

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Urologie und Kinderurologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Andres Jan Schrader

Retrospektive Analyse des Einflusses von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auf das progressionsfreie- und Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) unter antiandrogener Therapie mittels Enzalutamid

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Jendrik Leismann

aus Münster

2020

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Bögemann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kambiz Rahbar

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dezember 2020

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Urologie und Kinderurologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Andres Jan Schrader

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Bögemann

Koreferent: Prof. Dr. med. Kambiz Rahbar

ZUSAMMENFASSUNG

Retrospektive Analyse des Einflusses von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auf das progressionsfreie- und Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) unter antiandrogener Therapie mittels Enzalutamid

Doktorand: Jendrik Leismann

In dieser Dissertation wurde der pharmakologische Effekt auf den Progress des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms unter simultaner Therapie mit dem Antiandrogen Enzalutamid und einem Statin retrospektiv anhand der Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben überprüft. Insgesamt wurden dabei die Datensätze von 114 Patienten statistisch berücksichtigt, von denen 25 zusätzlich zu ihrer Therapie mit Enzalutamid ebenfalls ein Statin erhielten. Die verbleibenden 89 Patienten dienten als Kontrollgruppe.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der zuvor festgelegten Endpunkte festgestellt werden, so dass anhand der Ergebnisse dieser Arbeit keine pauschale Empfehlung zu einer ansonsten nicht indizierten, möglicherweise nebenwirkungsreichen Therapie mit einem Statin ausgesprochen werden kann.

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dezember 2020

ABSTRACT

Retrospective analysis of the influence of HMG-CoA reductase inhibitors on the progression-free and overall survival of patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC) under antiandrogen therapy with enzalutamide

Postgraduate: Jendrik Leismann

In this doctoral thesis, the pharmacological effect of the antiandrogen enzalutamide in combination with a statin versus enzalutamide alone on the outcome of metastatic, castration-resistant prostate cancer was retrospectively reviewed in terms of progression-free survival and overall survival. Overall, the data of 114 patients were statistically considered. Twenty-five patients received a statin in addition to their therapy with enzalutamide while the remaining 89 patients served as a control group with enzalutamide treatment only.

No statistically significant difference was found with regard to the additional statin treatment. Based on the results found through this work, no general recommendation can be made for an otherwise non-indicated therapy with a statin that may lead to side-effects.

Erklärung gemäß §4 Abs. 1 Nr. 3 zur Promotionsordnung:

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Retrospektive Analyse des Einflusses von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auf das progressionsfreie- und Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unter antiandrogener Therapie mittels Enzalutamid“

in der Klinik für Urologie unter der Anleitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Bögemann

selbstständig angefertigt,

nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,

keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,

sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Jendrik Leismann

Münster, den 22.01.2020

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Aufbau der Arbeit	1
1.2	Einführung	1
1.3	Pharmakologische, biochemische und biologische Grundlagen	2
1.3.1	Biochemie der Cholesterinbiosynthese	2
1.3.2	β HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	4
1.3.3	Enzalutamid (Xtandi®)	8
1.3.4	Hormonelle Steuerung der Androgenproduktion	12
1.3.5	Steroidhormonsynthese	13
1.4	Die Prostata	15
1.4.1	Anatomie und Physiologie	15
1.4.2	Histologie	16
1.4.3	Prostata-spezifisches Antigen	17
1.5	Das Prostatakarzinom	18
1.5.1	Epidemiologie	18
1.5.2	Prostata-spezifisches Antigen als Verlaufsparemeter	19
1.5.3	Klassifizierung der Histologie des Prostatakarzinoms	19
1.5.4	Medikamentöse Tumorthapie und Androgendeprivationstherapie	20
1.5.5	Molekulare und zelluläre Mechanismen der Kastrationsresistenz	27
1.5.6	Resistenzentwicklung gegen die Pharmakotherapie	30
1.5.7	Metastasenbildung und Staging	32
1.6	Hypothesenbildung	33
1.6.1	β HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in der Malignomtherapie	33
1.6.2	β HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren im Rahmen der Prostatakarzinom- therapie	35
1.6.3	Organic Anion Transporting Polypeptides in der Zellmembran	36
1.7	Fragestellung dieser Studie	38

2	Methode und Patientenkollektiv	40
2.1	Studiendesign	40
2.2	Datenerhebung und Patientenkollektiv	40
2.3	Statistische Verfahren	43
2.4	Definitionen	45
3	Ergebnisse	46
3.1	Kohorteneinteilung	46
3.2	Demographische Daten des Patientenkollektivs	46
3.2.1	Alter	46
3.2.2	Verstorbene Patienten	48
3.3	Medizinische Daten des Patientenkollektivs	48
3.3.1	ECOG-Performance Status	48
3.3.2	Metastasen	49
3.3.3	Histologie	50
3.3.4	Vor- oder Nachbehandlung mit Chemotherapie	50
3.3.5	Antiresorptive Therapie	51
3.3.6	Verlauf des PSA-Wertes	51
3.3.7	Verlauf von Laktatdehydrogenase und Alkalische Phosphatase	52
3.3.8	Ansprechen des Tumors auf die Therapie	53
3.4	Progressionsfreies Überleben	54
3.5	Gesamtüberleben	55
3.6	Cox-Regressionsanalyse für progressionsfreies Überleben und das Gesamtüberleben	56
3.7	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse	57
4	Diskussion	59
4.1	Einordnung der Ergebnisse in die wissenschaftliche Diskussion	59
4.2	Methodenkritik	61

4.3	Schlussfolgerung	62
5	Zusammenfassung	64
6	Abkürzungsverzeichnis.....	65
7	Abbildungsverzeichnis.....	69
8	Tabellenverzeichnis	70
9	Literaturverzeichnis	71
10	Anhang	83
10.1	Umstellung des PSA-Messverfahrens.....	83
11	Tabellarischer Lebenslauf	85
12	Danksagung	88

1 Einleitung

1.1 Aufbau der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich in der Einleitung mit den Hintergründen, die zur Fragestellung und damit zum Ausgangspunkt dieser wissenschaftlichen Auseinandersetzung geführt haben. Zunächst werden pharmakologische Grundlagen erarbeitet, die zur Erklärung arzneimitteltherapeutischer Wechselwirkungen und zur Einordnung der Fragestellung in den aktuellen Stand der Forschung erforderlich sind. Darüber hinaus erfolgt eine generelle theoretische Einführung in die medikamentöse Tumorthherapie beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC).

Nach der Vorstellung des Patientenkollektivs und der angewandten Analysemethodik erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse.

Die Interpretation der Forschungsergebnisse und der daraus resultierende Erkenntnisgewinn wird in der Diskussion kritisch hinterfragt und eingeordnet.

1.2 Einführung

Das Wachstum von Prostatakarzinomen (PCa) ist in der Regel testosteronabhängig [49]. Testosteron ist ein lipophiles Steroidhormon [5], das überwiegend in den Hoden und der Nebenniere [49][5] synthetisiert wird. Da Testosteron physiologischerweise bei Männern in höheren Konzentrationen vorkommt, gilt Testosteron als männliches Sexualhormon – auch Androgene genannt. Grundstoff der Steroidbiosynthese ist das Cholesterin [62]. Medikamente, die den Cholesterinstoffwechsel beeinflussen, sind eine beliebte therapeutische Option bei Patienten mit Dyslipidämien [2]. Da Dyslipidämien, neben Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und weiteren Risikofaktoren wie dem Rauchen eine der häufigsten Ursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen, ist die Verschreibungshäufigkeit von Statinen recht hoch. Insgesamt 2.034 Mio. definierte tägliche Dosierungen (DDD) an lipidsenkenden Mitteln wurden 2015 in Deutschland

verordnet [92]. Davon entfielen 1907 Mio. DDD auf HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), 83 Mio. DDD auf Ezetimibpräparate und 44 Mio. DDD auf Fibrate [92].

Zusammenfassend kann man sagen: Statine beeinflussen den Cholesterinstoffwechsel und Cholesterine sind wiederum der Grundbaustein des Testosterons. Testosteron ist der wichtigste hormonelle Förderer des Wachstums eines PCa. Diese Vorüberlegungen zeigen zunächst den Zusammenhang zwischen dem für das Prostatakarzinom wichtige Hormon Testosteron und der medikamentösen Therapie durch Statine. Die pharmakologischen und biologischen Zusammenhänge sind allerdings weitaus komplexer. Daher widmet sich das Kapitel 1.6 den Zusammenhängen zwischen Statinen und Malignomen im Allgemeinen und dem PCa im Speziellen. In Kapitel 1.7 sind die Vorüberlegungen, die zur Fragestellung dieser Studie geführt haben, zusammenfassend dargestellt. Das Potential wissenschaftlicher Fragestellungen bezüglich der Wirkung von Statinen im Rahmen von Malignom-Therapien ist groß. Diese Arbeit versteht sich als ein kleiner von vielen Bausteinen, die Aufschluss darüber geben sollen, ob Patienten mit einem mCRPC eine ansonsten vielleicht gar nicht indizierte Therapie mit einem Statin zuzumuten ist, weil die synergistischen Effekte einer simultanen antiandrogenen Therapie groß genug sind, um das Risiko einer Statintherapie in Kauf zu nehmen.

1.3 Pharmakologische, biochemische und biologische Grundlagen

1.3.1 Biochemie der Cholesterinbiosynthese

Cholesterine sind im Körper ubiquitär vorkommende Fette. Sie sind Bestandteil von Biomembranen und somit in jeder Körperzelle zu finden. Täglich wird etwa 1 g Cholesterin in Form von Gallensäuren ausgeschieden, wohingegen nur 0,3 g Cholesterin täglich über die Nahrung aufgenommen werden. Die verbleibenden 0,7 g werden in der gesunden Leber über die Cholesterinbiosynthese de-novo produziert [62].

Der Ausgangsstoff für die Biosynthese von Cholesterinen ist das im mitochondrialen Zitratzyklus anfallende Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA). Aus zwei Acetyl-CoA-Molekülen wird mithilfe des Enzyms HMG-CoA-Synthetase β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-CoA

(β HMG-CoA) synthetisiert. Diese Verbindung wird hiernach über 10 weitere Stoffwechselschritte in Cholesterol umgewandelt, wobei für diese Arbeit vor allem der direkt folgende Stoffwechselschritt entscheidend ist.

Die Umwandlung von β HMG-CoA in Mevalonsäure erfordert eine Abspaltung der CoA-SH-Gruppe und wird medikamentös durch Statine inhibiert. Das durch Statine gehemmte Enzym ist die β HMG-CoA-Reduktase. Somit gelten Statine als β HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Die Umwandlung von β HMG-CoA zu Mevalonsäure durch die β HMG-CoA-Reduktase ist der Schlüsselschritt der Cholesterinbiosynthese und somit der ideale Angriffspunkt einer medikamentösen Therapie zur Reduktion des Cholesterinspiegels.

Die weiteren Stoffwechselschritte dienen vor allem der Vergrößerung des Moleküls. Acetyl-CoA als Ausgangsstoff besteht aus zwei Kohlenstoff (C)-Atomen, während Cholesterin aus einem Grundgerüst von 27 C-Atomen besteht. Zunächst wird Mevalonsäure zu 5-Pyrophosphomevalonsäure phosphoryliert, bevor es ein weiteres Mal am 3. C-Atom phosphoryliert wird. Durch Abspaltung von CO_2 und Phosphat entsteht Isopentenylpyrophosphat. Durch einen Schritt der Isomerisierung von Isopentenylpyrophosphat zu Dimethylallylpyrophosphat ist die Stoffgruppe sozusagen „aktiviert“ und die Grundlage für enzymkatalysierte Polymerbildung geschaffen, die nun die Vergrößerung des Moleküls durch das Zusammenlagern mehrerer Moleküle ermöglicht. Über die Polymerisierung von Dimethylallylpyrophosphat entstehen Zwischenprodukte wie Geranylpyrophosphat und Farnesylpyrophosphat. Die eigentliche Cholesterinsynthese ist die Kondensation von zwei Farnesylpyrophosphat-Molekülen zu Squalen (30 C-Atome), das durch weitere Reaktionen und Zwischenstufen inkl. Ringbildung, Hydroxylierungen, Sättigung der Seitenketten und Demethylierung letztlich zu Cholesterin (27 C-Atome) umgebaut wird [62].

Cholesterinderivate kommen nicht nur in Biomembranen vor, sondern dienen auch als Ausgangssubstanz der Steroidhormonsynthese und der Produktion von D-Hormonen. Zudem zirkulieren Cholesterinderivate in Form von Gallensäure im enterohepatischen Kreislauf. Zum einen sorgen die Gallensäuren durch ihre Lipophilie für die erleichterte Aufnahme von fettigen Bestandteilen aus dem Chylus über die Barriere der Darmwand,

zum anderen sorgt die Zirkulation für ein Recycling der energieaufwändig produzierten Cholesterinderivate.

Der für das Schlüsselenzym β HMG-CoA-Reduktase codierende Abschnitt auf der Desoxyribonukleinsäure (DNA) hat eine Promoterregion, die mit einem sterol-responsive-Element (StRE) ausgestattet ist. Durch die Bindung von Transkriptionsfaktoren aus der Familie der StRE-Bindungsproteine (SREBP) wird die Transkription der Gene aktiviert. Bei den SREBP handelt es sich um Membranproteine des endoplasmatischen Retikulums (ER), die bei hohen intrazellulären Konzentrationen von Cholesterin im ER verbleiben. Sinkt die intrazelluläre Cholesterinkonzentration z.B. durch medikamentöse Hemmung der β HMG-CoA-Reduktase durch Statine, kommt es zu einer Freisetzung von SREBP aus der ER Membran und zu deren Translokation in den Nukleus der Zelle. Die dadurch provozierte Transkription und Translation des Enzyms β HMG-CoA-Reduktase erhöht in der Folge den intrazellulären Cholesterinspiegel durch gesteigerte de-novo-Synthese von Cholesterinderivaten [62].

1.3.2 β HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Statine greifen mit ihrer Wirkung in den Stoffwechsel der Cholesterinsynthese ein. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Cholesterinsynthese ist die Reduktion von β HMG-CoA zu Mevalonsäure durch das Enzym β HMG-CoA-Reduktase. Chemisch ähnelt ein Teil der Statine auf molekularer Ebene dem HMG-Anteil (er wird als HMG-Modul bezeichnet) und konkurriert somit als zusätzliches Substrat um die Bindungsstelle der β HMG-CoA-Reduktase [2].

Statine lassen sich aufgrund ihrer chemischen Struktur in zwei Gruppen unterteilen. So genannte Typ I Statine bestehen aus einem HMG-Modul mit zusätzlich hydrophoben Anteilen. Bei dieser Form der Statine liegt das HMG-Modul in inaktiver Form vor und wird erst im Rahmen einer first-pass-Metabolisierung durch die Leber zu Hydroxysäure aktiviert. Leitsubstanzen der Typ I Statine sind Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin. Der den Typ I Statinen anhängige hydrophobe Anteil ähnelt chemisch dem Compactin, das erstmals aus einem Schimmelpilz isoliert werden konnte. Typ II Statine hingegen

gelten als vollsynthetische Statine, da ihrem HMG-Modul variierende hydrophobe Seitenketten anliegen, die nicht aus Naturstoffen isoliert werden konnten [2]. Als Vertreter der Typ II Statine sind Atorvastatin, Fluvastatin und Rosuvastatin zu nennen. Nach der Bindung von Statinen an die β HMG-CoA-Reduktase und die daraus resultierende Konkurrenz zu β HMG-CoA, kommt es folglich zu einem Absinken der intrazellulären Cholesterinkonzentration.

Die verminderte intrazelluläre Cholesterinkonzentration sorgt über die in Kapitel 1.3.1 erwähnten SREBP nicht nur für eine vermehrte Transkription des Genabschnittes für die β HMG-CoA-Reduktase, sondern gleichzeitig auch für die vermehrte Transkription eines Gens, das für den low-density-lipoprotein (LDL)-Rezeptor codiert. LDL-Rezeptoren sorgen, sobald sie in die Zellmembran transloziert wurden, für einer erhöhten Aufnahme von LDL in die entsprechende Zelle. Folglich sinkt die LDL Konzentration im Blutplasma erheblich (um bis zu 50%) [2]. LDL sind Transportvesikel für lipophile Substanzen, die nicht in Wasser, somit auch nicht im Blutplasma, löslich sind. Hierzu zählen neben Cholesterin auch noch Phospholipide, Triglyceride und fettlösliche Vitamine wie Vitamin A und E. Da LDL eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression von Atherosklerose, dem wesentlichen Faktor in der Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen, einnimmt, beschränkt sich das Patientenkollektiv, das bisher mit Statinen behandelt wird, auf Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil. Dazu zählen z.B. pathologisch erhöhte LDL Plasmakonzentratione im Rahmen einer primären diätresistenten Hypercholesterinämie oder bereits stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte oder zerebrale Insultgeschehen. Statine gelten zur Primär- und Sekundärprävention der Atherosklerose als medikamentöse Option der ersten Wahl.

Das Ausmaß, in dem Statine ihre Wirkung entfalten können, ist allerdings auch vom Patienten selbst abhängig. Patienten mit einem Polymorphismus im CETP-Gen (Taq1B) beispielsweise sprechen schlechter auf eine Therapie mit Pravastatin an. In derartigen Fällen würde es zu einer Progression der Atherosklerose kommen [2].

Einen direkten Einfluss auf die Hormonproduktion lipophiler Hormone, zu denen unter anderem auch Sexualhormone wie z.B. das Testosteron gehören, haben Statine nicht [2].

