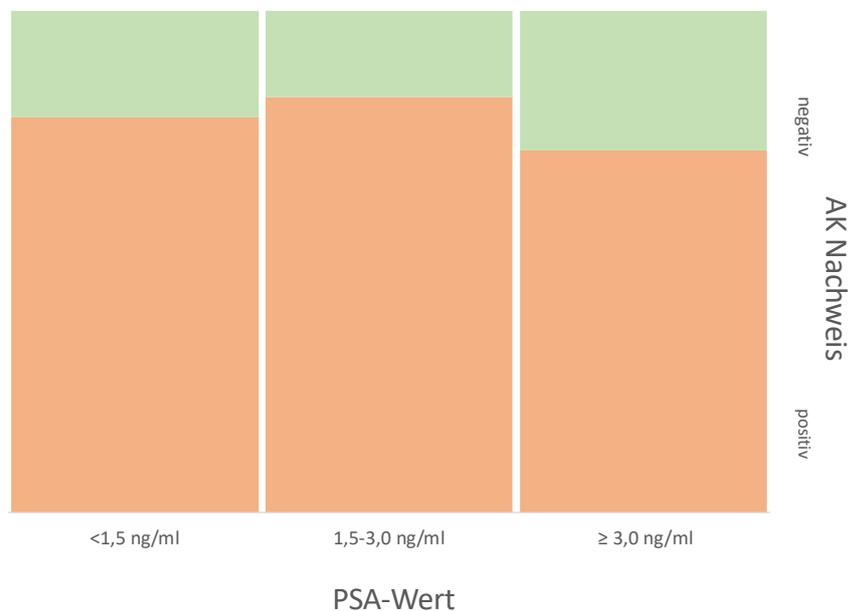
**Tabelle 5: Serologische STI-Positivität auf geteilt nach PSA-Werten**

Die Tabelle zeigt die Anzahl der negativen/positiven Männer für einen bestimmten Erreger in jeder PSA-Gruppe (Gruppe 1-3); n = Anzahl, STI+ = positiver Erregernachweis, STI- = negativer Erregernachweis



**Abb. 7: Vergleich der serologischen STI-Positivität zwischen den PSA-Gruppen (< 1,5; ≥ 1,5 ng/ml)**

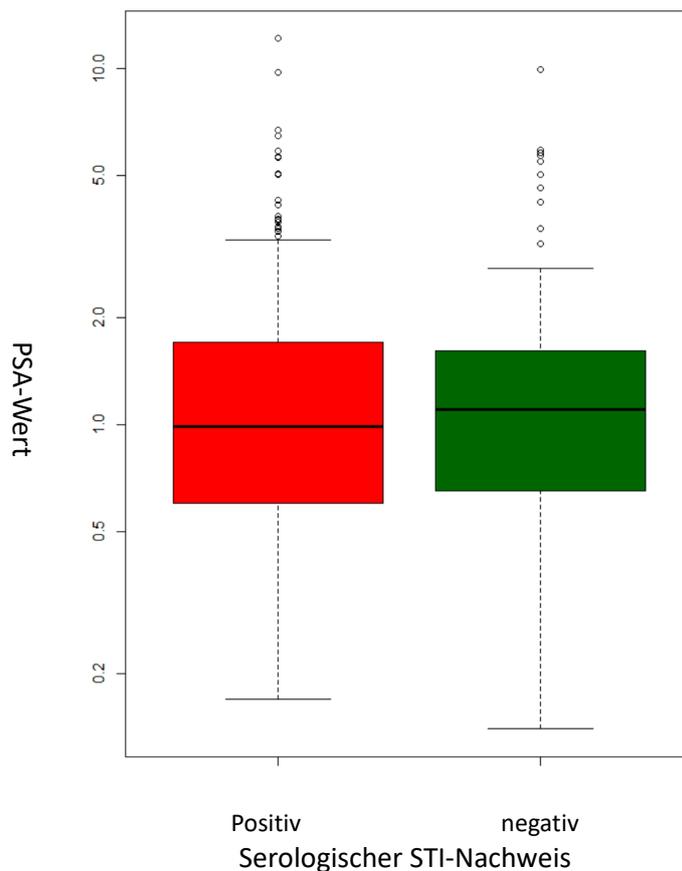
ng/ml: Nanogramm/Milliliter; PSA: Prostataspezifisches Antigen, STI: sexuell übertragbare Infektion



**Abb. 8: Vergleich der serologischen STI-Positivität zwischen allen drei PSA-Gruppen (< 1,5; 1,5-3,0; ≥ 3,0 ng/ml)**

ng/ml: Nanogramm/Milliliter; PSA: Prostataspezifisches Antigen, STI: sexuell übertragbare Infektion

Um der Frage nachzugehen, ob sich ein Unterschied in der Höhe des PSA-Wertes zwischen den STI-positiven Männern und den STI-negativen Männern ergibt bzw. um die Mediane der PSA-Werte in zwei Gruppen von Männern (STI-positiv vs. STI-negativ) zu vergleichen, erfolgte der Wilcoxon Rangsummen-Test ohne Hinweis auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der PSA-Werte in den beiden Gruppen ( $p= 0,636$ ) (**Abb.9**).



	Minimum	25% Perzentil	Median	75% Perzentil	Maximum	
STI-positiv	0,17	0,60	0,99	1,70	12,10	
STI-negativ	0,14	0,65	1,09	1,61	9,90	

**Abb. 9: Vergleich der der PSA-Werte zwischen den serologisch STI-positiven und negativen Männern**

PSA: Prostataspezifisches Antigen in ng/ml, STI: sexuell übertragbare Infektion

### 3.3.2. Anzahl der detektierten Erreger und Ko-Infektionen

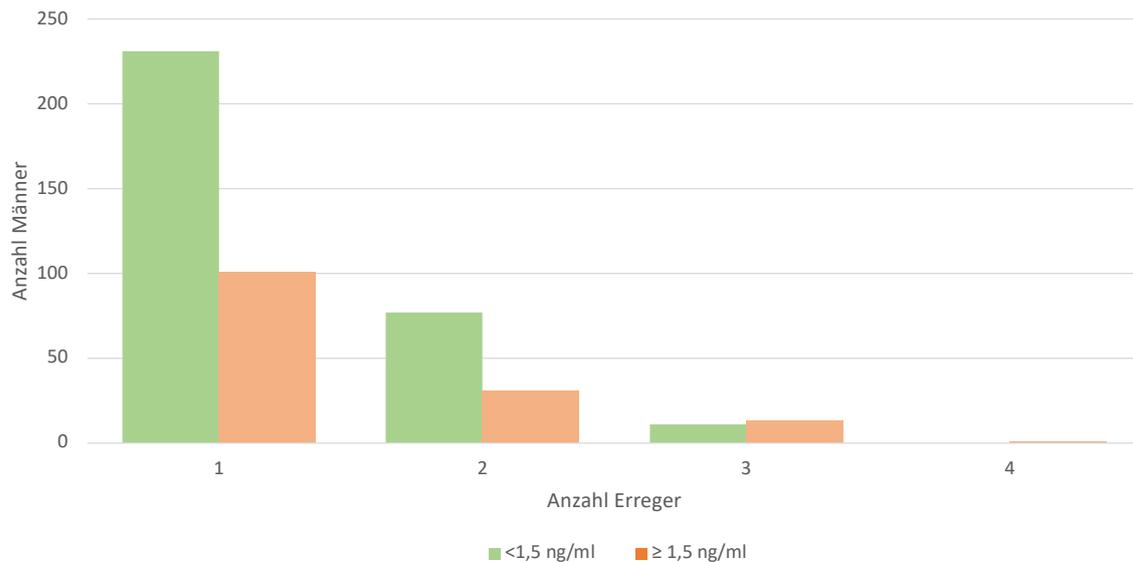
Wie auch bei dem direkten Erregernachweis im Urin zeigten sich bei der serologischen Untersuchung in dieser Gruppe Männern in vielen Fällen Antikörper auf mehrere Erreger gleichzeitig. Bei 332 bzw. 108 Probanden ergab sich der serologische Nachweis von Kontakt mit 1 bzw. 2 Erregern. Bei 24 Männern konnten Antikörper gegen 3 verschiedene Erreger festgestellt werden, bei einem Probanden sogar auf Antikörper gegen alle 4 getesteten Erreger. Bei 127 Männern wurde keine Antikörper nachgewiesen. Somit fand sich insgesamt bei 133 der 465 positiv getesteten Männer (28,6%) eine Mehrfachinfektion. Bei den 319 positiv getesteten Männern der Gruppe 1 wurden 231 Einfachinfektionen und 88 (27,6%) Mehrfachinfektionen durch Antikörper gegen mehrere Pathogenen nachgewiesen. Antikörper gegen 2 Erregern fand sich bei 77 Probanden, Antikörper gegen 3 Erregern in 11 Proben. Von den 120 positiv getesteten Männern der Gruppe 2 wurde in 37 Fällen (30,8%) serologisch eine Mehrfachinfektion nachgewiesen. In der Gruppe mit einem PSA-Wert  $\geq 3,0$  ng/ml lag dies bei ebenfalls 30,8% (8 von 26 positiven Proben). Anzahl der serologischer Erregernachweise in Bezug auf die verschiedenen PSA-Gruppen findet sich in **Tabelle 6 und Abb. 10**.

PSA (ng/ml)	Anzahl serologische detektierter Erreger				Summe positiver Proben
	1	2	3	4	
<1,5	231	77	11	0	319/410
1,5-2,9	83	25	11	1	120 /146
$\geq 3,0$	18	6	2	0	26/36

PSA (ng/ml)	Anzahl serologische detektierter Erreger				Summe positiver Proben
	1	2	3	4	
<1,5	231	77	11	0	319/410
$\geq 1,5$	101	31	13	1	146 /182

**Tabelle 6: Anzahl der serologisch detektierten Erreger in Abhängigkeit des PSA-Wertes**

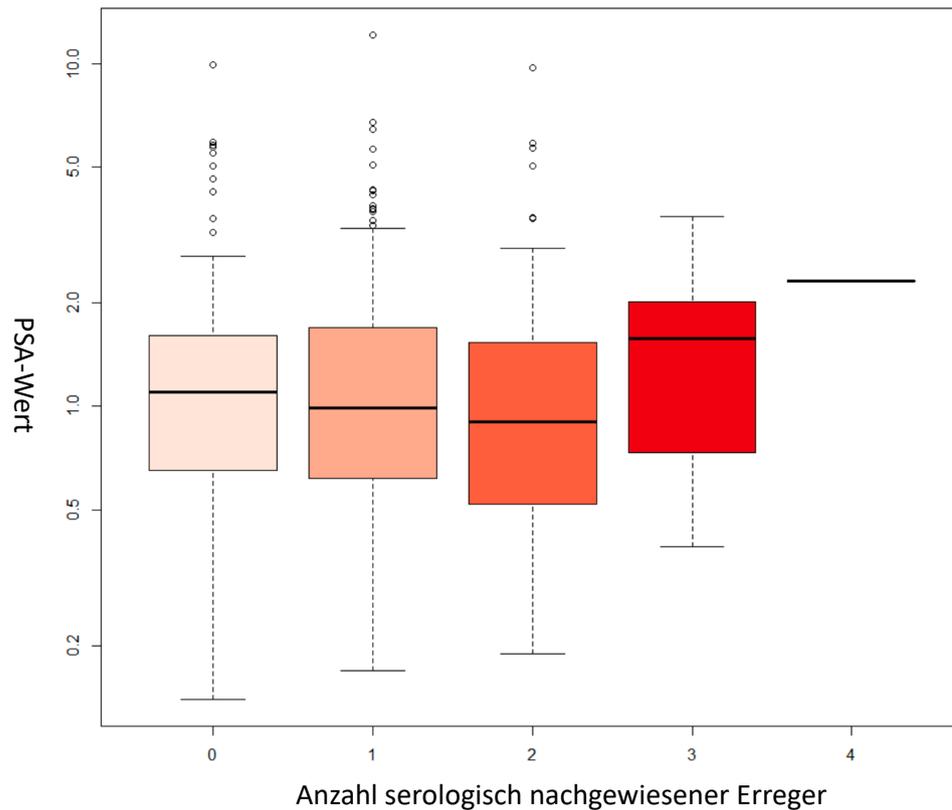
ng/ml: Nanogramm/Milliliter



**Abb. 10: Anzahl der Männer in den zwei PSA-Gruppen (< 1,5; ≥ 1,5 ng/ml) mit unterschiedlicher Anzahl an serologisch detektierten Erregern**  
ng/ml: Nanogramm/Milliliter

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der Anzahl der Krankheitserreger für die beiden Gruppen von Männern (PSA <1,5 ng/ml, PSA ≥1,5ng/ml) festgestellt werden ( $p=0,265$ , Wilcoxon-Rangsumme) (**Abb.11**).

Darüber hinaus haben wir den Cochran-Armitage-Test für Trends durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Anzahl der Erreger den Anteil der Männer in den beiden PSA-Gruppen (<1,5, ≥1,5 ng/ml) beeinflusst. Aber hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Trend bei der Anzahl der Krankheitserreger, abhängig von den zwei Gruppen von Männern ( $p$ -Wert = 0,079).



Anzahl Erreger	Minimum	25% Perzentil	Median	75% Perzentil	Maximum
0	0,14	0,65	1,09	1,61	9,90
1	0,17	0,62	0,99	1,70	12,10
2	0,19	0,53	0,90	1,54	9,71
3	0,39	0,74	1,58	2,01	3,59
4	2,32	2,32	2,32	2,32	2,32

**Abb. 11: Vergleich der PSA-Werte in Abhängigkeit der Anzahl serologisch detektierter Erreger**

PSA: Prostataspezifisches Antigen in ng/ml (ng/ml: Nanogramm/Milliliter)

### 3.3.3. Erregerverteilung

Die hohe Anzahl an positiven serologischen Nachweisen ist vor allem auf die hohe Durchseuchungsrate mit Herpesviren in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung zurückzuführen. In der Analyse der verschiedenen Erreger ergab sich daher folgendes Bild.

In der serologischen Untersuchung wurden Infektionen mit 418 Erreger in den 319 positiven Proben der Gruppe 1 und Infektionen mit 206 Erreger in 146 positiven Proben der Männer mit erhöhtem PSA-Wert  $\geq 1,5$  ng/ml (Gruppen 2+3) nachgewiesen. Der häufigste nachgewiesene Erreger in beiden Gruppen war HSV-1 mit 290 bzw. 134 Nachweisen, gefolgt von Chlamydien mit 62 bzw. 32 serologischen Nachweisen (**Tabelle 7**). Insgesamt wurden in 71,6% der 592 Proben asymptomatischer Probanden HSV-1-Antikörper, in 15,8 % der Proben Chlamydien-Antikörper, und in 10,3 % bzw. 8,4% HSV-2- bzw. Mykoplasmen-Antikörper nachgewiesen.

Erreger	Anzahl bei PSA < 1,5 ng/ml	Anzahl bei PSA $\geq$ 1,5 ng/ml	Gesamt
HSV-1	290	134	424
HSV-2	40	21	61
CT	62	32	94
MP	30	20	50
	418	206	

**Tabelle 7: Verteilung der unterschiedlichen Erreger in den zwei PSA-Gruppen (< 1,5;  $\geq$  1,5 ng/ml)**

PSA: Prostataspezifisches Antigen, ng/ml: Nanogramm/Milliliter, CT: Chlamydia trachomatis, MP: Mykoplasmen, HSV-1: Herpes-Simplex-Virus Typ 1, HSV-2: Herpes-Simplex-Virus Typ 2

Zudem wurden für jeden einzelnen Erreger der Zusammenhang zwischen STI-Nachweis und der PSA-Wert Höhe (<1,5 vs.  $\geq$ 1,5 ng/ml) untersucht. Bei keinem der untersuchten Erreger ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Höhe und der Positivität für STI-Erregern feststellen (**Tabelle 8**).

HSV-1		
	negativ	positiv
< 1,5	120	290
≥ 1,5	48	134
p-Wert: 0.290		

Chlamydien		
	negativ	positiv
< 1,5	348	62
≥ 1,5	150	32
p-Wert: 0.287		

HSV-2		
	negativ	positiv
< 1,5	370	40
≥ 1,5	161	21
p-Wert: 0.427		

Mykoplasmen		
	negativ	positiv
< 1,5	380	30
≥ 1,5	162	20
p-Wert: 0.122		

**Tabelle 8: Serologische Nachweise der unterschiedlichen Erreger in den zwei PSA-Gruppen (< 1,5, ≥ 1,5 ng/ml)**

PSA-Werte in ng/ml; p-Werte unter Anwendung des Barnard's Test

#### 3.3.4. HSV-1-Serologie

424 Männer (71,6%) waren seropositiv für HSV-1. Davon hatten 290 einen normwertigen PSA-Wert, bei 134 dieser Männer wurde ein erhöhter PSA-Wert  $\geq 1,5$  ng/ml festgestellt. Bei 70,7% (290/410) der Männer mit  $< 1,5$  ng/ml, bei 76,0% (111/146) und 63,9% (23/36) der Männer mit 1,5-3,0 ng/ml bzw.  $\geq 3,0$  ng/ml wurden HSV-1-Antikörper nachgewiesen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Höhe ( $< 1,5$  ng/ml vs.  $\geq 1,5$  ng/ml) und der Positivität für HSV-1 ( $p = 0,290$ ).

#### 3.3.5. Chlamydien-Serologie

Von allen Probanden waren 94 (15,8%) Chlamydien positiv, davon 62 aus der Gruppe 1 ( $< 1,5$  ng/ml) und 32 aus Gruppe 2+3 ( $\geq 1,5$  ng/ml). Bei 15,1% (62/410), 19,2% (28/146) bzw. 11,1% (4/36) der Probanden mit PSA-Werten  $< 1,5$  ng/ml, 1,5-3,0 ng/ml bzw.  $\geq 3,0$  ng/ml wurden Chlamydien-Antikörper nachgewiesen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Höhe ( $< 1,5$  ng/ml vs.  $\geq 1,5$  ng/ml) und der Positivität für Chlamydien ( $p = 0,287$ ).

#### 3.3.6. HSV-2-Serologie

Bei 61 Probanden (10,3%) wurden Antikörper für HSV-2 detektiert, 40 davon mit einem PSA-Wert im Normwert, 21 davon mit erhöhtem PSA von  $\geq 1,5$  ng/ml. 9,8% (40/410) der Männer der Gruppe 1 waren positiv für HSV-2, sowie bei 13,0% (19/146) und 5,6% (2/36) der Männer der Gruppe 2 und 3. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang

zwischen der PSA-Höhe (<1,5 ng/ml vs. ≥1,5 ng/ml) und der Positivität für HSV-2 (p= 0,290).

#### 3.3.7. Mykoplasmen-Serologie

50 Männer (8,4%) wurden als Mykoplasma-positiv gewertet, d.h. es wurden zeitgleich Antikörper gegen MgPaN und rMgPa nachgewiesen. 30 davon hatten einen normwertigen PSA-Wert, 20 einen erhöhten ≥1,5 ng/ml. Bei 7,3% (30/410) der Männer mit <1,5 ng/ml, bei 8,9% (13/146) und 19,4% (7/36) der Männer mit 1,5-3,0 ng/ml bzw. ≥3,0 ng/ml erfolgte der Nachweis von Mykoplasmen-Antikörper. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der PSA-Höhe (<1,5 ng/ml vs. ≥1,5 ng/ml) und der Positivität für Mykoplasmen (p= 0,427).