Die Wirkung von Statinen gilt neben der hauptsächlich erwünschten Reduktion des Plasma-LDL als heterogen. Antioxidative, antithrombotische und vaskuloprotektive Wirkungen werden ebenso beschrieben wie eine Verbesserung der Angiogenese und eine Modulation der sarkolemmalen Na^+/K^+ -ATPase in Kardiomyozyten, die die Kontraktilität des Arbeitsmyokards beeinflusst. Zusätzlich wirken Statine innerhalb von atherosklerotischen Plaques entzündungshemmend, da sie die Reifung dendritischer, antigenpräsentierender Zellen hemmen [2]. Das C-reaktive Protein (CRP) eignet sich unter anderem als Biomarker für kardiovaskuläre Ereignisse, da Endothelalterationen im Rahmen einer Arteriosklerose mit inflammatorischen Prozessen einhergehen. Rosuvastatin senkt auch bei Patienten ohne Dyslipidämie oder isolierter Hypercholesterinämie den Blutserumspiegel des CRP und dementsprechend das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb einer Zeitspanne von 100 Personenjahren signifikant (exemplarisch: Myokardinfarkt (HR 0,46; $p=0,0002$), Apoplex (HR 0,52; $p=0,002$)) [81]. Offensichtlich zeigen Statine in ihrer Wirkung einer Vielzahl pleiotroper Effekte [17]. Einige dieser Effekte stehen im Verdacht, die Tumorbilogie diverser Malignome zu Gunsten des Patienten beeinflussen zu können. Da dies eine zentrale Fragestellung dieser Dissertation ist, widmet sich das Kapitel 1.6 ausschließlich den in der Wissenschaft diskutierten Einflüssen von Statinen auf Malignome.

Der gewünschte Effekt einer Statintherapie ist das Senken des Serumcholesterolspiegels. Extrahepatische Gewebe sind in der Lage, bei sinkendem Cholesterol mit einer kompensatorischen Mevalonatsynthese gegenzuregulieren. Dieser Mechanismus ist bei der therapeutischen Verwendung von hydrophilen Statinen besonders ausgeprägt, da hydrophile Substanzen die Zellmembran nicht ungehindert überwinden können und somit in peripheren Geweben keinen (oder nur einen geringeren, siehe Kapitel 1.6.3) Effekt erzielen können. Lipophile Statine (wie z.B. Simvastatin) hingegen reduzieren diesen kompensatorischen Effekt durch die Möglichkeit, auch in peripheren Geweben eine intrazelluläre Wirkung entfalten zu können [63]. Grundsätzlich gilt allerdings, dass Typ I Statine (vorzugsweise Simvastatin und Lovastatin) in extrahepatischen Geweben eher eine geringe Konzentration aufweisen. Grund dafür ist die zeitnahe biliäre Ausscheidung der aktiven Metaboliten im Rahmen eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus. Atorvastatin, ein häufig verordnetes Typ II Statin [92], wird ebenfalls in einem First-Pass-

Metabolismus metabolisiert. Die dabei entstehenden hochaktiven Metaboliten haben eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 Stunden. Pravastatin und Fluvastatin (beide Typ II) sind bereits primär aktive Substanzen. Die extrahepatische Konzentration von Pravastatin ist besonders hoch, Atorvastatin erreicht die niedrigste extrahepatische Konzentration der Typ II Statine. Zudem hängt die Bioverfügbarkeit von Statinen stark von der Substanz und dem Einnahmeverhalten bezüglich simultaner Nahrungsaufnahme des Patienten ab [2], da einige Nahrungsmittel die enzymkatalysierten Stoffwechselwege der Leber beeinflussen können.

Die Metabolisierung der Statine erfolgt im Regelfall über Isoenzyme des Cytochrom P₄₅₀-Systems (CYP) in der Leber. Bis auf Fluvastatin und Rosuvastatin, die über CYP2C9 metabolisiert werden, erfolgt die Verstoffwechslung aller anderen Statine über CYP3A4. Eine weitere Ausnahme bildet Pravastatin, dessen Metabolisierung unabhängig vom CYP System ist. Da Bestandteile der Statin-Metaboliten ebenfalls renal eliminiert werden, kommen bei einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min lediglich die Statine Pravastatin und Fluvastatin als therapeutische Option in Frage.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Statine reichen von leichten Myalgien bis zu einer ausgeprägten Myopathie in Form einer Rhabdomyolyse, bei der erhöhte Plasma-Kreatininkinase (CK)-Werte zu einem akuten Nierenversagen (ANV) führen können. Hauptnebenwirkungen der Statine sind Myalgien. Bis zu 10% der Patienten, die mit einem Statin behandelt werden, leiden an Myalgien. Die gefürchtete Rhabdomyolyse ist allerdings sehr selten. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Statinen neu aufgetretene Myalgien beklagen, sollte eine zeitnahe Umstellung des Statinpräparates oder ggf. der Switch auf andere lipidstoffwechselbeeinflussende Medikation erwogen werden [50]. Die Inzidenz einer Myopathie liegt ohne Einsatz eines Statins durchschnittlich bei 0,2/10.000 Personenjahren – die Häufigkeit steigt unter einer Statin-Therapie auf 2,3/10.000 Personenjahre. Kausal konnte eine metabolisch bedingte Störung der mitochondrialen Atmungskette ausgemacht werden. Anhand der bereits erörterten pharmakokinetischen Eigenschaften von Statinen und deren Metabolisierung über das CYP-System zeigt sich, dass simultane pharmazeutische Therapien, die ebenfalls das CYP-System zur Metabolisierung in Anspruch nehmen, das Risiko von

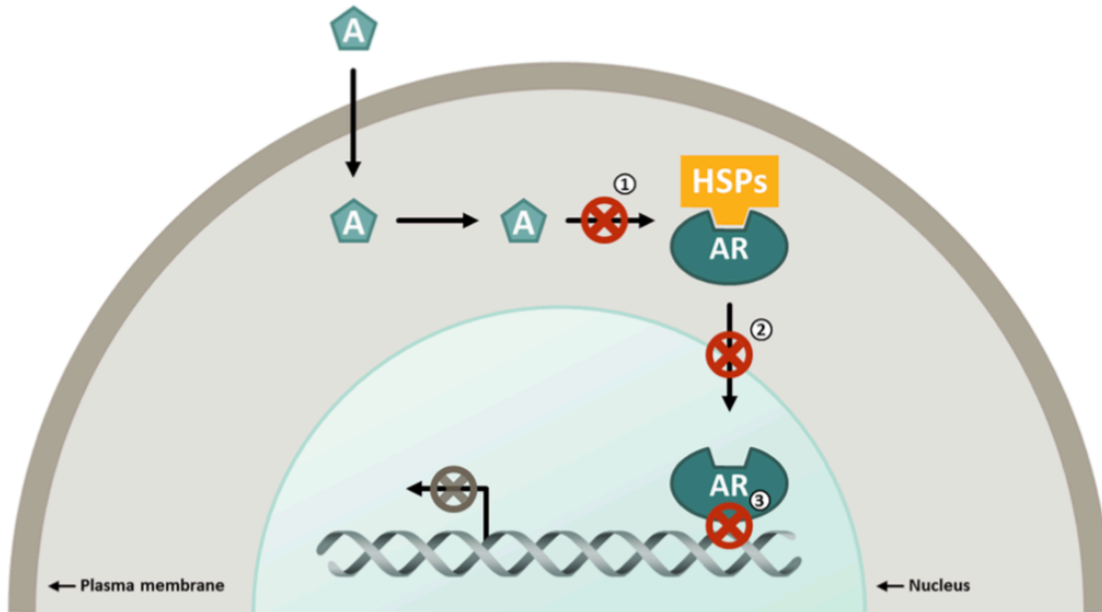
UAW erhöhen. Die simultane Therapie mit Phenprocoumon (Marcumar®) führt zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit. Weitere Interaktionen erklären sich über die Konkurrenz um den Metabolismus über CYP3A4. Für diese Arbeit ist von besonderer Bedeutung, dass Enzalutamid (Kapitel 1.3.3) ebenfalls Einfluss auf CYP3A4 hat [37][38]. Weitere (jedoch seltene) UAW von Statinen sind eine ggf. reversible Trübung der Augenlinse, gastrointestinale Beschwerden wie Dyspepsie, Flatulenzen und epigastrische Schmerzen sowie Hautauschläge, Kopfschmerzen und Schlafstörungen.

Statine dürfen weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit verordnet und eingenommen werden. Als weitere, sich aus den UAW ergebende Kontraindikation gelten Myopathien.

1.3.3 Enzalutamid (Xtandi®)

Enzalutamid ist ein sogenanntes Antiandrogen der zweiten Generation und beeinflusst den Signalweg des Androgenrezeptors (AR) in dreierlei Hinsicht: Es verhindert im Zytosol der Zelle kompetitiv die Bindung des Androgens an den Rezeptor und somit dessen für die Translokation in den Zellkern erforderliche Dimerisierung. Gleichzeitig hemmt es zusätzlich direkt die Translokation des Rezeptors in den Nukleus. Letztlich blockiert es dazu die Bindung eines dimerisierten und translozierten Rezeptors in der Interaktion mit androgen responsive elements (ARE) an der DNA [103][83]. Das Blockieren der Interaktion zwischen AR und DNA verhindert somit die Transkription von für das PCa wichtigen Genen, die beispielsweise Invasion, Migration oder Survival vermitteln [83][107]. Interessanterweise liegt der Abschnitt des Genoms, der das prostataspezifische Antigen (PSA) kodiert, unmittelbar neben diesen Genen und wird damit durch die Therapie ebenfalls beeinflusst, was seine gute Eignung als Biomarker verdeutlicht und den Einsatz von PSA auch in der vorliegenden Arbeit begründet. Enzalutamid reduziert somit das Tumorwachstum und die Überexpression von AR innerhalb der Tumorzellen [103].

1. Inhibits binding of androgens (A) to androgen receptors (ARs)
2. Inhibits nuclear translocation of ARs
3. Inhibits AR-mediated DNA binding



A: Androgen; AR: Androgenrezeptor; HSPs: Hitzeschockproteine

1: Hemmung der Bindung an den AR; 2: Verhinderung der Translokation des AR in den Zellkern; 3: Verhinderung der Interaktion zwischen AR und DNA

Abbildung 01: Pharmakodynamik von Enzalutamid, Quelle: Saad et al. (2013) [83]

Die gefahrlose Wirksamkeit von Enzalutamid ist in großen klinischen Studien belegt worden [87][13]. Im Rahmen der AFFIRM-Studie, einer doppelverblindeten, placebokontrollierten Phase III Zulassungsstudie, konnte gezeigt werden, dass Enzalutamid das Überleben von Patienten mit mCRPC nach vorheriger Chemotherapie mit Docetaxel verlängert. Das mediane overall survival (OS) in der Enzalutamid-Gruppe betrug 18,4 Monate (95% Konfidenzintervall (CI): 17,3-noch nicht erreicht bei Auswertung der Studie) im Vergleich zu 13,5 Monaten (95% CI: 11,3-15,8 Monate) in der Placebo-Gruppe. Die Hazard Ratio (HR) für das Ereignis „Tod“ lag bei 0,63 (95% CI: 0,53-0,75; $p < 0,001$). Das Risiko zu versterben wird also durch Enzalutamid gegenüber Placebo im Beobachtungszeitraum der Studie um 37% reduziert. Doch auch hinsichtlich weiterer

therapeutisch relevanter Endpunkte konnten signifikante Verbesserungen durch die Enzalutamid-Therapie erzielt werden (PSA Reduktion: 54% vs. 2%, $p < 0,001$; Verbesserung der Lebensqualität: 43% vs. 18%, $p < 0,001$; Zeit bis zum radiographischen Progress: 8,3 vs. 3 Monate, HR: 0,25; $p < 0,001$)) [87].

In einer weiteren Phase III Zulassungsstudie, der sogenannten PREVAIL-Studie, wurde Enzalutamid erneut gegen ein Placebo getestet. Im Gegensatz zur AFFIRM-Studie wurden nun nur mCRPC-Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0 oder 1 (zum ECOG-Performance Status siehe Kapitel 2.2) und die ohne Opiatanwendung asymptomatisch oder oligosymptomatisch waren (Schmerz auf der numerischen Ratingskala $< 4/10$) vor einer Chemotherapie in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde nach einer geplanten Zwischenanalyse der Daten abgebrochen, weil es ethisch nicht mehr vertretbar war, Patienten mit Placebo weiter zu behandeln. Nach insgesamt 12 Monaten Studienzeit zeigten 86% der mit einem Placebo behandelten Patienten einen radiographischen Progress, wohingegen nur 35% der mit Enzalutamid behandelten Patienten radiographisch progredient geworden waren. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 81% (HR progredient zu werden für Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden: 0,19; 95% CI: 0,15-0,23; $p < 0,001$). Dazu konnte auch die Zeit bis zur Aufnahme einer Chemotherapie - und nicht zuletzt auch das Gesamtüberleben bei Patienten mit mCRPC - signifikant verlängert werden [13].

Seit Ende 2018 ist Enzalutamid in Europa auch zur Therapie des nicht metastasierten CRPC (nmCRPC) zugelassen. In einer doppelblind Phase III Studie stellte Enzalutamid unter Beweis, dass es das Auftreten von Metastasen im Vergleich zu einem Placebo signifikant verlängern konnte. Das mittlere metastasenfremde Überleben lag bei 36,6 Monaten in der Enzalutamid-Gruppe und bei 14,7 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR für Metastase oder Tod: 0,29; 95% CI: 0,24-0,35; $p < 0,001$). Auch der PSA-Progress konnte signifikant zugunsten der mit Enzalutamid behandelten Patienten beeinflusst werden (37,2 Monate gegenüber 3,9 Monate; HR für PSA-Progress: 0,07; 95% CI: 0,05-0,08; $p < 0,001$). In der Interventionsgruppe mit Enzalutamid starben im Beobachtungszeitraum 23% der Patienten, wohingegen in der Placebo-Gruppe 49%

starben. Beim aktuellen follow-up der Studie ist aber noch kein signifikanter Vorteil bezüglich des OS zugunsten von Enzalutamid zu statuieren [48].

Die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen einer Therapie mit Enzalutamid sind Fatigue, kognitive Defizite, Rückenschmerzen, Diarrhö, Hitzewallungen und arterielle Hypertonie [87][13]. Vor allem Fatigue und damit assoziierte Begleiterscheinungen sind als relevanteste Nebenwirkung durch Metaanalysen bestätigt [67].

Enzalutamid wird überwiegend hepatisch metabolisiert und in Form inaktiver Metabolite renal ausgeschieden. Im Plasma wird Enzalutamid zu 97-98% an Proteine gebunden transportiert. CYP2C8 sorgt für die Umwandlung zum aktiven Metaboliten N-desmethyl-enzalutamid, der im Plasma ebenfalls zu einem sehr großen Anteil (95%) an Proteine