## 4. Diskussion

Der PSA-Wert ist ein weit verbreiteter, aber auch umstrittener Tumormarker für die Früherkennung, die Stadieneinteilung und die Nachsorge eines Patienten mit einem Prostatakarzinom. Während er zwar eine relativ hohe Sensitivität im Screening aufweist, mangelt es jedoch an Spezifität, da neben Prostatakrebs viele andere Erkrankungen wie Prostatahyperplasie, Prostatitis, Harnverhalt, Entzündungen oder Eingriffe oder Untersuchungen an der Prostata zu einem erhöhten PSA-Wert führen [27]. Falsch positive PSA-Werte haben Auswirkungen wie repetitive Biopsien mitsamt aller Risiken und stellen eine psychische Belastung für den betroffenen Patienten dar. Daher gibt es immer wieder Bestrebungen, die Spezifität des PSA-Wertes zu verbessern. Ein möglicher und häufiger Grund für falsch-positive PSA-Wert-Erhöhungen sind asymptomatische Prostatitiden. Während symptomatische Prostatitiden früh erkannt und behandelt werden, werden asymptomatische Entzündungen der Prostata häufig verkannt und bleiben unbehandelt. Es wird geschätzt, dass >25% der Männer im Laufe ihres Lebens Symptome einer Prostatitis erfahren [29]. Da die Prostatitis viel häufiger vorkommt als Prostatakrebs, ist es wichtig, die Auswirkungen der Prostataentzündung auf den PSA-Wert zu verstehen. Es ist bekannt, dass bei einer akuten bakteriellen Prostatitis aber auch bei einer asymptomatischen histologisch gesicherten Prostataentzündung PSA-Wert-Erhöhungen auftreten. Der PSA-Wert gilt sogar bei Infektionen des unteren Harntraktes als Marker für eine Prostatamitbeteiligung und/oder Prostatazellschädigungen [38].

Alle sexuell übertragbaren Infektionen (*sexually transmitted infections*, STI) haben das Potenzial zu einer aufsteigenden Infektion der Prostata, jedoch insbesondere bei Männern mit asymptomatischen STI kommt es häufig zu einer aufsteigenden Infektion mit

Mitbeteiligung der Prostata. Vor allem Infektionen mit Chlamydien und Gonokokken verlaufen oft ohne spezifische Symptome [35, 36].

Daher wurde in dieser Studie der Frage nachgegangen, ob ein erhöhter PSA-Wert bei jungen Männern durch stattgehabte oder persistierende Infektionen mit sexuell übertragbaren Erregern zu erklären ist. Die klinische Relevanz ergibt sich aus der regelhaft indizierten Prostatabiopsie auch bei falsch positiv erhöhten PSA-Werten. Ziel war es herauszufinden, ob sich bei Männern mit einem für ihr Alter erhöhten PSA-Wert häufiger STI-Erreger im Urin oder indirekt mittels Serologie nachweisen lassen.

### **Alters- und PSA-Wert Verteilung**

Von 595 eingeschlossenen Männer fielen 69,2% in diese Niedrigrisiko Gruppe 1 bzw. zeigten einen normwertigen PSA-Wert <1,5 ng/ml, 24,7% fielen in die intermediäre Risiko-Gruppe 2 (1,5-2,99 ng/ml) und 6,1% der Probanden wies einen PSA-Wert  $\geq 3,0$  ng/ml auf. Die untersuchten Männer waren im Durchschnitt 50,7 Jahre alt. In Gruppe 1 und 2 lag das mittlere Alter bei 50,5 in Gruppe 3 war das Durchschnittsalter 51,1 Jahre.

Diese PSA-Wert Verteilung weicht von der Verteilung der PSA-Werte in der ersten Screeningrunde der PROBASTE-Studie, aus der diese Kohorte rekrutiert wurde, oder von der in der Studie von Lilja et al. ab [23, 26]. Von den 23301 Teilnehmern des Studienarms A der PROBASTE Studie mit einer PSA-Wert Bestimmung im 45. Lebensjahr wurden 89,2% der niedrigen, 9,3 % der mittleren und 1,5 % der hohen Risikogruppe zugeordnet. Während bei dieser Studie der PSA-Wert im Median bei 1,01 ng/ml lag, lag dieser bei der Baseline-PSA-Bestimmung im Arm A der PROBASTE Studie bei 0,74 ng/ml.

Bei Loeb et al. betrug der mediane PSA-Wert 0,7 ng/ml bei Männern im Alter von 40 bis 49 Jahren und 0,9 ng/ml bei Männern im Alter von 50 bis 59 Jahren. Die Verteilung in unserer Studie ist zum einen mit dem tendenziell höheren Alter zum Zeitpunkt der Bestimmung im Vergleich zum Arm A der PROBASTE Studie zu begründen und zum anderen dadurch, dass die Rekrutierung unserer Teilnehmer im Rahmen der Studienvsiten der PROBASTE-Studie zum Zeitpunkt der PSA-Bestimmung erfolgte. Der Bias besteht darin, dass dabei sowohl Probanden rekrutiert wurden, die sich zu ihrer erstmaligen Untersuchung vorstellten, als auch Probanden die auf Grund eines erhöhten PSA-Wertes zu ihrer zweijährlichen oder umgehenden Kontrolluntersuchung kamen, was auch das tendenziell gering höhere Durchschnittsalter in der Gruppe 3 im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 erklärt (51,1 vs. 50,5)

### **Prävalenz der Infektionen im Urin im Vergleich zum PSA-Wert**

Insgesamt zeigte sich bei 80 der insgesamt 337 untersuchten Männer d.h. 23,7 % ein STI-Nachweis im Urin. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils STI-positiver Männer, weder im Vergleich drei Gruppen (20,3% vs. 27,8% vs. 22,9 %) noch im

Vergleich der Männer mit PSA-Wert  $<$  bzw.  $\geq 1,5$  ng/ml (20,3% vs. 26,8%) (**Tabelle 1**) Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den PSA-Werten in der Gruppe der STI-positiven Männer im Vergleich zur Gruppe der STI-negativen Probanden gezeigt werden (Abb.4). Daher ergab in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen PSA-Wert-Höhe und STI-Nachweis im Urin.

In einer amerikanischen Studie von Sutcliff et al. konnte bereits der Zusammenhang zwischen einer im Urin nachgewiesenen Infektion mit Gonokokken und Chlamydien und einem PSA-Wert-Anstieg gezeigt werden. Dabei wurden PSA-Wert Verläufe von Angehörigen des US-Militärs zwischen 1995 und 2006 untersucht, die während ihrer Dienstzeit an einer laborchemisch gesicherten Infektion mit Chlamydien, Gonorrhoe oder einer Nicht-Chlamydien-Nicht-Gonokokken-Urethritis erkrankt waren. Als Kontrollgruppe dienten dabei Blutproben von Angestellten, bei denen bis 2006 keine STI in ihrer Krankenakte dokumentiert wurde.

Verglichen wurden der PSA-Wert in einer „Akutprobe“ d.h.  $\pm 7$  Tage vor bzw. nach der STI-Diagnose mit einer „Präakutprobe“, die mindestens 3 Wochen vor dem laborchemischen STI-Nachweis abgenommen wurde, um die Inkubationszeit von Chlamydien und Gonorrhoe zu berücksichtigen. Beim Vergleich von präakuten und akuten Proben zeigte sich bei den Männern mit Chlamydiennachweis ein signifikant höherer Anstieg des mittleren PSA-Wertes im Gegensatz zur Kontrollgruppe (0,62 ng/ml auf 0,82 ng/ml vs. 0,55 ng/ml auf 0,56 ng/ml). Zudem hatte die Chlamydiengruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines PSA-Wert-Anstiegs  $> 40\%$ . Bei den Gonorrhoe-positiven Männern ergab sich zwar kein Unterschied im Anstieg des mittleren PSA-Wertes im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber auch diese zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines hohen PSA-Wert-Anstiegs ( $>40\%$ ). Bei den sonstigen Urethritiden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede [34]. In der darauf basierenden Folgestudie von Langston et al., die untersuchte, ob diese PSA-Veränderungen über längere Zeiträume anhalten, wurden die PSA-Konzentration derselben Männer in Proben untersucht, die durchschnittlich 10 Jahre nach der STI-Diagnose abgenommen wurden. Der Anteil der Männer mit einem PSA-Anstieg über die durchschnittliche 10-jährige Nachbeobachtungszeit war signifikant höher bei Männern mit einer Vorgeschichte von sexuell übertragbaren Infektionen im Vergleich zu den Kontrollen (67,7% vs. 60,8%,  $p=0,043$ ) [62].

In diesen vorherigen Studien ist man der Frage nachgegangen, ob STI den PSA-Wert erhöhen, während wir in dieser Studie der Gegenfrage nachgegangen sind ob PSA-Wert-Erhöhungen durch STI zu erklären sind. Die Ergebnisse unserer Studie lassen darauf schließen, dass erhöhte PSA-Werte zumindest nicht **ausschließlich** durch eine STI erklärt werden können. Dabei haben wir uns isoliert die PSA-Werte zu einem Zeitpunkt ohne klinische Informationen zu den Probanden angeschaut. Lediglich das Vorliegen von

Symptomen einer Infektion des unteren Harntraktes wurden als Ausschlusskriterium bestimmt. Wie bereits besprochen, können diverse Umstände Einfluss auf den PSA-Wert haben, die in unserer Studie nicht erfasst wurden. Zum einen haben wir den PSA-Wert als Momentaufnahme ausgewertet, zumal wir lediglich einen PSA-Wert zu einem Zeitpunkt bei jedem Probanden bestimmten. Da der PSA-Wert Schwankungen unterliegen kann, ist auch leitliniengerecht bei einem erhöhten Wert immer eine Kontrolle zu empfehlen [17]. Laut dem Studienprotokoll von PROBACE erhalten auch dort alle Probanden eine Kontrolle nach 2-4 Wochen bei erhöhten PSA-Wert. In unserer Studie hatten wir keine Informationen zu den PSA-Wert-Verläufen der Probanden. Daher ist unbekannt, ob es sich bei den PSA-Werten teilweise um passagere, einmalig aufgetretene Erhöhungen handelte. Zudem liegen uns keine Informationen vor, welche der Männer schlussendlich im Verlauf mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert wurde oder ob und wann der PSA-Wert im Verlauf erneut fiel. Des Weiteren wurde nicht berücksichtigt, ob im Rahmen von PROBACE bei den Probanden bereits eine Biopsie mit Ausschluss eines Prostatakarzinoms stattfand oder ob bildgebende Informationen i.S. eines multiparametrischen MRT der Prostata vorlagen. Ebenfalls wurden jegliche klinische Parameter der Männer, die einen Einfluss auf den PSA-Wert haben, nicht integriert. Es fehlen beispielsweise Informationen bezüglich Prostatagröße, Sexualverhalten und stattgehabten STI, weil die Erhebung dieser Informationen nicht durch das Ethikvotum abgedeckt waren oder in PROBACE nicht erhoben werden konnten.

Zum einen führt eine höhere sexuelle Aktivität und sexuelles Risikoverhalten zu einer höheren Wahrscheinlichkeit an STI zu erkranken und zum anderen zeigte eine Studie von McNaughton Collins et al., dass Männer mit einer höheren sexuellen Aktivität (1-3 Mal /Monat vs.  $\geq 4$  Mal/ Monat) mit höherer Wahrscheinlichkeit einen erhöhten PSA-Wert über 4,0 ng/ml haben [63]. Auch eine bayrische Studie mit 2500 Männern zeigte, dass eine höhere Häufigkeit von Geschlechtsverkehr und Masturbation mit höheren PSA-Werten korrelierten [64].

Auch eine mögliche Medikamenteneinnahme wurde nicht erfasst. Beispielsweise zeigen Männer unter Einnahme eines 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitor einnehmen, einen um 50 % niedrigeren PSA-Wert [65].

Somit lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit zwar kein Zusammenhang zwischen PSA-Wert und STI-Nachweis im Urin festgestellt werden konnte, jedoch diverse Faktoren in zukünftigen Studien in Betracht gezogen werden müssen, um diesen Zusammenhang wirklich auszuschließen oder zu bestätigen.

### **Anzahl der detektierten Erreger und Ko-Infektionen im Urin**

Da sich eine hohe Anzahl an Mehrfachinfektionen ergab, sind wir der Frage nachgegangen, ob möglicherweise auch die Infektion mit mehreren Erregern gleichzeitig zu einer PSA-Wert-Erhöhung beitragen könnte. Aber auch dort ergab sich kein Zusammenhang zwischen Anzahl der nachgewiesenen Erreger und der PSA-Wert Höhe (PSA <1,5 ng/ml, PSA ≥1,5ng/ml). Unter allen positiv getesteten Männer fand sich bei 63,8% eine Mehrfachinfektion. Bei 65,5% der Gruppe mit dem PSA-Wert < 1,5 ng/ml und bei 62,5 % der Männer mit dem PSA-Wert ≥1,5ng/ml ergab sich der Nachweis mehrerer Erreger. Auch im Vergleich aller drei Gruppen (< 1,5 ng/ml vs. 1,5-2,9 ng/ml vs. ≥ 3ng/ml) ergaben sich keine Unterschiede in dem Anteil der Mehrfachinfektionen (63,8% vs. 62,5 % vs. 62,5 %). Die hohe Anzahl an Ko-Infektionen mit STI ist nicht überraschend, da STI durch begünstigende Faktoren zu einer Infektion mit weiteren Erregern prädisponieren und eine Behandlung erschweren können [66, 67].

In Anbetracht der Häufigkeit von Ko-Infektionen mit STI, der hohen Zahl asymptomatischer Fälle und der Schwierigkeiten des kulturellen Nachweises, ist der Nukleinsäure-Amplifikationstest eine geeignete Methode zur Diagnose von STI. Die Multiplex-PCR daher ist ein empfindliches und schnelles Verfahren zum gleichzeitigen Nachweis von STI, die durch mehrere Erreger verursacht werden [56]. Man weiß, dass die Zahl der Geschlechtskrankheiten weltweit weiter zunimmt [68]. Jedoch gibt es nur wenige Informationen über die Häufigkeit von STI mit mehreren Erregern. In einer koreanischen Studie von Lee et al. wurde die Prävalenz von Ko-Infektionen mit mehreren Erregern in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten analysiert, deren Urin von 2018 bis 2020 mittels Multiplex-PCR auf STI untersucht wurden [66]. Getestet wurde ähnlich wie in dieser Studie auf *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, HSV-1, HSV-2, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma parvum*, und *Ureaplasma urealyticum*. Von insgesamt 65191 Proben wurden 35366 (54,3%) positiv auf einen oder bis zu 9 sexuell übertragbare Krankheitserreger gleichzeitig getestet. Die Analyse der Ko-Infektionsrate in Abhängigkeit vom Alter ergab, dass die Zahl der identifizierten Erregertypen mit zunehmendem Alter abnahm. Der Anteil derer mit mehr als einem nachgewiesenen Erregertypen lag bei 49,0% (17329/35366) und somit unter dem von uns festgestellten Anteil von 63,8%, was an einer unterschiedlichen Erregerauswahl und möglicherweise auch kulturellen Unterschieden der Kohorten liegen könnte. Die Prävalenz der Ko-Infektion war je nach Erregerart unterschiedlich. Während *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* eine hohe Rate an Einzelinfektionen, aber eine niedrige Rate an Mehrfachinfektionen aufwiesen, ergab sich bei *M. hominis* eine niedrige Rate an Einzelinfektionen und eine hohe Rate an Ko-Infektionen. Von den Patienten mit *M. hominis*- oder *T. vaginalis*-Infektionen wies die

Mehrheit Ko-Infektionen mit mehr als zwei Arten von Erregern auf. Neben TV und Mykoplasmen waren vor allem Candida und Ureaplasmen die Erreger mit den meisten Ko-Infektionen. Während in unserer Studie bei keinem Mann eine TV-Infektion nachgewiesen wurde, zeigte sich übereinstimmend mit der Untersuchung von Lee et al. eine hohe Ko-Infektionsrate bei Ureaplasmen und Mykoplasmen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in unserer Studie festgestellte hohe Rate an Mehrfachinfektionen dem klinischen Alltag und den Ergebnissen anderer Analysen entspricht. Jedoch konnte nicht bestätigt werden, dass eine Infektion mit mehreren Erregern gleichzeitig zu einer ausgeprägteren Schädigung oder Mitbeteiligung der Prostata führt bzw. mit einem höheren PSA-Wert korreliert, sofern keine weiteren Faktoren berücksichtigt werden.

### **Erregerverteilung im Urin**

In der Untersuchung des Erststrahlurin fand sich bei 23,7% der Männer ein STI-Erreger. Diese Zahl erscheint sehr hoch, wenn man vor allem in Betracht zieht, dass es sich dabei um rein asymptomatische Probanden ohne Hinweis auf eine manifeste Infektion des unteren Harntrakts handelt. Wenn man sich jedoch das Auftreten der einzelnen Erreger anschaut, weichen die Zahlen von den aus der Literatur bekannten Ergebnisse kaum ab. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren über alle Gruppen hinweg Mykoplasmen und Ureaplasmen ebenso wie *Atopobium vaginae* und *Gardnerella vaginalis*. Neisserien und Chlamydien waren kaum vertreten. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen PSA-Wert und dem Nachweis jedes einzelnen Erregers ergab sich nicht.

In unserer Studie wurden nur bei 1,2% aller getesteten Probanden Chlamydien nachgewiesen, die neben Neisserien zu den häufigsten Erregern der STI gehören. Analog dem gesetzlich empfohlenen Chlamydien-Screening bei Frauen bis 25 Jahre, wird auch immer wieder über die Sinnhaftigkeit einer flächendeckenden Chlamydientestung bei asymptomatischen Männern diskutiert [69]. Daher ist die Prävalenz einer Chlamydieninfektion bei asymptomatischen Männern eine oft untersuchte Fragestellung. Während in einer französischen Studie die Prävalenz bei 5,7% unter asymptomatischen Männern in einer STI-Klinik lag, lag diese bei 3,4 % unter asymptomatischen Männern ohne Risikokontakte in der amerikanischen Studie von LaMontagne et al. und bei 1,2% in der Schweizer Studie von Baud et al. [70-72]. Dabei zeigen auch alle diese Studien, dass eine rückläufige Prävalenz ab dem 25. Lebensjahr zu beobachten ist, sodass die Prävalenz in unserer Untersuchung der in der Literatur entspricht.

In unserer Studie ergab sich bei 11,9% der Probanden der Nachweis von Ureaplasmen und bei 13,6 % von Mykoplasmen. Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien. Beispielsweise waren bei Mena et al. 7% der asymptomatischen Männer positiv

für *M. genitalium* und in einer dänischen Studie zeigten 9% der Probanden einen positiven MG Nachweis [73, 74].

Auch die Prävalenz einer Ureaplasmainfektion in der Literatur entspricht der in unserer Studie. Bei Takahashi et al. ergab sich eine Prävalenz für *Ureaplasma urealyticum* von 12% und für *Ureaplasma parvum* von 23% [75]. In einer Studie von Yoshida et al. betrug die Detektionsrate von *U. urealyticum* und *U. parvum* in den Urinproben asymptomatischer Männer 9,5 % bzw. 21,4 %. Interessanterweise war die Prävalenz von *U. parvum* in den Urinproben von asymptomatischen Männern höher als bei Patienten mit diagnostizierter Urethritis. Dabei wurde in dieser Studie vermutet, dass diese Erreger die Harnröhre besiedeln können, ohne dass Symptome auftreten [76].

Nur einer unserer Probanden hatte einen Nachweis von *N. gonorrhoeae*. Obwohl dieses Ergebnis zunächst überrascht, da NG als eine der häufigsten Erreger der Urethritis gilt, ist dies jedoch bei asymptomatischen gesunden Männern im Screening nicht ungewöhnlich. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen wurde auch bei Takahashi et al. sowie in einer Studie bei US-Militär-Angehörigen keine asymptomatische Gonokokken-Infektion im Erststrahlurin von asymptomatischen Männern nachgewiesen [77, 78]. In Einklang damit ist ein standardisiertes Gonokokken-Screening bei asymptomatischen Patienten in Deutschland nur für Risikopersonen empfohlen [46].