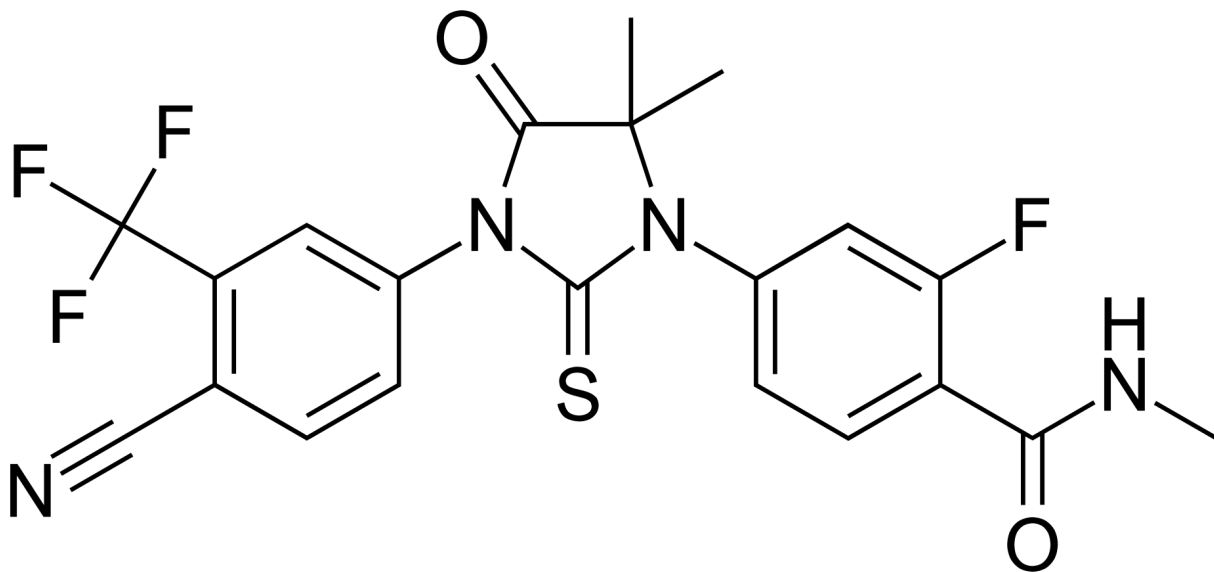


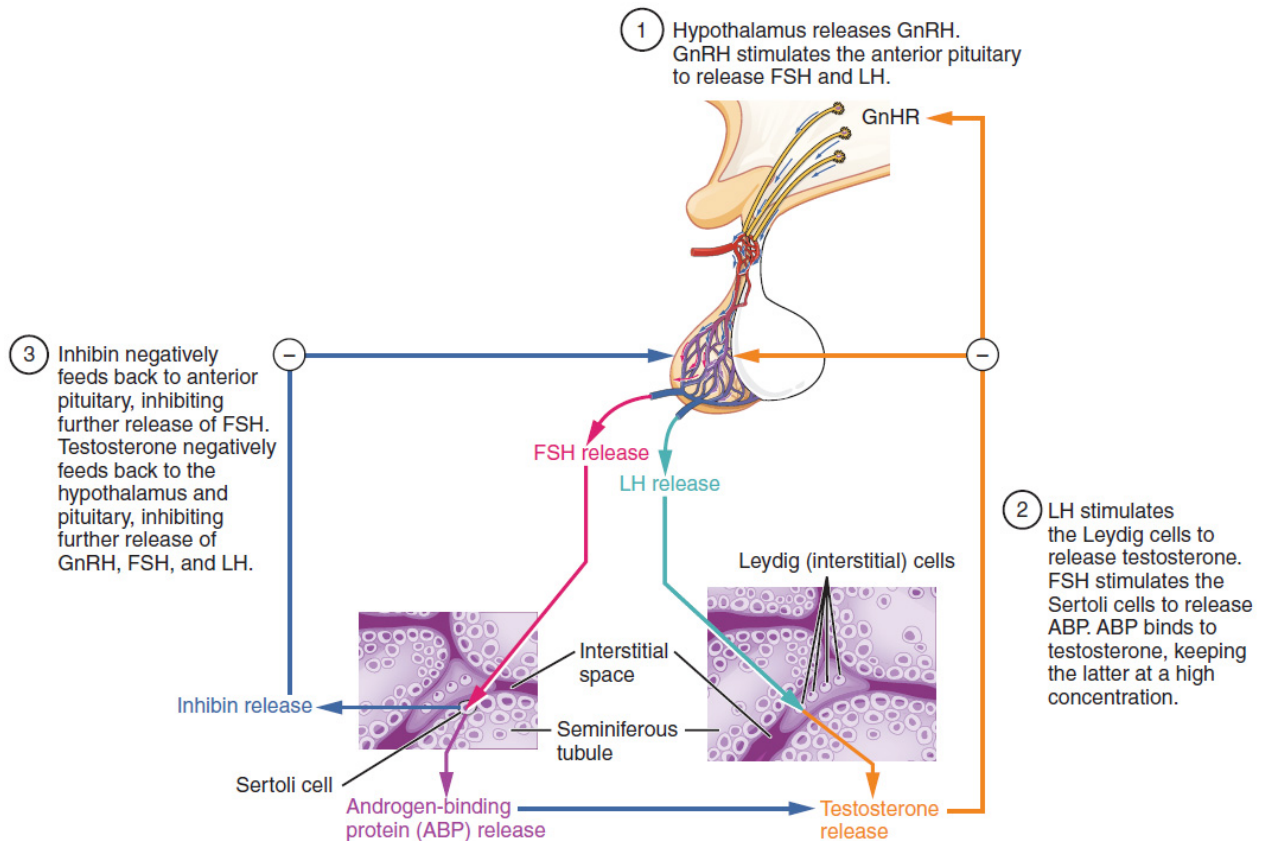
Abbildung 02: Strukturformel von Enzalutamid

gebunden transportiert wird. CYP3A4 ist als weiteres Enzym aus der Cytochrom P₄₅₀-Familie an der Metabolisierung beteiligt. Enzalutamid gilt als starker Verstärker der CYP3A4. Darüber hinaus werden die CYP2C9, CYP2C19 moderat induziert [37]. Neben der geringen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik, die eine tägliche Dosierung von 160 mg Wirkstoff bei den meisten Patienten möglich macht, sollte jedoch eine Therapie mit Medikamenten, die über die CYP2C9, CYP2C19 und vor allem CYP3A4

metabolisiert werden, vermieden werden [37][38]. In vitro zeigt Enzalutamid zusätzlich einen inhibitorischen Effekt auf die Enzyme CYP2B6, CYP1A2 und CYP2D6 [15]. Da auch manche Malignome des Urothels in Abhängigkeit des AR-Signalweges wachsen, konnte in Tierversuchen eine Wirksamkeit von antiandrogener Therapie mit Enzalutamid gegen neoplastisch veränderte Urothelzellen nachgewiesen werden [56]. Klinisch hat das bisher keine Bedeutung, zeigt aber das mögliche weitergehende Potenzial antiandrogener Substanzen.

1.3.4 Hormonelle Steuerung der Androgenproduktion

Androgene werden physiologischerweise hauptsächlich durch die Leydig-Zellen in den männlichen Gonaden (ca. 90%) und der Nebennierenrinde (zona reticularis) (ca. 10%) synthetisiert. Die Regulation der Androgenproduktion erfolgt über die hypothalamisch-hypophysäre Achse. Zur Initiation der Androgensynthese ist zunächst eine Ausschüttung von Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus erforderlich. GnRH sorgt im Hypophysenvorderlappen (HVL) für die Ausschüttung von Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikel stimulierendem Hormon (FSH). LH wirkt seinerseits stimulierend auf die Testosteronproduktion in den Leydig-Zwischenzellen in den männlichen Gonaden, FSH hingegen aktiviert den Prozess der Spermatogenese in den Sertoli-Zellen. Die Ausschüttung von GnRH wird durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus gehemmt. Da Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) aus den Leydig-Zwischenzellen direkt ins Blut gelangen, fungieren sie selbst als Inhibitor der GnRH Sekretion aus dem Hypothalamus. Sertoli-Zellen geben das Hormon Inhibin ins Blut ab, welches die weitere Sekretion von FSH und LH aus dem HVL hemmt. Die hormonelle Steuerung dient auch als Target für medikamentöse Therapien im Rahmen von Androgendeprivationstherapien (ADT). Die Mechanismen dieser Therapien sind in Kapitel 1.5.4 erläutert. Androgene werden im Blut an androgen binding proteins (ABP) gebunden transportiert.



ABP: androgenbindendes Protein; FSH: Follikel stimulierendes Hormon; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon

Abbildung 03: Hormonelle Steuerung der Androgen Produktion (Jonathon Cohen, Anatomy & Physiology II - KCC. OpenStax CNX. 3. Apr. 2018 <http://cnx.org/contents/2e696433-1a93-41c3-b1dd-0a3686ce9ccd@2.51>., abgerufen am 28.08.2019)

1.3.5 Steroidhormonsynthese

Der Ausgangsstoff sämtlicher Steroide ist das Cholesterin. Cholesterinderivate gelangen über die Lipoproteine LDL und high density lipoprotein (HDL) zu den steroidhormonproduzierenden Organen. In LDL gebundenes Cholesterin wird gemeinsam mit LDL über den LDL-Rezeptor endozytiert. Für in HDL gebundenes Cholesterin ist der Scavenger-Rezeptor Klasse B, Typ 1 (SR-B1) zuständig, der ebenfalls für die Aufnahme des gesamten Komplexes sorgt. Sämtliche in Abbildung 04 aufgeführten Derivate des Cholesterins unterscheiden sich chemisch nur gering, jedoch unterscheidet sich deren Wirkung auf Rezeptoren mitunter erheblich. Die direkten, biologisch inaktiven

Vorstufen des Testosterons sind Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA), 17- α -OH-Pregnenolon und Pregnenolon. Dihydrotestosteron wird durch das Enzym 5 α -Reduktase aus Testosteron gebildet und ist der deutliche aktivere Metabolit beider Substanzen. Die Hydroxylierung von Pregnenolon und Progesteron erfolgt durch das Enzym Steroid-17 α -Hydroxylase (CYP17A1). Die Hemmung dieses Enzyms durch das Medikament Abirateronacetat (AA) ist ein weiterer Ansatz in der Therapie des PCa, da es die Synthese wirksamer Androgenmetabolite verhindert. Anhand der Abbildung 04 lässt sich allerdings ableiten, dass es durch die Hemmung der genannten Stoffwechselschritte zu einem Überschuss an Mineralokortikoiden kommen kann, da die Reaktionsgleichgewichte ins Ungleichgewicht geraten. Die sich daraus ergebenden UAW werden neben AA als solches in Kapitel 1.5.4 detailliert besprochen.

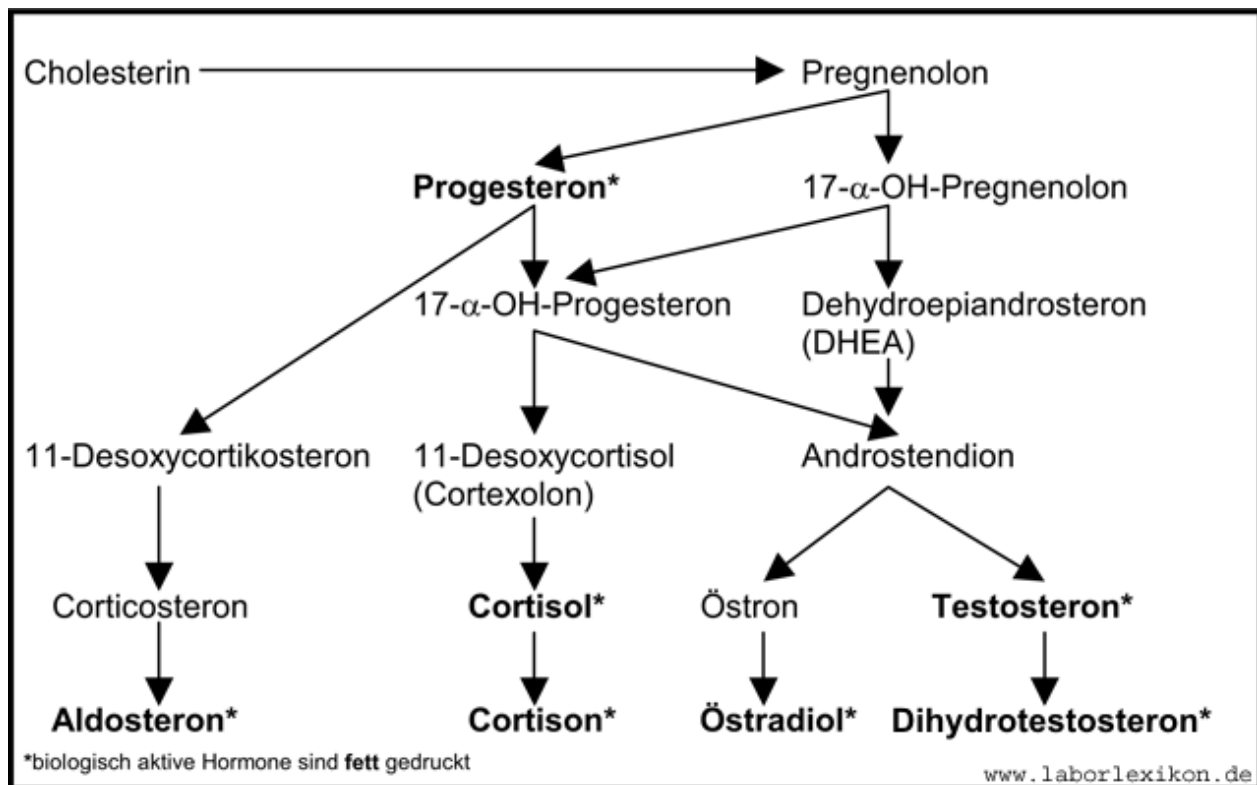


Abbildung 04: Schema der Steroidhormonbiosynthese (Hagemann, Olav; <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/03-Steroidbiosynthesewege.gif>), abgerufen am 28.08.2019)

1.4 Die Prostata

1.4.1 Anatomie und Physiologie

Die Prostata ist ein etwa 20 g schweres und wallnussgroßes Organ. Sie ist ca. 4 cm breit, 1-2 cm lang und hat einen sagittalen Durchmesser von 2-3 cm. Etwa 40 Drüsenläppchen, die sich zu 20 kleinen Gängen vereinen, bilden dieses multilobulär organisierte Organ, das die Urethra umgibt. Das zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes zählende Organ entstammt embryologisch dem urethralen Epithel und befindet sich somit extraperitoneal im *spatium extraperitoneale pelvis*. Die Prostata liegt subvesikal dem *Musculus (M.) transversus perinei profundus* auf. Dort grenzt sie direkt an die Vorderwand des Rektums, was sie für Tastuntersuchungen, die digital-rektale Untersuchung (DRU), leicht zugänglich macht. Da die Prostata die Urethra unmittelbar subvesikal umgibt, gibt es eine natürliche Zweiteilung des Organs. Die Prostata ist somit in zwei Lappen - *lobus dexter und lobus sinister* - geteilt, welche dorsal der Urethra durch den *lobus medius* und ventral durch den *isthmus prostatae* miteinander in Verbindung stehen [91].

Innerhalb der Prostata vereinen sich jeweils bilateral der *ductus excretorius*, der dem Ausführungsgang der *glandula vesiculosa* entspricht, mit dem jeweiligen aus dem Hoden kommenden *ductus deferens* zum *ductus ejaculatorius*. Der *ductus ejaculatorius* durchzieht die Prostata von dorso-kranial nach ventro-kaudal, wo er in Form eines kleinen Hügels, dem *colliculus seminalis*, in die Urethra mündet. Der durch die Prostata ziehende Abschnitt der Harnröhre wird als *pars prostatica* bezeichnet. Insgesamt wird die Prostata von einer bindegewebigen Kapsel, der *capsula prostatica* umgeben [91].

Funktionell stellt die Prostata etwa 30% der Ejakulatvolumens bereit. Das von der Prostata abgegebene Sekret beinhaltet das PSA und hat einen pH-Wert von ca. 6,4. Die physiologische Bedeutung von PSA ist in Kapitel 1.4.3 erörtert, das Kapitel 1.5.2 beschäftigt sich mit der Bedeutung von PSA im Rahmen der Diagnostik und Therapie eines PCa [91].

Die Blutversorgung der Prostata wird über *Rami (Rr.) prostatici* aus der *Arteria (A.) vesicalis inferior* und zum Teil aus der *A. rectalis media* gewährleistet. Der venöse Abfluss

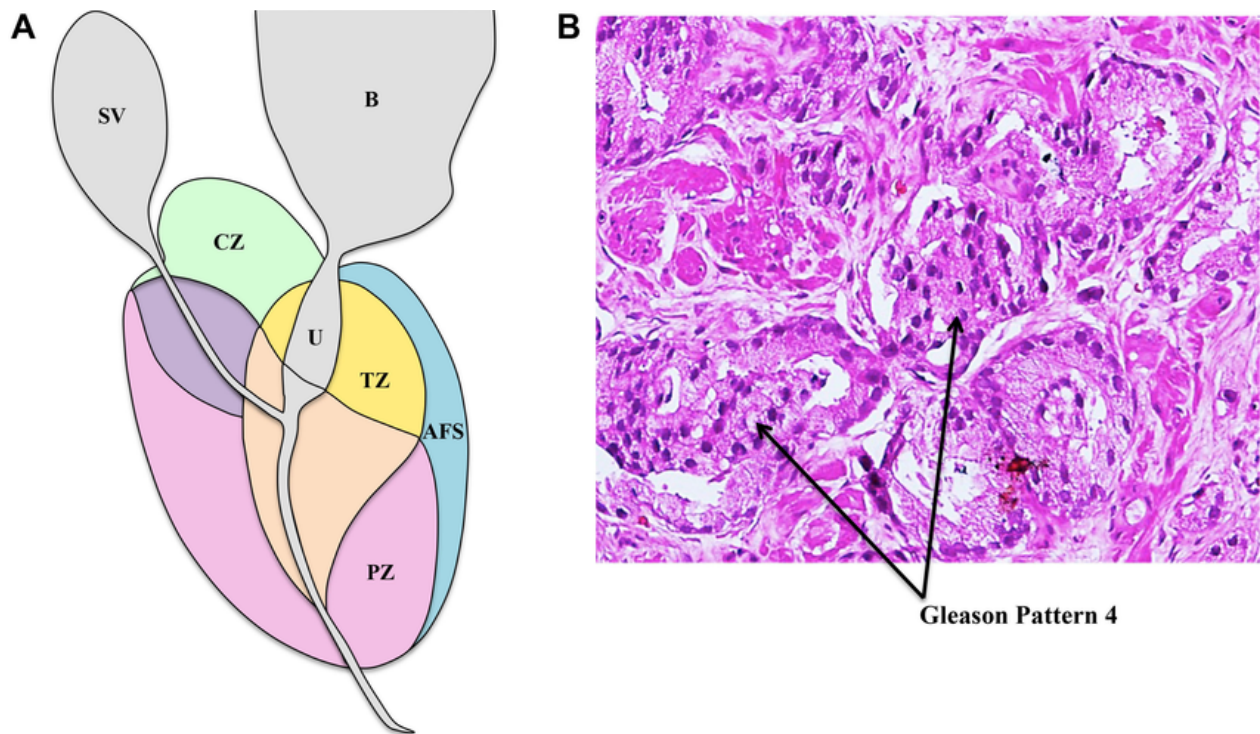
erfolgt über den *plexus venos prostaticus* und über *Venae (Vv.) vesicales* in die *Vena (V.) iliaca interna*. Da der *plexus venosus prostaticus* über Anastomosen zusätzlich mit dem *plexus venosus vertebralis* verbunden ist, kommt es im Falle eines PCa und hämatogener Metastasierung häufig zu ossären Metastasen im Bereich der kaudalen Wirbelsäule und von hier aus in weiter distal gelegene Knochen. Der Lymphabfluss erfolgt über die *Nodi lymphatici (Nll.) iliaci externi, Nll. iliaci interni* und *Nll. sacrales* [91].