AV und GV sind eigentlich typische Erreger der bakteriellen Vaginose bei Frauen, während die Prävalenz und die Relevanz dieser Erreger bei Infektionen des unteren Harntraktes bei Männern noch unklar sind. Es gibt jedoch Vermutungen, dass männliche Partner von Frauen mit einer bakteriellen Vaginose eher an STI leiden [53]. In unserer Studie wurden in 11,2 % der getesteten Männer *Atopobium vaginae* und *Gardnerella vaginalis* im Urin nachgewiesen. In der Literatur gibt es bisher wenige und sehr divergente Informationen über den Nachweis dieser Erreger bei Männern. Während in einer schwedischen Studie an asymptomatischen Männern in der STI-Klinik bei 71% im Erststrahlurin GV und 37% AV detektiert wurde, ergab sich in einer Untersuchung an japanischen Männern mit diagnostizierter Urethritis bei 14 % der Nachweis von GV [79, 80].

Schlussendlich ließ sich bei keinem der Erreger ein Zusammenhang zwischen PSA-Wert und Infektionsnachweis feststellen. Somit lässt sich sagen, dass die Prävalenz der einzelnen Erreger bei asymptomatischen Männern zwar denen in der Literatur bekannten Häufigkeiten entspricht, jedoch die Infektion mit einem dieser Erreger nicht vollständig eine PSA-Wert-Erhöhung erklären kann.

### **Prävalenz der Infektionen im Serum**

In unserer Studie wurden bei 78,5% der 592 getesteten und vor allem asymptomatischen Männer Antikörper gegen STI-Erreger nachgewiesen. Getestet wurde auf Antikörper gegen

CT, MP sowie HSV-1 und HSV-2. 77,8% der Gruppe 1, 82,2 % der Gruppe 2 und 72,2% der Gruppe 3 wurden serologisch positiv auf STI getestet und hatten somit nachweislich in der Vergangenheit oder persistierend Kontakt mit mindestens einem STI-Erreger. Zwischen den Männern mit normwertigen PSA-Wert d.h.  $<1,5$  ng/ml und denen mit erhöhtem PSA-Wert  $\geq 1,5$ ng/ml konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich einer stattgehabten Infektion nachgewiesen werden.

Wie bereits berichtet, konnte in einer Studie von Langston et al. gezeigt werden, dass der Anteil der Männer mit einem PSA-Anstieg auch in einem 10-jährigen Nachbeobachtungszeitraum signifikant höher war, wenn diese Männer eine Vorgeschichte von sexuell übertragbaren Infektionen in ihrer Krankenakte dokumentiert hatten (67,7% vs. 60,8%,  $p = 0,043$ ). Daraufhin wurde geschlussfolgert, dass der PSA-Wert auch nach einer akuten Infektion über einen längeren Zeitraum erhöht bleibt [62].

Daher sind wir der Frage nachgegangen, ob ein serologischer Nachweis einer stattgehabten Infektion mit STI mit einer Erhöhung des PSA-Wertes korreliert und damit falsch positive PSA-Werte durch eine Mitbeteiligung der Prostata erklärt werden können. Es gibt unterschiedliche mögliche Erklärungen für eine PSA-Wert-Erhöhung auch noch Monate bis Jahre nach Abklingen einer Infektion z. B. eine chronische Inflammation gegen residuelle Erregerantigene, eine verzögerte Heilung oder eine Intoleranz gegenüber eigenen Prostata-Antigenen, die sich bei wiederholten Infektionen im Laufe der Zeit möglicherweise verstärkt [38].

In vorherigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass auch stattgehabte Infektionen, die lediglich durch einen serologischen Antikörpernachweis detektiert werden, einen Einfluss auf den PSA-Wert zeigen. Eine Studie von Oliver et al. untersuchte die Auswirkungen einer stattgehabten Chlamydieninfektion, des Alters des ersten Geschlechtsverkehrs, der Anzahl der Sexualpartner und der Beschneidung auf den PSA-Wert bei Männern einer Klinik für sexuell übertragbare Erkrankungen. Das mittlere Alter betrug 32 Jahre. Die Ergebnisse zeigten, dass von den Männern mit einem erhöhten Anti-Chlamydien-Antikörper-Titer 37% eine PSA-Konzentration von mehr als 0,8 ng/ml aufwiesen, während bei den Patienten mit einem niedrigen Titer nur 17 % einen PSA-Wert von mehr als 0,8ng/ml hatten ( $p=0,05$ ). Ein Zusammenhang mit dem Beschneidungsstatus wurde nicht festgestellt. Ein frühes Alter beim ersten Geschlechtsverkehr und mehr als 20 Sexualpartner waren mit einem höheren mittleren Antikörpertiter und einem höheren mittleren PSA-Wert verbunden [37].

Wie auch bei den Urinuntersuchungen ist man in diesen vorherigen Studien der Frage nachgegangen ob STI den PSA-Wert erhöhen, während wir in unserer Studie der Gegenfrage nachgegangen sind, ob PSA-Wert-Erhöhen durch stattgehabte Infektionen mit sexuell-übertragbaren Erregern bedingt sind, die durch einen Antikörpernachweis im

Serum nachgewiesen wurden. Dabei erscheint der Antikörperstatus ein stabilerer Faktor zu sein, als der Erregernachweis im Erststrahlurin, der von Menge und Durchführung abhängig ist.

Durch die Ergebnisse unserer Untersuchungen muss man schlussfolgern, dass erhöhte PSA-Werte zumindest nicht allein durch stattgehabte STI erklärt werden können und somit einer weiteren Abklärung bedürfen. Wie bereits erörtert, haben wir uns in unserer Studie isoliert die PSA-Werte zu einem Zeitpunkt ohne klinische Informationen zu den Probanden analysiert. Klinische Angaben, die den Antikörperstatus und den PSA-Wert beeinflussen, wurden nicht betrachtet, wie bspw. Anzahl der Sexualpartner, bekannte Infektionen des unteren Harntraktes oder urologische Vorgeschichte. Im Vergleich zu der jungen Kohorte von Langston et al. waren die Männer bei uns im Durchschnitt 50,7 Jahre alt und hatten demzufolge die Prostatagröße als einen Einflussfaktor auf den PSA-Wert, der nicht mit einbezogen wurde.

Zwar scheint der serologische Nachweis ein stabilerer Faktor als der STI-Nachweis im Erststrahlurin zu sein, da er nicht durch Kontamination aus der Harnröhre oder unzureichendem Material beeinflusst wird, jedoch lässt der Serostatus keinen Rückschluss zu, in welchem Ausmaß oder in welcher Art der Erregerkontakt stattgefunden hat. Bspw. bleibt es unklar, ob die stattgehabte und ggf. asymptomatische Herpesinfektion, egal ob HSV-1 oder HSV-2, je Teile des unteren Harntraktes betroffen haben. Schlussendlich ist es nötig, wie beim Vergleich von PSA-Wert und STI-Nachweis aus dem Urin, auch beim Vergleich mit dem Serostatus weitere Faktoren wie Bildgebung und klinische Angaben einzubeziehen, die den PSA-Wert maßgeblich beeinflussen, um eine Korrelation schlussendlich auszuschließen.

### **Anzahl der detektierten Erreger und Ko-Infektionen im Serum**

Wie auch im Urin fanden sich auch serologisch eine hohe Anzahl an Ko-Infektionen bzw. der Nachweis eines Kontaktes mit mehreren Erregern. Bei insgesamt 28,6% der positiv getesteten Männer ergab sich der Nachweis auf eine stattgehabte Infektion mit 2 oder mehr Erregern.

Bei 27,6% der Gruppe mit dem PSA-Wert < 1,5 ng/ml und bei 30,8% der Männer mit dem PSA-Wert  $\geq 1,5$  ng/ml ergab sich der Nachweis mehrerer Erreger. Auch im Vergleich aller drei Gruppen (< 1,5 ng/ml vs. 1,5-2,9 ng/ml vs.  $\geq 3$  ng/ml) ergaben sich keine Unterschiede in dem Anteil der Mehrfachinfektionen (27,6% vs. 30,8 % vs. 30,8 %). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen PSA-Wert Höhe und Anzahl der serologisch detektierten Erreger.

Die hohe Anzahl an positiver Serologie auf unterschiedliche Erreger gleichzeitig überrascht wenig. Anders als im Urin gibt die Serologie keinen Anhalt darauf, wann oder in welchem Ausmaß der Kontakt mit den Erregern stattfand und ob der Kontakt mit den verschiedenen Erregern nacheinander oder als Ko-Infektion vorlag. Der genaue Zeitpunkt der Übertragung kann durch eine Seropositivität nicht bestimmt werden. Dennoch ist die Seropositivität für mehrere Erreger gleichzeitig nicht unüblich. In einer internationalen Studie von Rahman et al. wurden 600 Männern auf Antikörper gegen CT, HSV-2, Hepatitis C und Epstein-Barr-Virus sowie gegen unterschiedliche HPV-Typen mittels serologischer Multiplex-Assays untersucht. Zudem wurden Daten zum Lebensstil und Sexualverhalten bei der Aufnahme in die Studie erhoben. Dabei zeigte sich, dass zum einen Serostatus von CT und HSV-2 mit der Anzahl der Sexualpartner steigt, als auch, dass die Seropositivität für einen Erreger mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Seropositivität für einen anderen korreliert. Heißt, dass unterschiedliche STI gemeinsam übertragen werden können oder die Infektionen einander begünstigen [81]. Dennoch scheint wie auch beim direkten Erregernachweis im Urin, ein Kontakt oder eine Infektion mit mehreren Erregern nicht zu einer ausgeprägteren Prostatamitbeteiligung zu führen.

### **Erregerverteilung im Serum**

Bei 78,5% der untersuchten Männer wurden Antikörper gegen einen STI-Erreger nachgewiesen. Insgesamt wurden in 71,6% der 592 Proben der Probanden HSV-1-Antikörper, in 15,8 % der Proben Chlamydien-Antikörper, und in 10,3 % bzw. 8,4% HSV-2- bzw. Mykoplasmen-Antikörper nachgewiesen. Bei keinem der Erreger ergab sich ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten der erregerspezifischen Antikörper in Abhängigkeit vom PSA-Wert (<1,5 ng/ml vs. ≥1,5 ng/ml).