1.4.2 Histologie

Die Prostata besteht aus 30-50 tubuloalveolären Drüsen, die über ca. 20 Ausführungsgänge das Prostatasekret in die *pars prostatica* der Urethra abgeben. Von 1968 an widmete sich der klinische Pathologe John E. McNeal für 25 Jahre der anatomischen und histologischen Einteilung der Prostata in unterschiedliche Zonen. Bis heute spielt diese Einteilung vor allem bei der Planung von Stanzbiopsien und in der Bildgebung der Prostata eine wichtige Rolle [94]. Die *pars prostatica* der Urethra gliedert sich in ein proximales, subvesikal gelegenes und distales Segment, deren Trennung durch den *colliculus seminalis* erfolgt und in dessen Bereich die Urethra um ca. 35 Grad nach ventral abknickt. Den zirkulär um das proximale Segment liegenden Bereich bezeichnet man als periurethrale Mantelzone. Die Transitionalzone besteht aus paraurethralen drüsigen Lappen und macht nur 5% des Prostatagewebes aus. Die zentrale Zone der Prostata liegt keilförmig dorso-kranial des proximalen Urethraabschnittes und umfasst ca. 25% des Prostatagewebes. Mit ca. 70% macht den größten Anteil des drüsigen Prostatagewebes die periphere Zone aus. Sie liegt dorsolateral des distalen Abschnittes der *pars prostatica* der Urethra. Ventral dieses urethralen Abschnittes findet sich mehrheitlich fibromuskuläres Stroma, das keine drüsigen Anteile mehr enthält.

Die typischen Erkrankungen der Prostata lassen sich in vielen Fällen einer typischen Lokalisation zuordnen. So imponieren ca. 75% der PCa als Raumforderungen subkapsulär im dorsalen Anteil der peripheren Zone [49], wohingegen die benigne Prostatahyperplasie (BPH) meist in der Transitionalzone, direkt paraurethral [91] für die

typischen obstruktiven Symptome des unteren Harntraktes (lower urinary tract symptoms, LUTS) verantwortlich ist.



(A) prostate zonal anatomy is depicted with the McNeal zones in sagittal view.

SV: seminal vesicle (gray); B: bladder (gray); CZ: central zone (green); U: urethra (gray); TZ: transition zone (yellow); AFS: anterior fibromuscular stroma (blue) [85]

Abbildung 05: Zonen der Prostata nach McNeal und exemplarische histologische Darstellung des Prostatagewebes (Quelle: Sarakar et al. 2016 [85])

1.4.3 Prostata-spezifisches Antigen

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die hauptsächlich in den epithelialen Prostatazellen gebildet und von dort ins Seminalplasma des Ejakulates und in deutlich geringerer Menge auch ins Blutplasma sezerniert wird. Es verflüssigt das Ejakulat und sorgt für die Steigerung der Spermienmotilität. PSA ist nicht PCa spezifisch, sondern wird auch von gesunden Prostatazellen sezerniert [49]. PSA-Wert Veränderungen sind somit nicht immer Hinweis auf eine maligne Erkrankung. Auch bei Prostatahyperplasie, akuter und chronischer Prostatitis und infolge einer digital rektalen

Untersuchung (DRU) können PSA-Werte erhöht sein [46]. Ebenso beeinflussen Rasse, Alter und Prostatavolumen den PSA-Wert [46].

1.5 Das Prostatakarzinom

1.5.1 Epidemiologie

Die folgenden epidemiologischen Kennzahlen beziehen sich, soweit nicht anders vermerkt, auf Deutschland und entstammen dem Krebsregister 2013/2014 des Robert-Koch-Instituts [58]:

Mit einem Anteil von 23% gehörte das PCa im Jahr 2014 zu dem am häufigsten diagnostizierten Malignomen bei Männern in Deutschland und steht damit deutlich vor dem Lungenkarzinom (13,9%) und dem Darmkrebs (13,3%). In absoluten Zahlen bedeutet das, dass 57.370 Männer im Jahr 2014 an einem PCa erkrankten. Im gleichen Jahr starben 13.704 Männer an einem PCa [58]. Diese Differenz ist dadurch zu erklären, dass verbesserte Therapiemöglichkeiten ein Leben mit PCa ermöglichen, ohne dass das PCa auch die finale Todesursache wird. Ebenso bedeutsam ist die Tatsache, dass viele Prostatakarzinome aufgrund einer inhärenten geringeren Malignität zu Lebzeiten der Patienten nicht lebensbedrohlich werden. Epidemiologisch gestützt wird diese These durch die sich ständig erhöhende relative 5-Jahres-Überlebensrate, die bei einem PCa inzwischen bei ca. 91% liegt, wohingegen sie um 2000 noch bei 73,4% lag [47]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei knapp über 70 Jahren – somit gilt das PCa als Erkrankung des älteren Mannes. Das Risiko, in den nächsten 10 Jahren ein PCa zu entwickeln, liegt bei einem 35-jährigen Mann bei <0,1%. Die in Deutschland geregelte PCa-Früherkennungsuntersuchung wird ab dem 45. Lebensjahr von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Der Prävention ist zu verdanken, dass etwa 75% der PCa in frühen Stadien (T_1 , T_2) entdeckt und somit nicht selten in kurativer Intention behandelt werden können. Am ehesten auf den Gebrauch des PSA-Testes - aber auch auf die Früherkennungsuntersuchungen - ist zurückzuführen, dass seit 2011 die altersstandardisierte Erkrankungsrate rückläufig ist [58].

1.5.2 Prostata-spezifisches Antigen als Verlaufsparemeter

Die biochemische Verlaufsbeurteilung von an PCa erkrankten Patienten erfolgt im klinischen Alltag meist über die Bestimmung des PSA im Blutserum [65][88]. Das PSA wird physiologisch fast ausschließlich in den Zellen der Prostata gebildet [46][65].

Die Interpretation eines gemessenen PSA-Wertes kann durch die Einnahme bestimmter Medikamente erschwert werden. Nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAID), Statine und Thiazid-Diuretika führen zu niedriger gemessenen PSA-Spiegeln im Patienten-Serum. Bestimmte Calciumkanalblocker hingegen können diese Effekte relativieren oder sogar umkehren. Die Kombination aus Statinen und Thiazid-Diuretika zeigt den stärksten PSA-Abfall über einen Zeitraum von 5 Jahren [23]. Bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Karzinom dürfte dieser Effekt zu vernachlässigen sein. Bei einem ohnehin kontrovers diskutierten bevölkerungsbasierten Screening der männlichen Bevölkerung zur Früherkennung eines PCa, könnten allerdings durch medikamenteninduzierte PSA-Abweichungen nach unten fälschlicherweise falsch niedrige PSA-Messwerte gemessen werden, die zu einem Unterlassen einer eigentlich angezeigten Prostatabiopsie führen würden. In der Folge könnten daher einige Prostatakarzinome unerkannt bleiben. Inwieweit Medikamente selbst ein PCa in ihrem Progress behindern ist Gegenstand aktueller Forschung – unter anderem auch dieser Arbeit.

1.5.3 Klassifizierung der Histologie des Prostatakarzinoms

95% der PCa sind gewöhnliche Adenokarzinome epithelialen Ursprungs des azinären Prostataepithels. In der Morphogenese der PCa-Zellen spielt der Ursprung aus der epithelialen Basalzellschicht eine entscheidende Rolle. Die aus pluripotenten Vorläuferzellen stammenden Basalzellen können bei einer hohen Teilungsrate zunehmend ihre Ursprungsphänotyp verlieren und entarten. In frühen Stadien ist in diesem Fall von einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie die Rede, die im weiteren Progress zu einem invasiven Karzinom heranwachsen kann [49]. Um die Zellmorphologie und das damit einhergehende Malignitätspotential pathologisch zu beschreiben, hat sich

international das Grading nach Gleason durchgesetzt. Das Grading nach Gleason geht von einem Entdifferenzierungsmuster der Zellen in 5 Stufen aus. Je höher die Stufe, desto weniger gleicht die Zellarchitektur der einer ordinären Prostatazelle. Da sich ein PCa histologisch allerdings heterogen entwickelt, sind innerhalb von PCa-Gewebe i.d.R. verschiedenste Zellarchitekturen zu finden, die sich in ihrem Grad der Entdifferenzierung unterscheiden. Der Gleason-Score bildet einen Summenscore aus dem am häufigsten und am zweithäufigsten gefundenen Entartungsmuster. Findet sich in der Gewebebiopsie nur ein Muster, so wird der Wert verdoppelt. Aus dieser Logik folgend sind Summenwerte von 2 (1 + 1) bis 10 (5 + 5) möglich [49]. Anhand des Gleason-Scores kann ein Rückschluss auf die Malignität des PCa gezogen werden, der sich in den uroonkologischen Leitlinien im Rahmen von Therapieempfehlungen widerspiegelt.

1.5.4 Medikamentöse Tumorthherapie und Androgendeprivationstherapie

Die Therapie-Optionen bei PCa sind vielfältig. Die Auswahl der Therapiestrategien erfolgt anhand histologischer, radiographischer, biochemischer und patientenspezifischer Kriterien. Die aktive Patientenüberwachung (active surveillance), die chirurgische Intervention im Sinne einer radikalen Prostatektomie (RPE), die percutane Strahlentherapie und die Brachytherapie sowie die „watchful waiting“ Strategie mögen der Vollständigkeit halber erwähnt sein, sind aber in dieser Arbeit als untergeordnet zu betrachten. Hormonenzugstherapien, auch Androgendeprivationstherapie (ADT) genannt, sind gemäß der Leitlinien der European Association of Urology (2017) bei Männern mit metastasiertem oder rekurrentem PCa nach RPE/Brachytherapie indiziert [28]. Eine ADT zielt darauf ab, eine chemische Kastration herzustellen, also dem PCa den hormonellen Trigger Testosteron zu entziehen. Wie in Kapitel 1.5.2 erwähnt, dient das PSA als biochemischer Marker für die Erfolgs- und Verlaufskontrolle der Intervention. Angriffspunkte der ADT ist die hypothalamische-hypophysäre-gonadotrope Achse (HHG-Achse) [90], deren Funktionsweise bereits in Kapitel 1.3.4 aufgearbeitet wurde. Eine chirurgische Intervention im Sinne einer Orchiektomie gilt weiterhin formal als Goldstandard, ist jedoch aufgrund seiner definitiven Irreversibilität und den resultierenden psychischen und physischen Auswirkungen auf den Patienten von medikamentösen Therapieoptionen weitgehend abgelöst [28]. LHRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und

Östrogen kommt für die Beeinflussung der HHG-Achse infrage. Während LHRH-Agonisten über die LH- und FSH-„Entleerung“ der Hypophyse zu einem Flare-Phänomen, also einem initialen Anstieg der Androgene im Serum führen und GnRH-Antagonisten direkt die Wirkung des Gonadotropin-Releasing-Hormons an der Hypophyse blockieren, so dass eine Ausschüttung von LH und FSH ausbleibt, hemmt Östrogen direkt die Freisetzung von GnRH aus dem Hypothalamus. Standardmäßig beginnt die Therapie mit einem LHRH-Agonisten [3]. Der durch LHRH-Agonisten provozierte initiale Anstieg des Testosterons kann zu einem Progress des PCa führen. Daher sollte bei Therapiebeginn mit LHRH-Agonisten simultan ein AR blockierendes Medikament gegeben werden [27]. Für die Androgenblockade kommen steroidal und nicht-steroidale AR-Antagonisten infrage. Die nicht steroidalen AR-Antagonisten Bicalutamid und Flutamid blockieren lediglich den Androgenrezeptor, während der steroidale AR-Antagonist Cyproteronacetat durch seine chemische Struktur additiv die GnRH-Sekretion aus dem Hypothalamus inhibiert [3]. Die Hauptnebenwirkung der antiandrogenen Therapie ist die Gynäkomastie [3], da überschüssige Androgene über das im Fettgewebe lokalisierte Enzym Aromatase zu Östrogen metabolisiert werden. Eine ADT kann intermittierend (IAD) oder kontinuierlich (CAD) erfolgen. Der Hauptvorteil der IAD ist die verbesserte Symptomkontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wie z.B. Hitzewallungen. Unterschiede bezüglich des OS bestehen nicht [28]. Voraussetzung für die IAD ist allerdings das Erreichen einer effektiven Kastration in den Therapiephasen.

Als biochemisch effektiv kastriert gilt ein Patient bei einem Serum-Testosteronspiegel von <50 ng/dl. Ein PCa wird gemäß der Leitlinie der European Association of Urology von 2017 dann als kastrationsresistent bezeichnet, wenn unter effektiver ADT der PSA-Spiegel in 3 aufeinanderfolgenden Wochen ansteigt und dabei 2 Anstiege 50% über dem PSA-Ausgangswert (Nadir) liegen. Zusätzliches Kriterium ist ein PSA >2ng/ml. Aber auch radiographisch können die Kriterien einer Kastrationsresistenz erfüllt sein. Zwei neu aufgetretene Knochenläsionen oder eine neu aufgetretene Weichteilläsion (Beurteilung erfolgt nach RECIST-Kriterien) sind wegweisend für die Kastrationsresistenz [28]. Die zellulären und molekularen Mechanismen, die zu einer Kastrationsresistenz führen, werden in Kapitel 1.5.5 besprochen.

Für die Therapie des kastrationsresistenten PCa (CRPC) und des metastasierten kastrationsresistenten PCa (mCRPC) sind Medikamente erforderlich, die mit anderen Wirkmechanismen als der bislang genannten ADT die Wirkung der Androgene oder die Zellbiologie innerhalb der PCa-Zellen beeinflussen. Im Folgenden sind diese Pharmaka in ihrer Pharmakodynamik beschrieben. Auf eine Beschreibung des Wirkmechanismus von Enzalutamid wird angesichts der bereits erfolgten Ausführungen in Kapitel 1.3.3 verzichtet.

Abirateronacetat (AA) hemmt das Enzym Steroid-17 α -Hydroxylase (CYP17A1) und blockiert somit einen wichtigen Schritt in der Androgen- und Östrogensynthese (siehe Kapitel 1.3.5) [72][82]. Aufgrund der Hemmung der Steroid-17 α -Hydroxylase (CYP17A1) durch AA besteht das Risiko eines Mineralokortikoidexzesses mit schweren Blutdruckentgleisungen und Hypokaliämien, da Mineralokortikoidvorstufen akkumulieren. In Metaanalysen ist das Risikoprofil kardiovaskulärer Nebenwirkungen durch AA bestätigt worden [67]. Darüberhinaus ist das Risiko einer weiteren Androgenproduktion über einen metabolischen Umweg, an dem 3 α -5 α -17-Hydroxypregnanolon beteiligt ist, erhöht. Die Kombination von AA mit einem Glucocortikoid verhindert die genannten unerwünschten Wirkungen über die Suppression von Adrenocortikotropen Hormon (ACTH) zumeist [8]. Die Bioverfügbarkeit von AA kann ernährungsbedingt über Wechselwirkungen mit dem CYP-Metabolismus in der Leber beeinflusst werden [15].

Der Wirkmechanismus von Apalutamid gleicht dem Wirkmechanismus von Enzalutamid, der in Kapitel 1.3.3 umfassend beschrieben wurde. Die Zulassung von Apalutamid wurde für die Behandlung des nmCRPC erteilt, da das mittlere metastasenfrem Überleben 40,5 Monate im Vergleich zu 16,2 Monaten in der placebokontrollierten Vergleichsgruppe betrug (HR für Metastase oder Tod = 0,28; 95% CI: 0,23-0,35; p<0,001) [96]. Zuvor hatte sich bereits in einer Phase II Studie, deren primärer Endpunkt der 12-wöchige PSA-Verlauf war, eine gute Verträglichkeit und eine gute Wirkung gezeigt. 89% der inkludierten Patienten hatte eine PSA-Reduktion von $\geq 50\%$ innerhalb von 12 Wochen. Die Zeit bis zum PSA-Progress betrug innerhalb dieser Kohorte 24 Monate vs. 16,3 Monate (95% CI: 16,3-nicht erreicht) [95]. Die Wirksamkeit von Apalutamid im Falle des metastasierten und kastrationssensiblen PCa wird aktuell in einer Phase III Studie überprüft. Hier zeigte sich

ein radiographisch progressionsfreies Überleben von 68,2% in der Apalutamid + ADT Gruppe gegenüber 47,5% in der Placebo + ADT Gruppe (HR für radiographischen Progress oder Tod = 0,48; 95% CI: 0,39-0,60; $p < 0,001$). Das Überleben nach 24 Monaten lag in der Apalutamid Gruppe bei 82,4% wohingegen in der Placebo Gruppe nur 73,5 der Patienten überlebten (HR für Tod: 0,67; 95% CI: 0,51-0,89; $p = 0,005$). Die UAW waren in beiden Gruppen vergleichbar, somit unter der Therapie mit Apalutamid zumindest nicht nachteilig [25].

Darolutamid ähnelt in seiner Wirkung ebenfalls Enzalutamid. Der vorliegende Wirkmechanismus ist in Kapitel 1.3.3 ausführlich beschrieben. Darolutamid konnte in einer Phase III Studie, in der Patienten mit einem nmCRPC eingeschlossen wurden und die parallel eine ADT bekamen, das metastasenfremie Überleben verlängern (40,4 Monate vs. 18,4 Monate; HR für Metastase oder Tod: 0,41; 95% CI: 0,34-0,50; $p < 0,001$) [33]. Weiterhin zeigt Darolutamid Vorteile in nahezu allen sekundären Endpunkten, wie z.B. der Zeit bis zur Verstärkung des Tumorschmerzes und symptomatischen skeletal-related events (SRE). Das OS ist trotz eines Trends in der Interimsanalyse noch nicht signifikant für die mit Darolutamid behandelten Patienten verlängert [33]. Seit Mitte 2019 ist Darolutamid in den USA für nmCRPC bei Patienten mit einer PSA Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten zugelassen. Eine Zulassung in Europa wird für Anfang 2020 erwartet.