Zunächst fällt die hohe Rate an seropositiven Probanden auf. Wenn man sich jedoch die Erregerverteilung anschaut, liegt dies vor allem an der hohen Rate an HSV-1 positiven Männern. Die Infektion mit dem HSV-1 ist eine lebenslange Infektion, die hauptsächlich oral und in der Kindheit erworben wird [82]. Obwohl die Infektion fast immer mild oder asymptomatisch verläuft, kann sie schwerwiegende Erkrankungen verursachen. Das Muster der HSV-1 Durchseuchung scheint sich in den westlichen Ländern zu verändern, wobei die orale Infektion von HSV-1 bei Kindern abnimmt und die genitale Infektion bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen zunimmt [83, 84]. Die letzten Zahlen der *World Health Organisation* (WHO) stammen aus 2016. 2016 waren geschätzt 66,6% der Weltbevölkerung unter 50 Jahren genital oder oral mit HSV-1 infiziert [85]. In einer Metaanalyse von Yousuf et al. zur Seroprävalenz von HSV-1 in Europa lag diese bei 74,5% für Erwachsene zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und bei sogar 82,9% in der Gruppe über 50 Jahre [84]. Passend dazu waren in unserer Studie 71,6 % der Männer, die zwischen

49. und 53. Lebensjahr waren seropositiv für HSV-1. Dies lässt keine Rückschlüsse auf die Art der Infektion zu. Nur bei einer genitalen Infektion wäre eine Mitbeteiligung der Prostata mit entsprechendem PSA-Wert-Anstieg denkbar. Dies kann auch erklären, dass kein Zusammenhang zwischen Seropositivität für HSV-1 und PSA-Wert Höhe in unserer Analyse bestand.

10,3% der untersuchten Probanden unserer Studie waren serologisch positiv für HSV-2. Auch HSV-2 ist eine lebenslang persistierende Infektion. HSV-2-Infektionen sind durch häufige subklinische Ausscheidungen und Reaktivierungen gekennzeichnet, die mit einer erhöhten Gefahr von HIV(Humanes Immundefizienz-Virus)-Übertragung in Verbindung gebracht werden [86, 87]. Daher ist epidemiologisch auch die Seroprävalenz von HSV-2 relevant. Die WHO gibt an, dass 2016 13.2% der Weltbevölkerung mit einer HSV-2 Infektion lebten [85]. In der Literatur schwanken diese Angaben zwischen 9.6% in einer deutschen, 12,4% in einer europäischen und 15,7% in einer amerikanischen Studie [88-90]. Über einen Zusammenhang mit einer PSA-Wert-Erhöhung ist nichts bekannt. Wie auch bei einer HSV-1 Infektion macht der serologische Nachweis keine Aussage über den Ort der Infektion. Auch Genitalherpes kann ohne eine Mitbeteiligung des unteren Harntraktes bzw. der Prostata stattfinden.

Die Seroprävalenz für Chlamydien sowie Mykoplasmen ist weit weniger untersucht, da nur Erregernachweis eine klinische Relevanz hat. Die Seroprävalenz für Chlamydien lag bei unseren Untersuchungen bei 15,8% bzw. bei 8,4% für Mykoplasmen. In einer britischen Studie des *The Health Survey for England* wurden 16 bis 44 Jahre alte Männer auf Chlamydien-Antikörper untersucht. Dabei wurden, wie bei unserer Analyse, CT-Antikörper gegen das Pgp3-Antigen detektiert. Die Seroprävalenz lag dabei bei 13,9%. Die Seroprävalenz stieg mit dem Alter auf bis zu 18,7% bei 35-39-jährigen Männern an. Wohingegen sie in einer niederländischen Studie über alle Altersgruppen hinweg bei Männern nur bei 5,8 % lag.

Über die Seroprävalenz von *Mycoplasma genitalium* bei Männern ist in der Literatur nichts bekannt. In einer Studie zum Einfluss von STI auf die Entwicklung von Ovarialkarzinom wurden, wie bei auch uns, Antikörper gegen MgPaN und rMgPa untersucht. Dabei lag die Seroprävalenz bei 7% bei gesunden Frauen.

Zusammenfassend entspricht die Erregerverteilung in unserer Untersuchung der in der Literatur. Dennoch konnte bei keinem der Erreger gezeigt werden, dass die Seropositivität in Zusammenhang mit einer PSA-Wert-Erhöhung steht. Der serologische Nachweis gibt jedoch nur an, dass es Kontakt zu dem jeweiligen Erreger gab, ohne einzuschränken, ob eine manifeste Infektion und eine Mitbeteiligung des unteren Harntraktes bestand.

## **Auswahl der Kohorte und Grenzwerte**

Die untersuchten Männer waren im Durchschnitt 50,7 Jahre alt, wobei das mittlere Alter der Gruppe 3 tendenziell gering über denen der Gruppe 1 und 2 lag. Für das Ziel unserer Untersuchungen war es wichtig, ein für Prostatakarzinom junges Kollektiv zu untersuchen, um den potenziellen Einfluss von Faktoren zu verringern, von denen bekannt ist, dass sie positiv mit dem PSA-Wert assoziiert sind, wie z. B. Alter und benigne Prostatahyperplasie. Die Inzidenz der BPH steigt im Alter von 45 bis 85 Jahren linear an, sodass ein Prävalenzanstieg von 3,5 % auf 35 % bei Männern in den späten 40ern bzw. 80ern zu beobachten ist [91]. Zudem zeigte Lilja et al. in einer retrospektiven Studie, dass ein sogenannter *Baseline*-PSA-Wert, der im Alter von 40-50 Jahren gemessen wird, mit dem Auftreten von klinisch signifikanten und lebens einschränkenden PCA korreliert, und somit diese Altersspanne, wie auch in den deutschen Leitlinien empfohlen, sich als Startpunkt der Prostatakrebsfrüherkennung eignet.

Dazu wurden in unserer Studie 595 Teilnehmer der PROBASE Studie, die routinemäßig im Rekrutierungszeitraum zu ihrer studienkonformen PSA-Wert-Bestimmung die PROBASE-Studienzentrale besuchten, prospektiv rekrutiert. Das Einladen zur PROBASE-Studie erfolgte initial ab 2014 mithilfe der Einwohnermeldeamtsregister, so dass die Zusammensetzung der Probanden der Verteilung in der Allgemeinbevölkerung entsprach. Trotz eines leichten Bias durch die Studiensituation, der bei den Teilnehmern der PROBASE Studie angenommen wird, kann davon ausgegangen werden, dass sich ein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich der PSA-Wert-Verteilung für 49- bis 53-jährige Männer ergibt. Die Altersspanne bzw. -verteilung ist durch die Studieneinschlusskriterien und das Studienkonzept der PROBASE Studie bedingt [17, 23]. Ausschlusskriterium war das Vorhandensein von Symptomen einer Infektion des unteren Harntraktes wie bspw. Dysurie, Ausfluss, Fieber oder Schmerzen in der Harnröhre, um Probanden mit einer akuten symptomatischen Infektion auszuschließen, die im klinischen Screening-Setting zum einen eine antibiotische Therapie erhalten und zum anderen verständlicherweise keine zeitgleiche PSA-Wert Bestimmung erhalten würden.

Die PSA-Risikogruppen bzw. Grenzwerte ( $< 1,5$  ng/ml;  $1,5-2,99$  ng/ml;  $\geq 3,0$  ng/ml) wurden in dieser Studie analog der PROBASE Studie festgelegt. Sie ergeben sich aus der Prävalenz für Prostatakarzinome aus Vorstudien und definieren Gruppen eines niedrigen, intermediären und hohen Risikos zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Dabei konnte in Vorstudien für einen altersabhängigen Schwellenwert von  $1,5$  ng/ml bei jungen Männern  $<50$  Jahren eine ähnlich hohe Prävalenz von Prostatakrebs wie bei älteren Männern mit einem Schwellenwert von  $3,0$  ng/ml nachgewiesen werden. [23, 92, 93]. Daher gingen wir auch in dieser Studie für das Niedrigrisiko von einem altersabhängigen Cut-Off PSA-Wert von  $<1,5$  ng/ml aus.

### **Erststrahlurin versus Exprimaturin**

Wir entschieden uns in dieser Untersuchung zur Entnahme von Erststrahlurin, um eine persistierende, klinisch inapparente Infektion der Prostata bzw. des unteren Harntraktes nachzuweisen.

Als Standard für den Keimnachweis bei chronischer Prostatitis gilt weiterhin die 4- bzw. 2-Gläser-Probe [28, 31]. Dennoch weist die Abnahme von Erststrahlurin Vorteile auf. Zum einen ist der Nachweis von Chlamydien, Neisserien und Mycoplasmen vor allem auf zellulärem Material i.S. von Epithelzellen leichter, die insbesondere im Erststrahlurin zu finden sind. Daher ist der Erregernachweis im Erststrahlurin der Standard beim Nachweis von Chlamydien, Gonokokken und Mykoplasmen [55]. Zum anderen war das Ziel, eine flächendeckende Möglichkeit zu finden, falsch positive PSA-Werte frühzeitig zu erkennen. Eine DRU aber auch insbesondere eine Prostatamassage birgt das Risiko einer hohen Ablehnungsrate. In der PROBACE Studie wurden allen Probanden des Arm B initial als Teil des gesetzlichen Früherkennungsprogramms eine DRU angeboten. Von 17777 Teilnehmern, denen eine digito-rektale Untersuchung angeboten wurde, stimmten nur 6537 (36,9%) einer DRU zu [26]. Auch in einer Umfrage des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2013 gaben lediglich 38,9% der Männer ab dem 45. Lebensjahr an, sich im Rahmen des Früherkennungsprogramms einer DRU unterzogen zu haben. Der Anteil derjenigen, die eine DRU durchführen ließen, war insbesondere bei den jüngeren Männern zwischen dem 45.- 49. Lebensjahr sehr gering (20,2%) [94]. Wie zu erwarten, empfinden Männer invasivere Teile eines Früherkennungsprogramms als störend und sind im Verlauf eher bereit, den nicht-invasiven Teil zu wiederholen und weiterhin am Früherkennungsprogramm teilzunehmen [95]. Daher ist eine Prostatamassage im Screening-Setting nicht als praktikabel und alltagstauglich anzusehen. Demzufolge wurde auch im Rahmen dieser Studie darauf verzichtet. Als Reflextest nach positiver PSA-Testung ist also nicht zu klären, ob eine Exprimaturin-Untersuchung eine höhere Trefferquote gehabt hätte. Dieses Vorgehen stellt natürlich eine gewisse Limitation in der Interpretation der Ergebnisse dar, denn wir können keine Aussagen zur Sensitivität der Multiplex-Assays zur Detektion von STI in Exprimaturin machen.