Neben den Medikamenten, die den Androgenstoffwechsel direkt beeinflussen, sind weitere onkologische Therapien des CRPC und mCRPC zugelassen:

Docetaxel ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane, das durch reversible Bindung an das Mikrotubuli (MT)-Zytoskelett den notwendigen organisierten Umbau der Mitosespindel in der Metaphase einer Zellteilung verhindert [3]. Die Zellteilung wird somit unterbrochen. Da dieses therapeutische Target unspezifisch ist, sind neben den Karzinomzellen im Prinzip auch alle anderen Zellen des Körpers betroffen, insbesondere die mit einer hohen Teilungsrate, was unter anderem zu Nebenwirkungen wie Neutropenie, peripherer Neuropathie, Dysgeusie und Alopezie führen kann [74]. In der Zulassungsstudie von 2004 zeigte Docetaxel (+ Prednisolon) eine Überlegenheit gegenüber der Therapie mit Mitoxantron, der bis dahin geltenden Standardtherapie (HR für Tod = 0,76; 95% CI: 0,62-0,94; $p = 0,009$) [100][6]. Weiterhin sind MT an der

Translokation von aktivierten AR in den Nukleus beteiligt. Bei einer Hemmung der MT durch Taxane ist neben der gehemmten Zellteilung somit auch die androgene Wirkung zusätzlich gehemmt.

Cabazitaxel ist als second-line Chemotherapie des CRPC zugelassen [3]. Der Wirkmechanismus entspricht dem von Docetaxel. Es wurde für Patienten nach Vorbehandlung mit Docetaxel entwickelt und kann somit auch bei Resistenz gegen Docetaxel wirksam sein. In der Zulassungsstudie zeigte sich in einer Gesamtkohorte von 755 Männern ein mittleres Überleben von 15,1 Monaten im Gegensatz zu 12,7 Monaten im Vergleich zur bis dahin als Standard geltenden Therapie mit Mitoxantron (95% CI: 14,1-16,3 vs. 11,6-13,7; HR für Tod = 0,70 95% CI: 0,59-0,83, $p < 0,0001$). Auch das progressionsfreie Überleben konnte verlängert werden (2,8 Monate vs. 1,4 Monate; HR für Progress = 0,74; 95% CI: 0,64-0,86; $p < 0,0001$) [31]. Cabazitaxel steht unter dem Verdacht, ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu haben. Geringere Raten an peripherer Neuropathie und Dysgeusien sind beschrieben [74].

Sipuleucal-T ermöglicht eine Form der Immuntherapie bei mCRPC. Der Wirkmechanismus basiert auf autolog genetisch veränderten Viren, die ein Oberflächenantigen bieten, das dem des PCa ähnelt. Das durch die Viren, wie bei einer Impfung aktivierte Immunsystem soll sich in diesem Falle nicht nur gegen die eingebrachten Viren, sondern auch gegen die Zellen des PCa richten. Sipuleucal-T zeigte in einer Phase III Studie bei Patienten mit einem mCRPC eine Reduktion des Sterberisikos um 22% im Vergleich zur placebokontrollierten Gruppe (HR für Tod = 0,78; 95% CI: 0,61-0,98; $p = 0,03$). Die Substanz ist allerdings aktuell ausschließlich in den USA verfügbar [52].

Radium-223 ist ein Alphastrahler, der zur Therapie von Knochenmetastasen eingesetzt wird. Seine chemische Ähnlichkeit zu Kalzium sorgt für den Einbau in die Knochenmatrix. Radium-223 ist instabil und gibt während des Zerfalls Alpha-Strahlung an die Umgebung ab. Alpha-Strahlung ist energiereich und nur auf kurze Distanz wirksam. Da der Einbau von Radium-223 in besonders stoffwechselaktiven Knochenregionen (z.B. Metastasen) erfolgt, ist die Wirkung der Strahlung an diesen gewünschten Stellen besonders hoch. Die Zulassung von Radium-223 für Knochenmetastasen bei mCRPC erfolgte 2013, da es eine

Verlängerung des OS zeigte (14,0 Monate gegenüber 11,2 Monate; HR = 0,70; 95% CI: 0,55-0,88; P=0,002) [76].

Übersicht über die Wirkmechanismen der einzelnen Pharmaka:

Pharmakon	Wirkmechanismus
Abirateronacetat (AA)	Hemmung der Steroid-17 α -Hydroxylase (CYP17A1)
Apalutamid	Verhindert Dimerisierung des AR, hemmt Translokation des AR in den Nucleus, verhindert Interaktion zwischen AR und ARE an der DNA
Cabazitaxel	Stabilisierung des MT-Zytoskeletts mit verminderter Plastizität der Mitosespindel und daraus resultierender Verhinderung der Zellteilung
Darolutamid	Verhindert Dimerisierung des AR, hemmt Translokation des AR in den Nucleus, verhindert Interaktion zwischen AR und ARE an der DNA
Docetaxel	Stabilisierung des MT-Zytoskeletts mit verminderter Plastizität der Mitosespindel und daraus resultierender Verhinderung der Zellteilung
Enzalutamid	Verhindert Dimerisierung des AR, hemmt Translokation des AR in den Nucleus, verhindert Interaktion zwischen AR und ARE an der DNA.
Radium-223	Die chemische Ähnlichkeit zu Kalzium sorgt für den Einbau der Substanz in besonders stoffwechselaktive Regionen des Knochens (z.B. Metastasen), dann Zerfall des instabilen Radium-223 unter Abgabe von Alpha-Strahlung.
Sipuleucal-T	Genetisch veränderte Viren besitzen ein Oberflächen-Antigen, das dem des PCa ähnelt und somit das Immunsystem stimuliert, sich nicht nur gegen die eingebrachten Viren, sondern auch gegen das PCa zu richten.
Abkürzungen: AR: Androgenrezeptor; ARE: androgene-responsive element; MT: Mikrotubuli; PCa: Prostatakarzinom	

Tabelle 01: Wirkmechanismen CRPC und mCRPC relevanter Pharmaka

Folgende Tabelle zeigt die pharmakotherapeutischen Optionen beim nmCRPC und mCRPC:

Pharmakon	nmCRPC	mCRPC	Kommentar
Abirateronacetat (AA)	-	Vor Chemotherapie bei asymptomatischen oder oligosymptomatischen Patienten und nach Chemotherapie zugelassen.	
Apalutamid	high-risk nmCRPC bei PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate	Nicht zugelassen, Kombinationsstudie mit Abiraterone ist weit fortgeschritten	
Cabazitaxel	-	Nach Vorbehandlung mit Docetaxel.zugelassen	2. Linie
Darolutamid	Zulassung ca. 02/2020 in Europa zu erwarten In USA bereits zugelassen für nmCRPC bei PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate	-	
Docetaxel	-	Zugelassen	
Enzalutamid	nmCRPC bei PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate	Vor Chemotherapie bei asymptomatischen oder oligosymptomatischen Patienten und nach Chemotherapie zugelassen.	
Radium-223	-	Zur Therapie symptomatischer Knochenmetastasen bei fehlender Indikation für Docetaxel zugelassen	frühestens in der 3. Linie des mCRPC
Sipuleucal-T	-	Zugelassen	Nur in USA verfügbar
Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: metastasiertes CRPC; nmCRPC: nicht metastasiertes CRPC; PSA: prostataspezifisches Antigen			

Tabelle 02: Zulassungssituation CRPC und mCRPC relevanter Pharmaka

Bei Patienten mit ossären Metastasen besteht neben der Therapie mit Radium-223 die Option einer osteoprotektiven Behandlung. Dafür sind die Medikamente Zoledronsäure und der monoklonale Antikörper Denosumab zugelassen. Zoledronsäure ist ein

Bisphosphonat, das mit Calcium unlösliche Komplexe bildet, die nach osteoklastischer Phagozytose innerhalb von Osteoklasten akkumulieren. Zusätzlich hemmen Bisphosphonate die Farnesylpyrophosphatsynthase, die als Schlüsselenzym des Mevalonatweges (siehe Kapitel 1.3.2) gilt. Bei reduzierter oder ausbleibender Farnesylproduktion reduziert sich ebenso die Prenylierung von für den Osteoklastenstoffwechsel wichtigen Enzymen und Membranproteinen. Die Osteoklasten werden in ihrer Funktion gehemmt, die ossäre Destruktion verringert [3]. Zugelassen ist Zoledronsäure seit 2002, da es in einer placebokontrollierten, randomisierten Studie die Zeit bis zum Auftreten von SRE signifikant verlängerte [60][84]. Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANK-Ligand. Der RANK-Ligand ist ein Tumornekrosefaktor, der über die Bindung an RANK die Reifung der Osteoklasten fördert. Durch die Bindung des Antikörpers wird dieser Prozess gehemmt [3]. Die Therapie mit Denosumab ist der Therapie mit Zoledronsäure im direkten Vergleich überlegen. Die mediane Zeit bis zum ersten SRE unter Denosumab betrug 20,7 Monate (95% CI: 18,8-24,9 Monate) wohingegen Patienten unter Zoledronsäure im Median bereits nach 17,1 Monaten (95% CI: 15,0-19,4 Monate) ein SRE hatten [64].

Da die Therapie des CRPC/mCRPC nach der individuellen Therapieentscheidung des Arztes unter Berücksichtigung der Wünsche und Ressourcen des Patienten erfolgt, ergeben sich nicht selten variierende Therapieabfolgen, bei denen sich die Therapien in ihrer Wirkung je nach Abfolge beeinflussen. Für die vorliegende Studie ist wichtig zu wissen, dass Patienten auf eine antiandrogene Therapie mittels Enzalutamid tendenziell weniger gut ansprechen, wenn sie zuvor unter der Therapie mit AA progredient waren [18][89]. Das gilt ebenso für eine vorherige Therapie mit Docetaxel [18].

1.5.5 Molekulare und zelluläre Mechanismen der Kastrationsresistenz

Ab wann ein PCa als kastrationsresistent bezeichnet wird, ist bereits in Kapitel 1.5.4 erörtert worden. Die Mechanismen, mit denen sich innerhalb der Malignomzellen eine Kastrationsresistenz entwickelt, sind ebenso vielfältig wie komplex. Bisher identifizierte Mechanismen betrachten überwiegend die Fähigkeit der Zellen, ihren Eigenbedarf an Testosteron zu decken. Hier gibt es grundsätzlich drei verschiedene Möglichkeiten, deren

Effektivität durch die erhöhte Proliferationsrate der Zellen begünstigt wird: Die Zellen entwickeln durch Mutationen die Möglichkeit, sensibler für vorhandenes Testosteron (oder dessen Vorstufen) zu werden, sie entwickeln die Fähigkeit zur endogenen Testosteronproduktion (oder dessen Vorstufen) und / oder sie entwickeln Mutationen, in denen der AR an Substrate bindet, die nicht den üblichen, androgenen Substraten entsprechen. Selbstverständlich sind auch Mutationen möglich, bei denen PCa-Zellen nur eine der Fähigkeiten erwirbt, jedoch werden diese Zellen dem Selektionsdruck innerhalb des Zellverbandes ab dem Moment weichen müssen, in dem eine andere Zelle multiple Mechanismen entwickelt hat, das eigene Wachstumsverhalten zu optimieren. In diesem Punkt unterscheidet sich das PCa auch nicht relevant von anderen Malignomerkrankungen – der Vorteil schnell proliferierender Zellen ist, dass sie sich an eine Umgebung innerhalb kürzester Zeit anpassen und somit Resistenzen gegen pharmakotherapeutische Interventionen entwickeln können. Damit einher geht auch ein Tumorverständnis, das nicht nur von einer einzelnen Zellformation innerhalb eines soliden Tumors ausgeht, sondern einem Tumor, der ein buntes Bild vieler unterschiedlicher Zellen zeigt, die sich molekular voneinander zum Teil erheblich, zum Teil aber auch nur minimal unterscheiden.

Wenn man die intrazellulären Testosteronkonzentrationen in benignem, durch Androgene stimuliertem Prostatagewebe und Gewebe aus einem PCa (Prostatakarzinom)-Rezidiv vergleicht, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (3,75 pmol/g vs. 2,75 pmol/g; $p=0,3$) [102]. Die Konzentration von Dihydrotestosterone (DHT), dem biochemisch aktiveren Metaboliten des Testosterons, unterscheidet sich jedoch erheblich (1,25 pmol/g vs. 13,7 pmol/g; $p<0,0001$) [102]. Das Gewebe eines PCa-Rezidivs scheint somit die Fähigkeit zur endogenen Synthese von Androgenen aus Cholesterol bzw. adrenal synthetisierten Vorstufen von Androgenen zu „erwerben“. Das zeigt sich auch dadurch, dass die Serumkonzentration von Androgenen bei Patienten mit CRPC trotz konsekutiv aktivem AR-Signalweg erniedrigt sind [79]. Es liegt die Vermutung nahe, dass der Selektionsdruck auf Zellen eines PCa unter ADT entscheidend zur Entwicklung eines solchen Mechanismus beiträgt. Weiterhin ist innerhalb von Metastasen eines PCa bei Patienten unter ADT der Testosteron Gehalt signifikant höher als in primären PCa-Geweben eugonadaler und unbehandelter Patienten (0,74 ng/g, 95% CI: 0,59-0,89 vs.

0,23 ng/g, 95% CI: 0,03-0,44; $p < 0,0001$). Eine genomische Veränderung innerhalb des aus den Metastasen gewonnenen Gewebes sind insbesondere in den für den Steroidstoffwechsel wichtigen Genen FASN, CYP17A1, HSD3B1, HSD17B3, CYP19A1 und UBT2B17 zu finden ($p \leq 0,001$). Die Testosteron-Konzentrationen sind ausreichend, um den AR zu stimulieren und durch dessen Dimerisierung einen Effekt auf transkriptioneller Ebene zu provozieren [66]. Um in diesen Fällen den dennoch erhöhten Bedarf an Cholesterylestern, die als Substrat der Androgensynthese fungieren, decken zu können, exprimieren androgenunabhängige PCa-Gewebe im Vergleich zu normalem PCa-Gewebe messenger-Ribonukleinsäure (mRNA), die die Translation von scavenger receptor type B1 (SRB1) ermöglichen [32]. Der SRB1 ist ein transmembranöser Rezeptor zur selektiven intrazellulären Aufnahme von Cholesterylestern vorwiegend aus HDL [80]. Somit sind CRPC Zellen in der Lage, endogene Androgene aus Cholesterol zu synthetisieren [107].

Die bisher beschriebenen Effekte auf den Androgenstoffwechsel von Zellen eines CRPCs gehen in der Regel mit einer quantitativen und/oder qualitativen Veränderung des AR einher. Fest steht, dass Mutationen innerhalb des AR bei primärem PCa äußerst selten sind [53]. Das Risiko der Entwicklung von AR-Mutationen steigt erst mit der Dauer und Anzahl der ADT. Innerhalb des CRPC findet sich eine Überexpression des AR neben einer vermehrten Genexpression der AR-regulierenden Gene [107]. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass nach zuvor erfolgter antiandrogener Therapie die Sensitivität der AR durch Selektionsdruck unter der Therapie erhöht wurde, so dass eine geringere Konzentration oder eine schwächere Androgenbindung ausreichend ist, um den AR adäquat zu stimulieren [107]. Neben der Sensibilität des AR, können bestimmte Splicevarianten des AR als Transkriptionsfaktor wirken, ohne dass die vorherige Bindung eines Substrates an die Ligandenbindungsdomäne (LBD) erforderlich ist [41]. Diesem gewachsenen Anspruch an die medikamentöse Therapie wird unter anderem Enzalutamid mit seinem dreifachen Wirkmechanismus (Kapitel 1.3.3) gerecht.

In recurrentem PCa-Gewebe findet sich gehäuft eine Form des AR, der konstitutiv aktiv ist [97]. Somit besteht eine dauerhafte Genexpression von für das Tumorstadium wichtigen Genen. Die Aktivität kann durch eine Mutation selbst bedingt sein. Aber auch

eine Aktivierung durch nichtandrogene Liganden wie z.B. IL6, IGF-1 [30] ist beschrieben. Gleichzeitig wurden in PCa-Gewebe vermehrt Coaktivatoren des AR gefunden [29]. Die Gene MMP9, CKS2, LRRC15, WNT5A, EZH2, E2F3, SDC1, SKP2 und BIRC5 sind in ihrer Expression in Testosteron unabhängigen PCa-Zellen erhöht. Ihre Funktion wird mit aggressiverem Verhalten des PCa in Verbindung gebracht. Gleichzeitig sind Gene, die den Androgenstoffwechsel regulieren sollen, 2-3fach vermindert exprimiert [98]. Die Zusammenschau der identifizierten Gene, den nicht androgenen AR Substraten und dem testosteronunabhängigen Wachstum zeigt, dass noch viel experimentelle Forschung nötig sein wird, um die Resistenzmechanismen umfassend zu erklären. Doch neben den bisher genannten Mechanismen gibt es weitere Forschungsansätze, die erneut die Komplexität der Resistenzentwicklung verdeutlichen: Die Aktivierung des Glucokortikoidrezeptors innerhalb einer PCa-Zelle sorgt bei bestimmten Zellen für die Genexpression von Genen, die eigentlich durch die Aktivierung des AR exprimiert worden wären. Der so entstandene Bypass ist ebenfalls ein möglicher Resistenzmechanismus des CRPC [7]. Weitere, bisher weniger erforschte Resistenzmechanismen, könnten neuroendokriner Herkunft sein, deren Entwicklung ebenfalls AR unabhängig sind. Diese sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen [14].

Der Notwendigkeit einer neuartigen medikamentösen Herangehensweise ist bereits durch die Entwicklung von AA, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid Rechnung getragen worden. Doch auch gegen diese Pharmaka, die aktuell in der Regel zu den letzten therapeutischen Optionen vor allem eines mCRPC zählen, entwickeln Zellen mit zunehmender Behandlungsdauer Resistenzen.

1.5.6 Resistenzentwicklung gegen die Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie mit AA, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid sorgt innerhalb der PCa-Zellen wieder für einen erheblichen Selektionsdruck. Auch hier zeigt sich, dass erhöhter Selektionsdruck auf schnell proliferierende Gewebe das Überleben von zufällig mit einem Escape- oder Resistenzmechanismus ausgestatteten Zellen fördert. Die bisher identifizierten molekularen Mechanismen sind ebenso vielfältig wie die, die zu einer „einfachen“ Kastrationsresistenz geführt haben. Da die neuen oben genannten

Antiandrogene allerdings noch nicht so lange auf dem Markt existieren wie die klassische ADT, sind die experimentellen Forschungsergebnisse bisher quantitativ eingeschränkter verfügbar.

Wird eine hormonmanipulative Therapie mit AA oder Enzalutamid begonnen, so ist der frühe PSA-Abfall nach eingeleiteter Therapie ein prognostisch günstiger Faktor für das radiographische PFS und OS [34]. Experimentell konnte jedoch nachgewiesen werden, dass Enzalutamid und Apalutamid bei CRPC zwar die intratumorale Konzentration von Androgenen um das 10-fache senken konnte ($p > 0,01$), allerdings in der Folge der Behandlung ein Anstieg der Genexpression des AR (full-length) um das 2-fache, die der AR-Splicevariante AR-V1 um das 3-fache ($p < 0,05$) und die der AR-Splicevariante AR-V7 ebenfalls um das 3-fache ($p < 0,01$) resultierte [57]. Insbesondere die AR-Splicevariante AR-V7 ist vermehrt bei Patienten zu finden, die weder auf eine Therapie mit AA noch mit Enzalutamid ansprechen [4]. Somit stand hinsichtlich der AR-V7 die Frage im Raum, ob sie als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit AA oder Enzalutamid infrage kommt [61][10]. Trotz signifikant verschlechtertem Ansprechen auf eine ADT und somit einer statistischen Reduktion sämtlicher primärer Endpunkte [59], zeigte sich, dass auch bei Nachweis von AR-V7 noch ein ca. 20%ige Chance auf ein Ansprechen einer zuvor noch nicht gegebenen Therapie mit Abiraterone oder Enzalutamid [16] bestand. Ein Therapieversuch mit der bisher nicht gegebenen Substanz sollte somit dennoch erfolgen. Grund dafür ist vor allem, dass es bisher keine spezifische Therapie gegen Splicevarianten des Androgenrezeptors oder weitere Resistenzmechanismen gibt [69], die durch eine ADT innerhalb des PCa provoziert wurden.

Wie bereits in Kapitel 1.5.5 beschrieben, kann durch Mutationen in der LBD des AR im Gen F876L die Möglichkeit bestehen, dass der AR auf multiple Substanzen mit einer Aktivierung reagiert. Hierzu zählen unter anderem die eigentlichen Androgenrezeptorantagonisten Enzalutamid und Apalutamid selbst, die im Falle dieser spezifischen Mutation als Agonisten wirken können, was allerdings ein seltenes Ereignis zu sein scheint [11][36].

Neben einem möglichen prädiktiven Nutzen der AR-Splicevariante AR-V7 könnte der Nachweis von veränderter, zellfreier DNA (cfDNA) im Patientenplasma ebenfalls als

prädiktiver Biomarker für den Erwerb einer Resistenz gegen die Behandlung mit Enzalutamid und AA genutzt werden [9]. Klinisch werden derartige Tests bisher allerdings nicht eingesetzt, da der individuelle Therapieerfolg anhand anderer Kriterien, wie z.B. dem PSA-Wert und der Radiographie, bemessen wird. Abgesehen davon sind diese moderneren Testverfahren weder validiert noch allgemein verfügbar.

Eine Blockade des AR-Signalweges erhöht zusätzlich die Aktivität und Expression der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K), die für die Signaltransduktion über die Zellmembran zuständig ist. Die Karzinogenese des PCa wird ebenfalls durch den Signalweg der PI3K positiv beeinflusst. Die PI3K steht zur Aktivität des AR in einem reziproken Verhältnis [86]. *In vitro* imponieren in als enzalutamid- und apalutamidresistent geltenden mCRPC-Zellen (LNCaP), höhere Spiegel an für den Glucokortikoidrezeptor kodierender mRNA und entsprechende im Downstream liegende Proteine [7]. Eine mögliche Umgehung des AR-Signalweges scheint ein wichtiger Resistenzmechanismus in der späten Phase der Therapie mittels Enzalutamid (oder auch Apalutamid) zu sein.

Ein weiterer, vor allem unter der Therapie mit AA beobachteter Resistenzmechanismus ist eine Mutation innerhalb des AR, die eine Aktivierung des AR durch Progesteron ermöglicht [24].

1.5.7 Metastasenbildung und Staging

Um Metastasen bilden zu können, müssen entarte Malignomzellen eines soliden, epithelialen Tumors die Basalmembran eines Epithelgewebes durchbrechen, um Anschluss an Lymph- und oder Blutgefäße zu erlangen. Das geschieht oft erst in fortgeschrittenen Stadien des Tumorprogresses. Je nach Malignom können Frühphasen der Erkrankung allerdings lange einen asymptomatischen Verlauf zeigen, so dass die Metastase eines Malignoms Symptome hervorruft, bevor es das lokale Malignom selbst tut. Das PCa metastasiert sowohl hämatogen als auch lymphogen, wobei es neben locoregionalen Lymphknotenmetastasen auch für ossäre Metastasen vorzugsweise primär im Bereich der LWS und den knöchernen pelvinen Strukturen sorgen kann. In der Folge sind auch viszerale Metastasen nicht mehr ausgeschlossen. Zum Tumor-Staging,

also zur Ausbreitungsdiagnostik, kommen daher neben Ganzkörper-Schnittbildgebungsverfahren wie der Computertomographie (CT) und der lokalen Ausbreitungsdiagnostik mittels Sonographie auch die Skelettszintigraphie zum Einsatz, um möglichst sensitiv Veränderungen im Knochenstoffwechsel zu detektieren. Für Patienten, die nach kurativ behandeltem PCa z.B. durch RPE oder Strahlentherapie einen erneuten PSA-Anstieg erleben, kommt auch eine PSMA-PET-CT zur Detektion eines etwaigen Rezidivs infrage. Hierbei wird ein Ligand, der Positronen emittiert mittels einer spezifischen Bindungsdomäne an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) angelagert und kann in der Schnittbildgebung per Positronen-Emissionstomographie (PET) dargestellt werden.

Für das Patientenkollektiv dieser Studie sind ohnehin nur Patienten inkludiert worden, deren PCa bereits metastasiert war. Da Metastasen wesentlich die Prognose eine PCa beeinflussen, ist für jeden Patienten dokumentiert und statistisch berücksichtigt worden, ob es sich bei den bei ihnen vorhandenen Metastasen um ossäre, lymphogene, viszerale oder eine Kombination aus den genannten handelte.

1.6 Hypothesenbildung

1.6.1 βHMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in der Malignomtherapie

Die in der Wissenschaft diskutierten Effekte der Statine im Rahmen einer Malignomtherapie bzw. deren Einfluss auf Malignome selbst reichen von Ergebnissen, die eine Risikoreduktion beweisen, über die Annahme, dass eine Statintherapie ein Malignom nicht beeinflusst, vereinzelt sogar bis zu der Warnung, Statine könnten selbst Malignome induzieren [63]. Da in der klinischen Realität allerdings Statine ohnehin verordnet und Patienten mit Malignomen parallel mit einem Statin behandelt werden, lohnt es sich, strukturell nahezu gleiche Gruppen, die sich nur im Einnahmeverhalten eines Statins unterscheiden, genauer zu betrachten. Als einen solchen Baustein versteht sich diese Dissertation. Dennoch lohnt sich auch ein Blick auf die bisher i.d.R. anhand von experimentellen in vitro gefundenen Forschungsergebnisse.

Statine zeigen antiproliferative [55], proapoptotische, antiinvasive und radiosensitivierende Effekte. Substrate des Mevalonat-Stoffwechsels, in den Statine über die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase eingreifen, spielen eine erhebliche Rolle für Zellfunktionen wie die Proteinbiosynthese, die Beschaffenheit der Zellmembran und den Zellzyklus. Simvastatin, eines der in Deutschland am häufigsten verordneten Statine [92], hemmt die Geranylation und Farnesylation der intrazellulär aktiven Funktionsproteine RhoA, Rac1 und CD42, die die Ausbildung und Umwandlung des Aktinzytoskelettes beeinflussen [101]. Das Aktinzytoskelett ist für die zelluläre Stabilität, die Stabilität des Zellkernes innerhalb der Zelle und die Korrespondenz zwischen Zelle und Zell-Matrix-Proteinen zuständig. Zell-Matrix-Proteine ermöglichen in Kombination mit dem Aktinzytoskelett die Fähigkeit der Zellen zur lokalen Migration über ihre Lamello- und Filopodien. Statine stehen deshalb im Verdacht, die Metastasierung von Malignomen mindestens zu erschweren [101]. Die Einflüsse auf das Zytoskelett werden auch in anderen Studien belegt [17]. In einer Studie von Nielsen *et al.* 2012 hatten Patienten, die während einer Malignom-Therapie mit einem Statin behandelt wurden, ein geringeres Risiko, an ihrem Malignom zu versterben als Patienten, die zwar ebenfalls an einem Malignom erkrankt waren, jedoch parallel nicht mit einem Statin behandelt wurden [70]. Die Ergebnisse dieser Studie werden wegen möglicher handwerklicher Fehler kontrovers diskutiert [71]. Im Tiermodell ist bereits der Nachweis eines inhibitorischen Effekts auf das Wachstum von Malignomzelllinien gezeigt worden [22].

In einem später veröffentlichten Review von Ahmadi *et al.* 2017 über die molekularen Mechanismen von Statinen hinsichtlich der möglichen Tumorsuppression durch Statine heißt es: „However, most of the population-based studies have demonstrated that statins have no effect on cancer developing, even decrease the risk of different types of cancer.“ [1]. Die vielversprechenden *in vitro* gezeigten Effekte scheinen sich also nicht auf den Menschen übertragen zu lassen.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass nicht nur Statine sondern auch Bisphosphonate im Verdacht stehen, schnell proliferierende Zelllinien in ihrem Wachstum zu hemmen. Gezeigt werden konnte das in experimentellen Settings, bei denen mit Statinen und Bisphosphonaten behandelte Zelllinien neben einem heraufregulierten

Hungerstoffwechsel auch eine Reduktion des assoziierten NADPH-Stoffwechsels und eine gesteigerte Aktivität der Autophagie aufwiesen [54]. Da Bisphosphonate eine therapeutische Option zur Osteoprotektion bei Patienten unter ADT sind und ein Einfluss auf das Ergebnis dieser Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wurde die Einnahme sowohl von Bisphosphonaten als auch von Denosumab erfasst und die Strukturgleichheit der Kontroll- und der Statin-Gruppe statistische überprüft. Mehr dazu folgt in Kapitel 3.3.5.

1.6.2 βHMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren im Rahmen der Prostatakarzinomtherapie

In einer 2012 durchgeführten Metaanalyse von Bansal *et al.* konnte die Hypothese bestätigt werden, dass das Risiko, an einem insignifikanten PCa zu erkranken, unter der Therapie mit Statinen 7% niedriger ist (RR: 0,93; 95% CI: 0,87-0,99; p=0,03). Das Erkrankungsrisiko für ein klinisch signifikantes PCa ist um 20% gesenkt (RR: 0,80; 95% CI: 0,70-0,90; p<0,0001) [12]. Auch bei Patienten nach einer radikalen Prostatektomie (RPE), die somit nicht primär wegen eines mCRPC therapiert wurden, konnte gezeigt werden, dass eine simultane Statintherapie die Zeit bis zum erneuten PSA-Anstieg signifikant verlängert [43]. Widersprüchlich sind diesbezüglich aber die Ergebnisse zweier Forschungsgruppen, die ihre Daten drei Jahre später publizierten. Diese fanden heraus, dass die Therapie mit einem Statin nach einer radikalen Prostatektomie (RPE) oder eine definitiven Radiotherapie eines PCa keinen Effekt bezüglich des Auftretens eines biochemischen Rezidivs, also eines PSA-Anstiegs, zeigt [93][75].

Die Einnahme von Statinen selbst scheint nicht das Risiko an einem PCa zu erkranken zu erhöhen (Relatives Risiko (RR): 0,96; 95% CI: 0,85-1,09). Eine längere Statineinnahme könnte jedoch progressivere, insbesondere metastasierende Varianten des PCa unwahrscheinlicher machen. Bei einer Statintherapie von unter 5 Jahren vor Diagnose eines PCa liegt das RR, an einem progressiven PCa zu erkranken, bei 0,60 (95% CI: 0,35-1,03). Dauert die Statineinnahme bereits länger als 5 Jahre, verringert sich das relative Risiko auf 0,26 (95% CI: 0,08-0,83) [77]. Allerdings erscheint unklar, ob es sich hierbei um einen Effekt von Statinen selbst oder um einen indirekten Effekt handelt. Die betroffenen mit Statinen behandelten Patienten stehen durch ihre medikamentöse

Therapie vermutlich unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle, was die Früherkennung eines PCa durch eine körperliche Untersuchung oder die Messung des PSA wahrscheinlicher macht.

Die Forschergruppe um Murtola *et al.* (2009) konnte experimentell, somit *in vitro*, zeigen, dass normale Prostataepithelzellen bei einer Dosis von 100 nM Simvastatin in ihrem Wachstum gehemmt werden. Zellen von fortgeschrittenem PCa (LNCaP und VCaP) werden durch die Anwesenheit von Simvastatin bei gleicher Konzentration in ihrem Wachstum nicht gehemmt. Bei einer Konzentration von 10 μM weitete sich der zytotoxische Effekt auf PCa-Zellen aus [68]. 7 Jahre später zeigen Syvälä *et al.* (2016) ebenfalls *in vitro*, dass nach 7-tägiger Behandlung mit 2,5 μM Simvastatin und 1 μM Enzalutamid eine erhebliche Reduktion der Zellzahl sowohl der LNCaP- als auch der VCaP-Zelllinie im Vergleich zur jeweils singulären Behandlung mit Simvastatin und Enzalutamid in der gleichen Konzentration. 2,5 μM Simvastatin gilt gemäß den Autoren als eine hohe, jedoch klinisch erreichbare Serumkonzentration [99]. Das Erreichen einer Serumkonzentration von 2,5 μM Simvastatin ist aber allein deshalb fraglich, weil der Metabolismus von Simvastatin von einer Vielzahl genetischer Varianten des CYP-Systems und nicht zuletzt durch die Transportkapazität der Organic Anion Transporting (OATP)-Superfamilie des Patienten beeinflusst wird [26].

1.6.3 Organic Anion Transporting Polypeptides in der Zellmembran

Mit dem Präfix SLC (steht für: solute carrier) werden Gene benannt, die für spezielle Proteine aus der Superfamilie der Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) kodieren. Die Anzahl der unterschiedlichen OATP ist aufgrund einer Vielzahl von SLC-Genen sehr groß [40]. OATPs liegen innerhalb von Zellmembranen und sorgen für die Aufnahme von Substanzen aus dem Blut in eine Körperzelle. Davon sind z.B. Steroidhormone, also auch Androgene und dessen Vorstufen, Gallensalze und einige Medikamente betroffen [40]. Entscheidend ist, dass ein Transport über die Zellmembran über einen Transporter nur dann nötig ist, wenn die Substanz hydrophil ist. Hydrophobe bzw. lipophile Substanzen können frei durch die Zellmembran diffundieren. Im

Wesentlichen stehen zwei Gene aus der SLC-Familie unter dem Verdacht, die Prognose eines PCa zu beeinflussen.

Der OATP1B3, der durch das Gen SLCO1B3 kodiert wird, ist maßgeblich am Transport von hydrophilen Vorstufen von Steroidhormonen in Zellen beteiligt. Polymorphismen innerhalb des Gens SLCO1B3 und entsprechend variable Proteine innerhalb des OATP1B3 weisen eine unterschiedliches Transportverhalten für Steroidhormone auf [42]. Während eine Genvariante den Testosterontransport nachhaltig stört und die Prognose für den PCa-Patienten verbessert, verhilft eine andere Variante durch die aktive Aufnahme von Testosteron dem PCa zu weiterem Progress [42]. Im Rahmen einer Studie, die sich mit der Fragestellung beschäftigte, ob durch SLC-Transporter aus der OATP Superfamilie als Progressionsmarker für Tumorerkrankungen in Frage kommen könnten, zeigte sich, dass in 52% des tumorös veränderten Gewebes eine erhöhte Expression von SLCO1B3 zu finden war [78]. Insbesondere das Metastasengewebe von mCRPC-Patienten zeigt eine erhöhte Expression von prognoseverschlechternden Polymorphismen innerhalb des SLCO1B3, aber auch des SLCO2B1 Gens. Beide Gene kodieren für OATP, die die Aufnahme von Androgenen und deren Vorstufen in die Zelle beeinflussen [105].