### **Blick in die Zukunft und Schlussfolgerung**

Zusammenfassend ließ sich weder beim direkten Erregernachweis noch bei dem serologischen Nachweis ein Zusammenhang zu einer PSA-Wert-Erhöhung feststellen. Dabei gibt es jedoch Einschränkungen und Informationen, die in unseren Untersuchungen nicht einbezogen werden konnten, wie bspw. klinische Parameter (Sexualverhalten, Prostatagröße, stattgehabte Infektionen etc.).

Um einen Zusammenhang zwischen STI und PSA-Wert-Erhöhung weiter zu untersuchen, wäre es in Zukunft wünschenswert, in einem ersten Schritt die PSA-Wert-Verläufe der Probanden und deren diagnostische Verläufe einzubeziehen. Dabei kann man zwischen den Männern unterscheiden, die einen passager erhöhten PSA-Wert hatten, denen, die im Verlauf mit PCA diagnostiziert wurden, und denen, bei denen der erhöhte PSA-Wert persistierte und ein PCA mittels Biopsie ausgeschlossen wurde.

In einem weiteren Schritt wäre ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den histologischen Untersuchungen derer, die in der Kohorte biopsiert wurden, interessant. Eine histologische Entzündung, d.h. eine Infiltration der Prostata durch Entzündungszellen, wird häufig bei asymptomatischen Männern gefunden, die aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes biopsiert werden. Bei Männern mit erhöhtem PSA-Wert liegt die Prävalenz der histologischen Entzündung zwischen 22 und 63 % [96, 97]. Eine zusätzliche STI-DNA-Isolierung aus den Prostatagewebeproben würde möglicherweise Aufschluss darüber geben, ob der Nachweis einer histologischen Infektion mit einer sexuell übertragbaren Erkrankung mit den PSA-Werten korreliert und lediglich der serologische Nachweis bzw. der Nachweis im Urin nicht ausreicht. Zudem könnte ein Vergleich unserer Untersuchungen mit dem onkologischen Verlauf der untersuchten PROBACE Probanden weiter Aufschluss bieten, da in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und PCA-Risiko vermutet wurde, aber es bisher keinen konsistenten Nachweis für Entzündungen als Risikofaktor für PCA gibt [98]. Ebenso wäre zukünftig eine Korrelation unserer Ergebnisse mit den bildgebenden Befunden (mpMRT) sowie histopathologischen Befunden der Prostatabiopsien wünschenswert. Es ist bekannt, dass persistierende Entzündungen der Prostata die Interpretation von MRT-Untersuchungen verfälschen und falsch-positive Läsionen in mpMRT hervorrufen [99]. Im Vergleich mit den histologischen Ergebnissen konnte bereits in einer ebenfalls jungen Kohorte gezeigt werden, dass gerade bei höherer PI-RADS-Klassifizierung das Ausmaß der Prostatitis einen höheren Einfluss auf die MRT-Merkmale hatte [100]. Daher ist es gerade in diesen Fällen mit auffälligem MRT wichtig, zwischen Entzündung und suspekten Arealen zu unterscheiden, um eine nicht notwendige Biopsie zu vermeiden.

Obwohl im Rahmen dieser Arbeit die Hypothese, dass erhöhte PSA-Werte bei jungen Männern durch persistierende STI bedingt sind, nicht bestätigt werden konnte, ist ein Ausschluss dieses Zusammenhangs nicht möglich. Weitere Studien, die PSA-Wert Verläufe, histologische Ergebnisse, klinische Parameter und bildgebende Verfahren berücksichtigen, werden benötigt, um weitere Aussagen treffen zu können. Bis dahin muss man jedoch schlussfolgern, dass erhöhte PSA-Werte auch bei direktem oder serologischem Nachweis einer STI zunächst einer weiteren Abklärung i.S eines mpMRT oder einer Biopsie bedürfen.

## 5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Prostatakrebs (Prostatakarzinom)*. 2021, November 29; Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html).
2. Fenton, J.J., et al., *Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. JAMA, 2018. **319**(18): p. 1914-1931.
3. Börgermann, C., et al., *Prostatakarzinom*, in *Uroonkologie*. 2014, Springer. p. 513-676.
4. Diamandis, E.P. and H. Yu, *Nonprostatic sources of prostate-specific antigen*. Urologic Clinics of North America, 1997. **24**(2): p. 275-282.
5. Lilja, H., et al., *Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen*. The Journal of clinical investigation, 1987. **80**(2): p. 281-285.
6. Stephan, C., et al., *PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection*. European Journal of Cancer, 2007. **43**(13): p. 1918-1926.
7. Nadler, R.B., et al., *Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels*. The Journal of urology, 1995. **154**(2): p. 407-413.
8. Tchetgen, M.-B., et al., *Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration*. Urology, 1996. **47**(4): p. 511-516.
9. Stamey, T.A., et al., *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*. New England Journal of Medicine, 1987. **317**(15): p. 909-916.
10. Draisma, G., et al., *Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2003. **95**(12): p. 868-878.
11. Wolf, A.M., et al., *American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010*. CA: a cancer journal for clinicians, 2010. **60**(2): p. 70-98.
12. Carter, H.B., et al., *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease*. Jama, 1992. **267**(16): p. 2215-2220.
13. Benson, M.C., et al., *The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen*. The Journal of urology, 1992. **147**(3): p. 817-821.
14. Lilja, H., et al., *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin*. Clinical chemistry, 1991. **37**(9): p. 1618-1625.
15. Barentsz, J.O., et al., *Synopsis of the PI-RADS v2 guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use*. European urology, 2016. **69**(1): p. 41.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Früherkennung von Prostatakrebs*. [cited 2022 April 12]; Available from: <https://www.kbv.de/html/3632.php>.
17. Onkologie, L. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 6.2) Oktober 2021*,. [cited 2022 12.04.2022]; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2021-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf).

18. Fenton, J.J., et al., *Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force*. *Jama*, 2018. **319**(18): p. 1914-1931.
19. Pinsky, P.F., et al., *Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years*. *Cancer*, 2017. **123**(4): p. 592-599.
20. Hugosson, J., et al., *A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*. *European urology*, 2019. **76**(1): p. 43-51.
21. Schröder, F.H., et al., *Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*. *European urology*, 2012. **62**(5): p. 745-752.
22. Raaijmakers, R., et al., *Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program*. *Urology*, 2002. **60**(5): p. 826-830.
23. Lilja, H., et al., *Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50*. *Cancer*, 2011. **117**(6): p. 1210-1219.
24. Vickers, A.J., et al., *Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study*. *Bmj*, 2013. **346**.
25. Arsov, C., et al., *Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial*. *Eur Urol*, 2013. **64**(6): p. 873-875.
26. Arsov, C., et al., *A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men—Results of the first screening round of the PROBASE trial*. *International Journal of Cancer*, 2022. **150**(11): p. 1861-1869.
27. Tchetgen, M.-B.N. and J.E. Oesterling, *The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration*. *Urologic Clinics of North America*, 1997. **24**(2): p. 283-291.
28. EAU Guidelines Office. *Guidelines on Urological Infections*. 2021 28.06.2022]; Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.
29. Mehik, A., et al., *Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study*. *BJU international*, 2000. **86**(4): p. 443-448.
30. Schneider, H., et al., *The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome—an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis*. *Andrologia*, 2003. **35**(5): p. 258-262.
31. Skerk, V., et al., *The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome*. *International journal of antimicrobial agents*, 2004. **24**: p. 53-56.
32. Sutcliffe, S. and E.A. Platz. *Inflammation in the etiology of prostate cancer: an epidemiologic perspective*. in *Urologic oncology: Seminars and original investigations*. 2007. Elsevier.
33. Sutcliffe, S. and E.A. Platz, *Inflammation and prostate cancer: a focus on infections*. *Current urology reports*, 2008. **9**(3): p. 243-249.
34. Sutcliffe, S., et al., *Prostate involvement during sexually transmitted infections as measured by prostate-specific antigen concentration*. *British journal of cancer*, 2011. **105**(5): p. 602-605.
35. Zimmerman, H.L., et al., *Epidemiologic differences between chlamydia and gonorrhea*. *American Journal of Public Health*, 1990. **80**(11): p. 1338-1342.

36. Turner, C.F., et al., *Untreated gonococcal and chlamydial infection in a probability sample of adults*. *Jama*, 2002. **287**(6): p. 726-733.
37. Oliver, J., R. Oliver, and R. Ballard, *Influence of circumcision and sexual behaviour on PSA levels in patients attending a sexually transmitted disease (STD) clinic*. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2001. **4**(4): p. 228-231.
38. Sutcliffe, S., et al., *Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration*. *The Journal of urology*, 2006. **175**(5): p. 1937-1942.
39. Meares, E., *Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis*. *Invest Urol*, 1968. **5**: p. 492-518.
40. Papp, J.R., et al., *Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae—2014*. *MMWR Recomm Rep*, 2014. **63**(RR-02): p. 1-19.
41. Krieger, J., S. Ross, and D. Riley, *Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection*. *Urology*, 2002. **60**(6): p. 8-12.
42. Suerbaum, S., et al., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2012: Springer-Verlag.
43. Sonnenberg, P., et al., *Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3)*. *International Journal of Epidemiology*, 2015. **44**(6): p. 1982-1994.
44. Hof, H., R. Dörries, and G. Geginat, *Medizinische Mikrobiologie:[Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Immunologie, klinische Infektiologie, Hygiene;+ campus. thieme. de], 5., vollst. überarb. Aufl. Duale Reihe*. Aufl. sl: Georg Thieme Verlag KG, 2014.
45. Trei, J.S., L.C. Canas, and P.L. Gould, *Reproductive tract complications associated with Chlamydia trachomatis infection in US Air Force males within 4 years of testing*. *Sexually transmitted diseases*, 2008: p. 827-833.
46. Institut, R.K. *Gonorrhö RKI-Ratgeber*. 2020 [cited 2023 24.02.2023]; Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Gonorrhoe.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gonorrhoe.html).
47. (DSTIG), D.S.-G.e.V. *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe*. 2018 [cited 2023 24.01.2023]; Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/059-004l\\_S2k\\_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie\\_2019-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf).
48. Sodeik, B., M. Messerle, and T.F. Schulz, *Herpesviren*, in *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2012, Springer. p. 540-561.
49. Pebody, R., et al., *The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe*. *Sexually transmitted infections*, 2004. **80**(3): p. 185-191.
50. Rowley, J., et al., *Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016*. *Bulletin of the World Health Organization*, 2019. **97**(8): p. 548-562P.
51. Kenyon, C., R. Colebunders, and T. Crucitti, *The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2013. **209**(6): p. 505-523.