Variationen innerhalb des SLCO2B1 Gens determinieren für eine variable Aufnahme von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S). Eine erhöhte Aufnahme von Androgenvorstufen in der Kombination mit der Fähigkeit der PCa-Zellen, aus diesen Androgenvorstufen wirksame Metabolite zu generieren, verkürzt die time till progression (TTP), da das Wachstum des PCa in direktem Zusammenhang mit der Aktivierung des Androgenrezeptor (AR)-Signalweges steht [106]. Die mediane TTP unter ADT ist bei Trägern eines GG Allel-Genotyps im SLOC2B1-Gen, der innerhalb der afrikanischen und kaukasischen Bevölkerung häufiger als in der japanischen und chinesischen Bevölkerung ist, um 7 Monate verringert (10,0 vs. 17,0 Monate; $p=0,004$) [35]. Polymorphismen innerhalb des SLOC2B1-Gens verringern somit die Dauer einer effektiven ADT erheblich.

In vitro konnte gezeigt werden, dass DHEA-S und Statine um den Transport in die PCa Zelle über den OATP2B1 (kodiert durch das SLCO2B1-Gen) konkurrieren [44][104]. Die daraus abgeleitete Hypothese, dass Statine auf diese Art den für die PCa-Zellen zur

Verfügung stehenden Nachschub an Androgenvorstufen, die die Zellen für weiteres Wachstum benötigen, verringern könnte, ist ein naheliegender Gedanke. Innerhalb einer Kohorte von 926 Männern, von denen 31% (283) bei der Einleitung einer ADT bereits ein Statin nahmen, konnte gezeigt werden, dass die TTP durch die Einnahme eines Statins signifikant verlängert werden konnte (27,5 Monate (95% CI: 21,1-37,7 Monate) vs. 17,4 Monate (95% CI: 14,9-21,1 Monate); $p=0,04$) [44]. Der Trend zur verlängerten TTP konnte sowohl für CRPC- als auch für mCRPC-Patienten nachgewiesen werden [44]. Unterstützt werden die Ergebnisse von Harshman *et al.* (2015) durch die Ergebnisse einer koreanischen Forschergruppe, die bei CRPC-Patienten ebenfalls eine Verlängerung der TTP innerhalb einer Patientenkohorte, die mit Statine behandelt wurden, beobachten konnten (22,7 Monate vs. 30,5 Monate; $p=0,032$) [51]. Da AA ebenfalls den Transportmechanismus über den OATP2B1 in die Zielzelle nutzt, stellte sich die Forschergruppe um Harshman wenig später die Frage, ob die Konkurrenz zwischen AA und Statinen um den gleichen Transporter die Wirksamkeit von AA herabzusetzen vermag. Das bestätigte sich in einer retrospektiven Betrachtung zweier Kohorten jedoch nicht [45]. Ein positiver Einfluss auf die primären Endpunkte PFS und OS bei simultaner Therapie mit Statinen und AA konnte aber ebenso wenig bestätigt werden (PFS: 9 vs. 10 Monate; $p=0,97$ und OS: 14 vs. 18 Monate; $p=0,77$) [21]. Wie bereits beschrieben, imponieren aber auch ohne Statintherapie variierende Genotypen allein mit einer unterschiedlichen TTP (adjustierte HR: 1,31; 95% CI: 1,0-1,72; $p=0,049$) [104].

1.7 Fragestellung dieser Studie

Matuszewicz *et al.* (2015) kommen in ihrem Review über den Effekt von Statinen auf Malignomzellen zu dem Schluss: „Cohort studies have led to the conclusion that statin use is associated with a reduced risk of cancer recurrence though not with an overall risk of cancer, suggesting that statins could be used as a salvage therapy alongside conventional therapeutic treatments. However, before any final conclusion are drawn, randomized clinical trials should be performed.“ [63]. Neben dem allgemeinen Verdacht der positiven Einflüsse durch Statine in der Malignomtherapie generell, lassen die Forschungsergebnisse von Harshman *et al.* (2015) und Syvälä *et al.* (2016) vermuten,

dass die simultane Therapie eines mCRPC-Patienten mit Enzalutamid und einem Statin mindestens einen Einfluss aufeinander haben. Zusammenfassend ist durch Harshman et al. (2015) festgestellt worden, dass Statine und DHEA-S (Androgenvorstufe) um den gleichen transmembranären Transporter aus der OATP-Familie innerhalb der PCa-Zellmembran konkurrieren. Syvälä et al. (2016) konnten in vitro einen additiven Effekt einer simultanen Statin- und Enzalutamidtherapie nachweisen. Neben den von Matusiewicz et al. (2015) geforderten randomisierten klinischen Studien, lohnt sich die retrospektive Betrachtung bereits behandelter Patienten, um abschätzen zu können, ob die durch Harshman und Syvälä beschriebenen Effekte sowohl erneut als auch ausreichend messbar sind, um eine potentielle Gefährdung von Patienten durch eine ansonsten nicht indizierte Statintherapie innerhalb prospektiver klinischer Studien zu rechtfertigen.

Da es sich im Design dieser Studie um eine retrospektive Betrachtung eines Patientenkollektivs handelt, erscheinen die Endpunkte PFS und OS geeignet, um die Hypothese des synergistischen Wirkens von Enzalutamid und Statinen zu überprüfen. Die wissenschaftliche Herangehensweise nach dem Falsifikationsprinzip führt zu der Formulierung folgender Nullhypothese:

Die Therapie eines Patienten mit mCRPC mittels Enzalutamid wird durch die gleichzeitige Einnahme eines β HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors (Statin) nicht beeinflusst.

2 Methode und Patientenkollektiv

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign der vorliegenden Studie entspricht einer monozentrisch, retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. Die Stärken und Schwächen dieser Form des Studiendesigns werden in Kapitel 4.2 Methodenkritik besprochen.

2.2 Datenerhebung und Patientenkollektiv

Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 116 Patienten mit mCRPC erfasst, die sich in der Zeit von Juli 2010 bis Oktober 2017 in der Behandlung der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Münster befanden und Enzalutamid erhielten.

Sämtliche Patienten haben sich mit der Verarbeitung ihrer Daten zu Studienzwecken einverstanden erklärt. Die Kriterien der 1964 erstmals durch den Weltärztebund verabschiedeten Deklaration von Helsinki (Ethische Grundsätze zur medizinischen Forschung am Menschen) sind für die Durchführung dieser Studie beachtet worden.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv überwiegend anhand der klinikeigenen Patientenverwaltungssoftware, sowie im Rahmen einer Datenrecherche bei niedergelassenen Hausärzten, Urologen und anderen Kliniken.

Von insgesamt 2 Patienten konnten keine auswertbaren Datensätze generiert werden, da wesentliche und für die statistische Auswertung notwendige Parameter retrospektiv nicht zu erheben waren (Loss to follow-up). Dabei handelte es sich in beiden Fällen um die Frage nach der Einnahme eines Statins. Somit lagen zur finalen Auswertung insgesamt 114 auswertbare Datensätze vor.

Bei der Erhebung der Daten wurde hinsichtlich der Therapie mit einem Statin keine weitere Unterscheidung getroffen. Das genaue Präparat, die Dosierung und mögliche vorübergehende Vorbehandlungen mit Statinen sind nicht berücksichtigt worden. Lediglich die Tatsache der zeitgleichen Therapie mit Statinen und Enzalutamid oder nicht wurde erhoben.

In der uroonkologischen Verlaufsbeurteilung spielen - wie schon bei der Diagnosestellung - insbesondere der klinische Befund, der radiographische Status und der PSA-Wert eine entscheidende Rolle. Diese Parameter sind ebenfalls in dieser Studie erhoben worden. Ob das mCRPC unter der Therapie mit Enzalutamid als regredient, stabil oder progredient zu beurteilen ist, ist zur Berechnung des PFS in dieser Studie ausschließlich vom Verlauf des PSA-Wertes abhängig gemacht worden. Trotz eines biochemisch messbaren Progresses wurde bei einigen Patienten die Behandlung mittels Enzalutamid fortgeführt, da die klinischen und radiographischen Befunde dies zuließen und der Patient von der Therapiefortführung profitierte. Dieses Vorgehen ist der klinischen Realität geschuldet, in der eine individuelle Therapieentscheidung eben nicht nur von biochemischen Parametern, sondern auch z.B. von vorausgegangen Therapien, verbleibenden Therapieoptionen, Nebenwirkungsprofilen und der Patienten-Compliance abhängig gemacht werden sollte. Die für die Studie wichtige Fragestellung nach dem Progress unter Enzalutamid wurde nicht anhand des radiographischen Status und des klinischen Befunds des Patienten erhoben, da in einem retrospektiven Studiendesign in Kombination mit schlecht quantifizierbaren Parametern die Gefahr eines Bias groß und damit die Reliabilität der Studie gefährdet schien.

Vorausgegangene Therapien und Folgetherapien können einen erheblichen Effekt auf das PFS und OS eines Patienten haben. Daher wurden Therapien mit Docetaxel, Abiraterone, Cabazitaxel, CureVac, Tasquinimod, Cabozantinib und Radium-223 (Alphastrahler) ebenfalls erfasst und statistisch berücksichtigt. Neben den Therapien, die ein Patient vor der Umstellung auf Enzalutamid erhielt, sind im Datensatz sowohl die Folgetherapien der Patienten bis Ende September 2017, als auch der Performance Status gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [73] zu Therapiebeginn erfasst worden. Der ECOG-Score bildet in einem Summenscore zwischen 0 und 5 ab, inwieweit

ein Patient oder eine Patientin in der Lage ist, seinen / ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen und sich um sich selbst zu kümmern. Bei einem ECOG-Score von 0 ist ein Patient trotz seiner Erkrankung nicht eingeschränkt und kann sämtlichen Aktivitäten des täglichen Lebens ohne Unterstützung nachgehen. Ein höherer Summenscore bedeutet ein höheres Maß an Einschränkung. Ein ECOG-Status von 5 ist mit dem Tod des Patienten gleichzusetzen, so dass im klinischen Setting i.d.R. eine Einteilung bis Grad 4 erfolgt. Tabelle 03 zeigt die zur Gradeinteilung zugrunde liegenden Kriterien.

ECOG Performance Status

Developed by the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert L. Comis, MD, Group Chair.*

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead
<p>The scale was developed by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), now part of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group, and published in 1982. It circulates in the public domain and is therefore available for public use. It is displayed below both for future reference and to spur further standardization among researchers who design and evaluate cancer clinical research.</p>	

*Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655

Tabelle 03: ECOG Performance Status

Da ein erhöhter ECOG-Score vor Therapiebeginn ein Hinweis auf das OS beeinflussende Komorbiditäten sein kann, erschien die Erhebung vor Therapiebeginn als sinnvoll.

Weitere erfasste Daten waren das Patientenalter bei Therapiebeginn, eine etwaige supportive antiresorptive Therapie mittels Denosumab oder Zoledronsäure, der biochemische Verlauf der alkalischen Phosphatase (ALP) als Monitoringparameter für

Knochenmetastasen und die als eher unspezifisch geltende und, insbesondere bei Zellzerfall, erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH).

2.3 Statistische Verfahren

Zur Auswertung sämtlicher Daten und zur Erstellung der Grafiken ab Kapitel 3 wurde die Software SPSS® Statistics Version 25 der Firma IBM® (Armonk, New York, USA) für macOS (Apple® Macintosh, Cupertino, Kalifornien, USA) verwendet.

Mit der Angabe von Medianen und der interquartile range (IQR) lassen sich in der deskriptiven Statistik kontinuierliche Variablen darstellen. Kontinuierliche Variablen zeichnen sich dadurch aus, dass sie unendlich viele Abstufungen einnehmen können. In dieser Studie gilt dies besonders für die erhobenen Laborparameter PSA, LDH und ALP sowie für das Patientenalter. Die Übernahme dieser Laborparameter in die Datenbank erfolgte anhand der vom Labor gemeldeten Daten in der Regel mit nicht mehr als zwei Nachkommastellen. Als IQR bezeichnet man den Bereich, in dem 50% der Werte einer Stichprobe liegen - es handelt sich dabei also um ein Streuungsmaß. Kategoriale Variablen können im Gegensatz zu den kontinuierlichen Variablen nicht jeden Zwischenwert annehmen, sondern sind – wie der Namen sagt – in Kategorien geordnet. Das beste Beispiel dafür sind bei der Erhebung der vorliegenden Studie die Angaben zum Metastasenstatus und dem ECOG-Score. In diesem Falle werden die Maßzahlen als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Um die Signifikanz der Erhobenen Parameter zu errechnen, wurden verschiedene Testverfahren eingesetzt. Da sich die zwei ansonsten strukturgleichen Gruppen nur im Einnahmeverhalten eines Statins unterschieden, kam der Mann-Whitney U-Test zur Berechnung der nicht normalverteilten, kontinuierlichen Variablen zur Anwendung. Die Berechnungen der Signifikanz im Bereich der kategorialen Variablen erfolgte mit Hilfe des exakten Fisher Tests und dem χ^2 -Test. Um die in Kapitel 1.7 formulierte Nullhypothese überprüfen zu können, wurde vor Beginn der Studie, wie in medizinischen Studien üblich, zur Beurteilung der Signifikanz der Ergebnisse ein p-Wert von $p \leq 0,05$ angenommen. Grundsätzlich besteht bei statistischen Berechnungen immer die Gefahr, die zu Beginn formulierte Nullhypothese fälschlicherweise anzunehmen – hier spricht man von einem Fehler 1. Art – oder

fälschlicherweise abzulehnen – hier spricht man von einem Fehler 2. Art. Da es sich bei retrospektiven Studien um Studien mit einer niedrigen Evidenz handelt, ist eine Diskussion der speziell für diese Studie bestehenden Einflussfaktoren auf das potentielle Begehen eines Fehlers 1. oder 2. Art in Kapitel 4.2 (Methodenkritik) unerlässlich.

Die Berechnung der Überlebensdaten erfolgte gemäß dem statistischen Goldstandard für diese Fragestellung anhand des Log-Rank Testes. Üblich ist ebenso die Darstellung in Form von Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, die sich für das PFS in Kapitel 3.4 und für das OS in Kapitel 3.5 finden.

Da die Statineinnahme als relevanter Unterschied der beiden ansonsten strukturgleichen Gruppen angenommen wurde, muss man davon ausgehen, dass sich die Statineinnahme quantitativ auf die Behandlung der Patienten ausgewirkt haben könnte. Zur Berechnung der Signifikanz bezüglich des PFS und des OS wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Das ist bei zensierten Zielgrößen wie dem PFS und dem OS statistisch erforderlich. Üblicherweise wird bei signifikantem Einfluss von Variaten auf das Überleben in der univariaten Analyse eine multivariate Analyse durchgeführt, um auszuschließen, dass weitere Variaten den Vorteil, der sich in der univariaten Analyse ergibt, wieder aufheben. Da sich bei der univariaten Analyse allerdings kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Outcome ergab, konnte auf die multivariate Adjustierung verzichtet werden.

Im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse, wobei es sich bei der Betrachtung des PFS und des OS zweifelsohne handelt, kann eine HR angegeben werden. Die HR ist eine Möglichkeit, zwei ermittelte hazard rates zueinander in Bezug zu setzen und somit einen Quotienten zu bilden, der das Risiko des Auftretens eines definierten Ereignisses abbildet. Die HRs sind jeweils mit 95% Konfidenzintervallen angegeben.

2.4 Definitionen

Zur Beurteilung des Therapieansprechens für die Berechnung des PFS galt in dieser Studie im Wesentlichen der Verlauf des PSA-Wertes als Maßstab. Die Bewertung des PSA-Ansprechens erfolgte anhand der prostate cancer working group 3 (PCWG3)-Kriterien [88]. Es erfolgte die Kategorisierung in die Gruppen complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD) und progressive disease (PD). Die CR ist definiert als ein therapiebedingter Abfall des PSA-Wertes unter die Nachweisgrenze. Die Kategorisierung als PR ist bei einem PSA-Abfall auf unter 50% des Ausgangswertes bei Therapiebeginn mit Enzalutamid indiziert. Als SD werden Verlaufsformen bezeichnet, deren PSA-Wert zwischen -50% und +25% des PSA-Ausgangswertes liegen. Als PD gelten alle bestätigten PSA-Wert-Abweichungen darüber. In Tabelle 04 sind die entsprechenden Kriterien übersichtlich zusammengefasst.

PSA PCWG3*	
	%PSA des Ausgangswertes bei Therapiebeginn mit Enzalutamid
CR	Unter der biochemischen Nachweisgrenze
PR	Weniger als 50%
SD	Zwischen -50% und +25%
PD	Über +25%
Abkürzungen: CR: complete remission; PCWG 3: prostate cancer working group 3; PD: progressive disease; PR: partial remission PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: stable disease	

Tabelle 04: PSA-Verlauf gemäß prostate cancer working group 3 [88]

Die Progression der Erkrankungen kann sich allerdings, abgesehen von einem neuerlichen PSA-Anstieg, auch durch andere Ereignisse bemerkbar machen. Dazu zählt ein radiographischer Progress ebenso wie eine klinische Beurteilung und ggf. sogar der Tod des Patienten.

3 Ergebnisse

Vorbemerkung: Die erhobenen Daten sind für eine Publikation aufbereitet worden. Daher sind Teile der dargestellten Ergebnisse in englischer Sprache verfasst und entsprechend formatiert.