52. Nasioudis, D., et al., *Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2017. **124**(1): p. 61-69.
53. Keane, E., et al., *The association of Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma genitalium with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners*. International journal of STD & AIDS, 2000. **11**(6): p. 356-360.
54. Keane, F., et al., *An association between non-gonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners*. Sexually Transmitted Infections, 1997. **73**(5): p. 373-377.
55. Berger, R.E., *Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic*. The Journal of Urology, 2005. **173**(6): p. 1989-1990.
56. Schmitt, M., et al., *Bead-based multiplex sexually transmitted infection profiling*. Journal of Infection, 2014. **69**(2): p. 123-133.
57. Brenner, N., et al., *Validation of Multiplex Serology detecting human herpesviruses 1-5*. PloS one, 2018. **13**(12): p. e0209379.
58. Reichert, F., et al., *P611 High seroprevalence of mycoplasma genitalium in the general adult population of germany*. Sexually Transmitted Infections, 2019. **95**(Suppl 1): p. A270.
59. Trabert, B., et al., *Antibodies against Chlamydia trachomatis and ovarian cancer risk in two independent populations*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2019. **111**(2): p. 129-136.
60. Horner, P.J., et al., *Chlamydia trachomatis Pgp3 antibody persists and correlates with self-reported infection and behavioural risks in a blinded cohort study*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0151497.
61. Ashley, R.L., et al., *Comparison of Western blot (immunoblot) and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in human sera*. Journal of clinical microbiology, 1988. **26**(4): p. 662-667.
62. Langston, M.E., et al., *Sustained influence of infections on prostate-specific antigen concentration: An analysis of changes over 10 years of follow-up*. The Prostate, 2018. **78**(13): p. 1024-1034.
63. McNaughton Collins, M., et al., *Prostate specific antigen levels: Effect of sexual activity*. The Prostate Journal, 1999. **1**(2): p. 82-87.
64. Müller, E., et al., *Prostate-specific antigen levels depending on frequency of ejaculation and time since last ejaculation*. The Journal of Sexual Medicine, 2022. **19**(11): p. S79-S80.
65. Pannek, J., et al., *Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia*. The Journal of urology, 1998. **159**(2): p. 449-453.
66. Lee, S.J., et al., *Coinfections with multiple sexually transmitted pathogens in Republic of Korea, 2018–2020*. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2022. **36**(10): p. e24682.
67. Nguyen, P.T.T., et al., *Randomized controlled trial of the relative efficacy of high-dose intravenous ceftriaxone and oral cefixime combined with doxycycline for the*

- treatment of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae co-infection*. BMC Infectious Diseases, 2022. **22**(1): p. 1-9.
68. Organization, W.H., *Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections*. 2021.
  69. Institut, R.K. *Chlamydiosen (Teil 1): Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis RKI-Ratgeber*. 2010 [cited 2024 06.02.2024]; Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Chlamydiosen\\_Teil1.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Chlamydiosen_Teil1.html).
  70. Rondeau, P., et al., *Chlamydia trachomatis screening in urine among asymptomatic men attending an STI clinic in Paris: a cross-sectional study*. BMC infectious diseases, 2019. **19**(1): p. 1-5.
  71. LaMontagne, D.S., D.N. Fine, and J.M. Marrazzo, *Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic men*. American journal of preventive medicine, 2003. **24**(1): p. 36-42.
  72. Baud, D., et al., *Low prevalence of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic young Swiss men*. BMC infectious diseases, 2008. **8**(1): p. 1-5.
  73. Mena, L., et al., *Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans*. Clinical Infectious Diseases, 2002. **35**(10): p. 1167-1173.
  74. Jensen, J., et al., *Mycoplasma genitalium: a cause of male urethritis?* Genitourinary medicine, 1993. **69**(4): p. 265.
  75. Takahashi, S., et al., *Detection of Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, and Ureaplasma parvum DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men*. Journal of infection and chemotherapy, 2006. **12**(5): p. 269-271.
  76. Yoshida, T., et al., *Phylogeny-based rapid identification of mycoplasmas and ureaplasmas from urethritis patients*. Journal of clinical microbiology, 2002. **40**(1): p. 105-110.
  77. Brodine, S.K., et al., *Asymptomatic sexually transmitted disease prevalence in four military populations: application of DNA amplification assays for chlamydia and gonorrhea screening*. The Journal of infectious diseases, 1998. **178**(4): p. 1202-1204.
  78. Takahashi, S., et al., *Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men*. Journal of infection and chemotherapy, 2005. **11**(6): p. 270-273.
  79. Frølund, M., et al., *Detection of ureaplasmas and bacterial vaginosis associated bacteria and their association with non-gonococcal urethritis in men*. PLoS one, 2019. **14**(4): p. e0214425.
  80. Shigehara, K., et al., *Prevalence of genital Mycoplasma, Ureaplasma, Gardnerella, and human papillomavirus in Japanese men with urethritis, and risk factors for detection of urethral human papillomavirus infection*. Journal of infection and chemotherapy, 2011. **17**(4): p. 487-492.
  81. Rahman, S., et al., *Seroprevalence of Chlamydia trachomatis, herpes simplex 2, Epstein-Barr virus, hepatitis C and associated factors among a cohort of men ages 18–70 years from three countries*. PLoS One, 2021. **16**(6): p. e0253005.
  82. Fatahzadeh, M. and R.A. Schwartz, *Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. **57**(5): p. 737-763.

83. Chemaitelly, H., et al., *Characterizing herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence declines and epidemiological association in the United States*. PLoS one, 2019. **14**(6): p. e0214151.
84. Yousuf, W., et al., *Herpes simplex virus type 1 in Europe: systematic review, meta-analyses and meta-regressions*. BMJ global health, 2020. **5**(7): p. e002388.
85. James, C., et al., *Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016*. Bulletin of the World Health Organization, 2020. **98**(5): p. 315.
86. Looker, K.J., et al., *Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2017. **17**(12): p. 1303-1316.
87. Wald, A., et al., *Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(12): p. 844-850.
88. Alareeki, A., et al., *Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions*. The Lancet Regional Health–Europe, 2023. **25**.
89. Bradley, H., et al., *Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2—United States, 1999–2010*. The Journal of Infectious Diseases, 2013. **209**(3): p. 325-333.
90. Korr, G., et al., *Decreasing seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Germany leaves many people susceptible to genital infection: time to raise awareness and enhance control*. BMC infectious diseases, 2017. **17**: p. 1-17.
91. Clifford, G., J. Logie, and R. Farmer, *How do symptoms indicative of BPH progress in real life practice? The UK experience*. European urology, 2000. **38**(Suppl. 1): p. 48-53.
92. Lane, J.A., et al., *Detection of prostate cancer in unselected young men: prospective cohort nested within a randomised controlled trial*. Bmj, 2007. **335**(7630): p. 1139.
93. Andriole, G.L., et al., *Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(6): p. 433-438.
94. Starker, A. and A.-C. Saß, *Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen*. 2013.
95. Godtman, R.A., et al., *Men's Acceptance of Screening for Prostate Cancer with Prostate-specific Antigen, Magnetic Resonance Imaging, and Prostate Biopsy*. European Urology Oncology, 2023.
96. Okada, K., et al., *Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer*. Urology, 2000. **55**(6): p. 892-898.
97. Yli-Hemminki, T.H., et al., *Histological inflammation and risk of subsequent prostate cancer among men with initially elevated serum prostate-specific antigen (PSA) concentration in the Finnish prostate cancer screening trial*. BJU international, 2013. **112**(6): p. 735-741.
98. De Marzo, A.M., et al., *Inflammation in prostate carcinogenesis*. Nature Reviews Cancer, 2007. **7**(4): p. 256-269.
99. Rourke, E., et al., *Inflammation appears as high Prostate Imaging–Reporting and Data System scores on prostate magnetic resonance imaging (MRI) leading to false*

- positive MRI fusion biopsy*. Investigative and clinical urology, 2019. **60**(5): p. 388-395.
100. Al-Monajjed, R., et al., *Multiparametric MRI characteristics of prostatitis and atrophy in the peripheral zone in men without prostate cancer*. European Journal of Radiology, 2023. **169**: p. 111151.

## **Danksagung**

Für die umfassende wissenschaftliche Betreuung, die viele interessanten Diskussionen, die Lehre im Rahmen der Promotion und in der Klinik, aber auch für seine Geduld möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Peter Albers bedanken. Zudem danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Promotion an der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Düsseldorf in gemeinsamer Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Mein Dank gilt auch der PROBACE Studienleitung, die mir ermöglicht hat, diese Untersuchungen an einem solchen speziellen Kollektiv durchführen zu können.

Für die intensive Unterstützung, kritische Diskussionen und die Durchführung der Experimente gilt mein Dank Herrn Dr. Tim Waterboer und Frau Dr. Daniela Höfler aus der Abteilung für Infektionen und Krebs Epidemiologie am DKFZ.

Durch ihre Hilfsbereitschaft während der statistischen Auswertung der Ergebnisse bin ich Frau Ema Pozek und Herrn Axel Benner zu Dank verpflichtet.

Meinen Freunden und meinem Bruder bin ich bin dankbar für Mithilfe der ganz anderen Art.

Ganz besonders jedoch danke ich meinen Eltern, ohne deren dauerhafte Unterstützung und Liebe mir das Studium der Medizin, mein beruflicher Werdegang und die Anfertigung der vorliegenden Dissertation nicht möglich gewesen wäre.