3.1 Kohorteneinteilung

Wie bereits in Kapitel 2 erörtert, lagen für die Auswertung Anfang Oktober 2017 insgesamt 114 auswertbare Datensätze vor. Von den 114 Patienten nahmen im Beobachtungszeitraum 89 kein Statin ein. 25 Patienten wurden simultan mit einem Statin behandelt. Bei der Erhebung der Daten wurde im Nachhinein überprüft, ob sich die Patienten simultan zur Therapie mit Enzalutamid unter einer Therapie mit Statinen befanden. Dieses Kriterium war ausschlaggebend, die Gesamtkohorte in zwei Gruppen einzuteilen. Hier fungierte die Gruppe der Patienten, die nicht mit einem Statin behandelt wurden, sozusagen als Kontrollgruppe. Der letzte follow-up Zeitpunkt war der 30. September 2017. Die demographischen und medizinischen Unterschiede zwischen den Kohorten werden in den folgenden Kapiteln dargestellt.

3.2 Demographische Daten des Patientenkollektivs

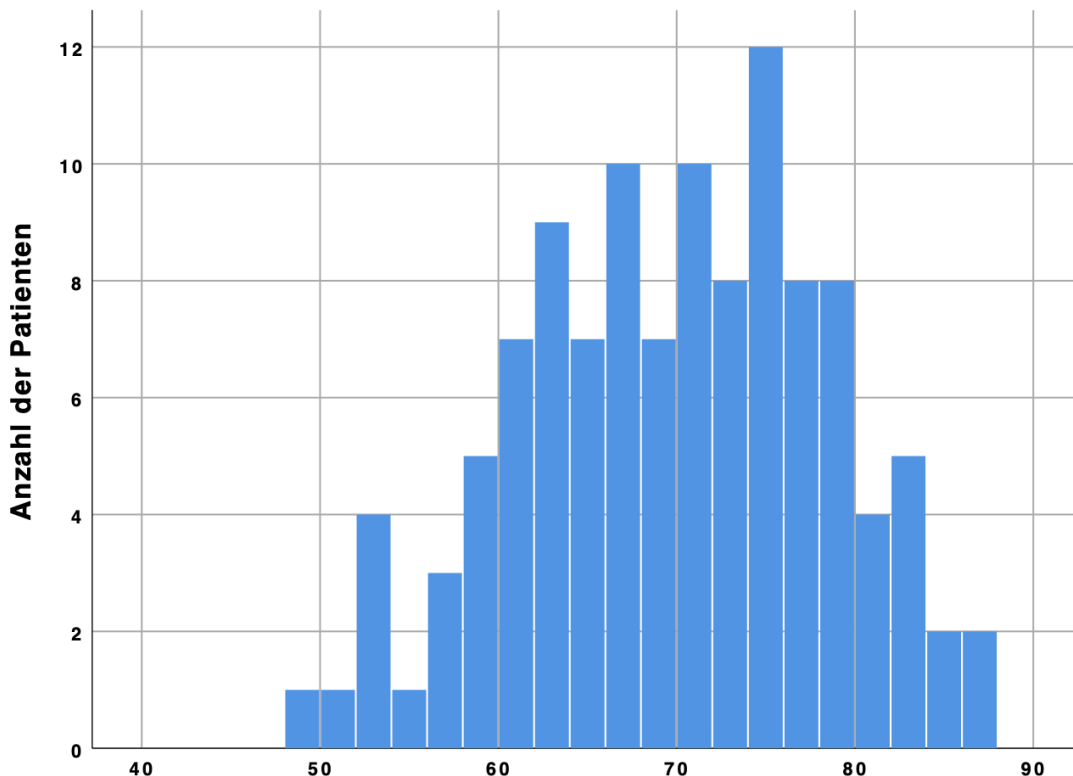
3.2.1 Alter

Wie der Tabelle 05 zu entnehmen ist, lag das mediane Patientenalter in der Gruppe der Patienten ohne Statintherapie bei 70 Jahren (IQR 62,5-75,0). Die Patienten, die simultan mit einem Statin behandelt wurden, wiesen ein medianes Alter von 69 Jahren auf (IQR 61,5-76,5). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,92$). Somit sind die Kohorten bezüglich des Alters nicht zufällig strukturungleich.

Variable	all	no statins	statins	p
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
Median age [years] (IQR)	70.0 (62.0-76.0)	70.0 (62.5-75.0)	69.0 (61.5-76.5)	0.92
Abbreviations: IQR: Interquartile range				

Tabelle 05: Medianes Alter der Patienten bei Therapiebeginn in beiden Gruppen

In Abbildung 06 ist die Altersverteilung aller eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Statintherapie dargestellt. Bei einem Großteil, nämlich bei insgesamt 86 der insgesamt 114 Patienten (das entspricht 75,4%), wurde zwischen dem 61 und 80 Lebensjahr eine Therapie mit Enzalutamid begonnen. Wie bereits in Kapitel 1.5.1 erwähnt, liegt das mittlere Erkrankungsalter des PCa bei knapp über 70 Jahren, wobei bei dieser Angabe keine Rücksicht auf die Aggressivität des Tumors genommen wurde. Die Altersverteilung in der Gesamtkohorte erscheint im Abgleich zu den epidemiologischen Daten plausibel zu sein.



Alter der Patienten bei Therapiebeginn mit Enzalutamid

Medianes Patientenalter bei Therapiebeginn = 70,00 Jahre, N = 114, Standardabweichung = 8,549

Abbildung 06: Alter aller Patienten bei Therapiebeginn mit Enzalutamid

3.2.2 Verstorbene Patienten

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von Juli 2010 bis Oktober 2017 verstarben 83 von 114 Patienten. Das entspricht einem Anteil von 72,8%. Innerhalb der Statin-Kohorte verstarben 76,0% der Patienten, innerhalb der Kontrollgruppe ohne Statintherapie verstarben 71,9% der Patienten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,69$).

Variable	all	no statins	statins	p
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
Patients died [n] (%)	83 (72.8)	64 (71.9)	19 (76.0)	0.69
Overall survival [months] (95%CI)	17.0 (13.4-20.6)	15.0 (11.5-18.6)	19.0 (15.7-22.3)	0.41

Tabelle 06: Verstorbene Patienten im Beobachtungszeitraum

3.3 Medizinische Daten des Patientenkollektivs

3.3.1 ECOG-Performance Status

Insgesamt 100 der 114 Patienten begannen die Enzalutamid-Therapie mit einem ECOG-Performance Status von 0 oder 1. Das entspricht 87,7% der Patienten. Innerhalb der Statin-Gruppe lag der Anteil bei 92,0% wohingegen innerhalb der Kontrollgruppe 86,5% der Patienten die Therapie unter den genannten Voraussetzungen begannen. Einen höhergradigen (>1) ECOG-Status hatten insgesamt nur 14 Patienten. 12 davon in der Kontrollgruppe. Insgesamt sind beide Gruppen hinsichtlich ihres ECOG-Status vergleichbar. Der gemessene Unterschied war nicht signifikant ($p=0,53$).

Variable	all	no statins	statins	p
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
ECOG (all) [n] (%)				
0	58 (50.9)	42 (47.2)	16 (64.0)	0.53
1	42 (36.8)	35 (39.3)	7 (28.0)	
2	13 (11.4)	11 (12.4)	2 (8.0)	
3	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	
Abbreviations: ECOG: Eastern collaborative oncology group performance status				

Tabelle 07: ECOG-Performance Status des Patientenkollektivs

3.3.2 Metastasen

Da die Entität der Metastasen die Prognose und den Verlauf des mCRPC erheblich beeinflussen können, wurden beide Gruppen auch in dieser Frage auf Strukturgleichheit überprüft. Der Anteil der Knochenmetastasen lag insgesamt bei 88,6% und unterschied sich mit 88,8% in der Kontrollgruppe nicht signifikant von der Statingruppe mit 88,0% ($p=0,92$). Mit einer Häufigkeit von 56,0% hatten die Patienten in der Statingruppe insgesamt ca. 10% seltener lymphonodale Metastasen, allerdings war auch dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,36$). Auch die Häufigkeit von visceralen Metastasen waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,72$).

Variable	all	no statins	statins	p
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
Lnn. Metastases [n] (%)	73 (64.0)	59 (66.3)	14 (56.0)	0.36
Visceral Metastases [n] (%)	20 (17.5)	15 (16.9)	5 (20.0)	0.72
Bone Metastases [n] (%)	101 (88.6)	79 (88.8)	22 (88.0)	0.92
Abbreviations: Lnn: Lymphonodal				

Tabelle 08: Art der Metastasen innerhalb des Patientenkollektivs

3.3.3 Histologie

Die Bedeutung der histologischen Klassifikation des PCa durch den Gleason-Score sowohl für die Therapie als auch das Outcome des Patienten, ist in Kapitel 1.5.3 umfassend beschrieben worden. Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 wurden in der Auswertung speziell berücksichtigt, um die Gruppen auf histologische Strukturgleichheit zu überprüfen. Insgesamt konnten von 23 Patienten (20,2%) (18/4; 20,2%/16,0%) der Gleason-Score retrospektiv nicht ermittelt werden. Abzüglich dieser Patienten lag somit der Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 in der Statingruppe bei 57,2% und in der Kontrollgruppe bei 71,8%. Gerechnet auf die Gesamtkohorte war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,27$).

Variable	all	no statins	statins	p
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
GS ≥ 8 [n] (%) values of 23 patients missing	63 (55.3)	51 (80.1)	12 (13.2)	0.27
Abbreviations: GS: Gleason score				

Tabelle 09: Histologische Voraussetzungen beider Patientengruppen / Gleason-Score

3.3.4 Vor- oder Nachbehandlung mit Chemotherapie

Angesichts individueller Therapieentscheidungen bestehen die untersuchten Kohorten aus Patienten, die theoretisch vor oder nach (also noch im Zeitraum des Follow-ups) der Therapie mit Enzalutamid eine Chemotherapie bekamen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,27$).

Variable	all	no statins	statins	p
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
Pre CTX [n] (%)	57 (50.0)	42 (47.2)	15 (60.0)	0.27
Post CTX [n] (%)	57 (50.0)	47 (52.8)	10 (40.0)	
Abbreviations: CTX: Chemotherapy				

Tabelle 10: chemotherapeutische Behandlung des Patientenkollektivs

3.3.5 Antiresorptive Therapie

Antiresorptive Therapien kommen bei einem mCRPC häufig als begleitende Therapie zum Einsatz, um mögliche krankheitsassoziierte SRE zu verhindern bzw. die Wahrscheinlichkeit deren Auftretens zu minimieren. Die möglichen therapeutischen Optionen sind umfassend in Kapitel 1.5.4 beschrieben. Mit 68% in der Statingruppe und 62,5% in der Kontrollgruppe sind die Gruppen hinsichtlich der Frage, ob die Patienten eine antiresorptive Therapie in Anspruch genommen haben, als strukturgleich zu bewerten, da der Unterschied nicht signifikant ist ($p=0,61$). Auch bezüglich der Art der antiresorptiven Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,76$ für Zoledronsäure und $p=0,70$ für Denosumab).

Variable	all	no statins	statins	p
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
Antiresorptive therapy [n] (%)	73 (64.0)	57 (64.1)	16 (64.0)	0.61
Zoledronic acid [n] (%)	34 (29.8)	25 (28.1)	9 (36.0)	0.76
Denosumab [n] (%)	39 (34.2)	32 (36.0)	7 (28.0)	0.70

Tabelle 11: Antiresorptive Therapie

3.3.6 Verlauf des PSA-Wertes

In Kapitel 1.5.2 ist die Bedeutung des PSA-Wertes als Verlaufs- und Nachsorgeparameter beim PCa beschrieben. Da der PSA-Wert i.d.R. mit der Krankheitsaktivität eines PCa korreliert, lohnt sich der Blick auf die jeweilige Höhe des PSA in den einzelnen Gruppen und den entsprechenden Abfall unter der Therapie mit Enzalutamid. Der mediane PSA-Wert zu Beginn der Therapie lag zusammengenommen bei 124 ng/ml. (IQR 32-360). In der Statingruppe lag dieser Wert bei 121 ng/ml (IQR 22-353) und in der Kontrollgruppe bei 143 ng/ml (IQR 33-400). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,66$). Auch die PSA-Reduktion um $\geq 50\%$, die in der Statingruppe bei 44% und in der Kontrollgruppe bei 42,7% der Patienten erreicht werden konnte, ist im Vergleich der beiden Gruppen nicht als signifikant zu bezeichnen ($p=0,91$). Auch wenn der Unterschied zwischen beiden Gruppen beim Erreichen einer PSA-Reduktion um $\geq 90\%$ größer ist (20% in der

Statingruppe, 14,6% in der Kontrollgruppe), handelt es sich dabei um kein signifikantes Ergebnis ($p=0,51$).

Variable	all	no statins	statins	p
Median PSA Baseline [ng/ml] (IQR)	124 (32-360)	143 (33-400)	121 (22-353)	0.66
PSA reduction \geq 50% [n] (%)	49 (43.0)	38 (42.7)	11 (44.0)	0.91
PSA reduction \geq 90% [n] (%)	18 (15.8)	13 (14.6)	5 (20.0)	0.51
Abbreviations: IQR: Interquartile range; PSA: Prostate specific antigen				

Tabelle 12: Einfluss auf den PSA-Verlauf

3.3.7 Verlauf von Laktatdehydrogenase und Alkalische Phosphatase

Die Erhebung der LDH und der ALP dienten als weiterer Indikator für die Krankheitsaktivität. Während die LDH ein unspezifischer Marker ist, der sich bei Zellzerfall erhöht, ist die ALP spezifischer für die Knochenstoffwechselaktivität, die zweifelsohne bei Knochenmetastasen erhöht ist. Aber auch in diesen Parametern unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Für die LDH lag der gemessene p-Wert bei 0,46 und für die ALP bei 0,79.

Variable	all	no statins	statins	p
Median LDH Baseline [U/l] (IQR)	147 (92-301)	259 (214-366)	269 (197-300)	0.46
Median ALP Baseline [U/l] (IQR)	261 (213-327)	147 (97-253)	114 (82-354)	0.79
LDH BL >UNL [n] (%) missing 10	66 (57.9)	51 (63.7)	15 (62.5)	0.91
Abbreviations: IQR: Interquartile range; LDH: Lactate dehydrogenase; ALP: Alkaline Phosphatase; BL: Baseline; UNL: Upper normal limit				

Tabelle 13: Einfluss auf den Verlauf von LDH und ALP

3.3.8 Ansprechen des Tumors auf die Therapie

Die Definition für das beste Ansprechen auf die Therapie durch Enzalutamid ist bereits in Kapitel 2.4 erläutert und orientiert sich an den Parametern der prostate cancer working group 3 [88]. In Abbildung 07 ist das beste Ansprechen auf die Therapie in der Gesamtkohorte dargestellt. Immerhin zeigten 41,2% eine partielle Remission auf die Therapie, 1,8% sogar eine komplette Remission. Unter laufender Therapie kam es bei 22,8% der Patienten zu einem Progress als bestes Ansprechen auf die Therapie mit Enzalutamid.

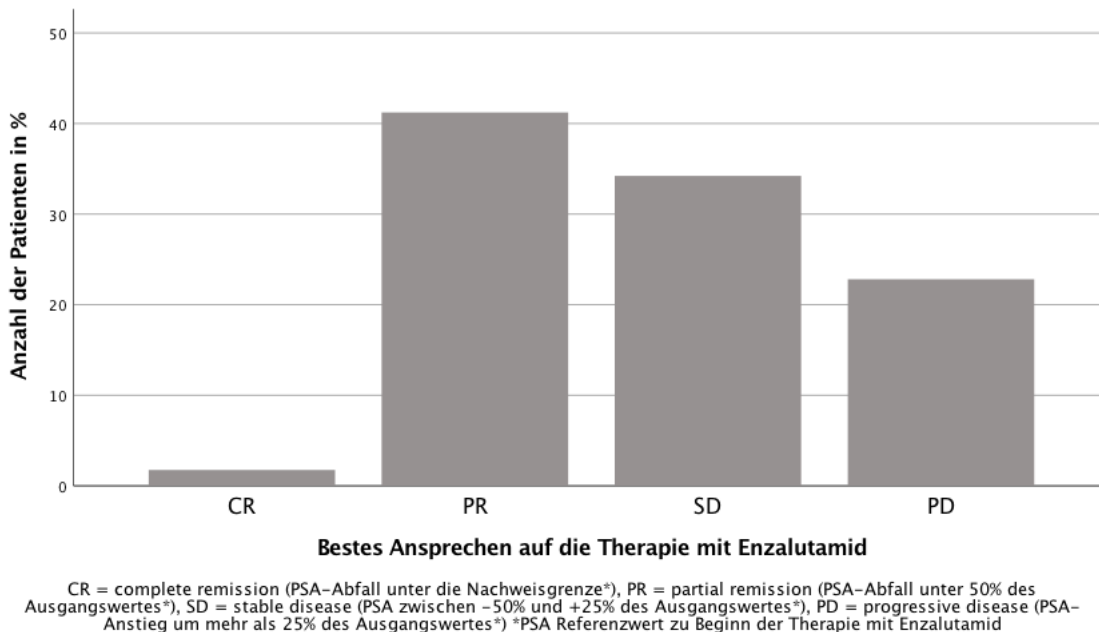


Abbildung 07: Bestes Ansprechen auf die Therapie der Gesamtkohorte

Im Vergleich beider Gruppen ist kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,86$). Beide Patienten, die eine komplette Remission zeigten, befanden sich in der Kontrollgruppe ohne Statintherapie. 40,4% der Patienten in der Kontrollgruppe und 44,0% in der Statingruppe zeigten eine partielle Remission. Eine stabile Erkrankung lag in der Kontrollgruppe bei 33,7% und in der Statingruppe bei 36,0% vor. Progredient waren 23,6% der Patienten in der Kontrollgruppe und 20% in der Statingruppe.

Variable	all	no statins	statins	p
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
Best clinical outcome [n] (%)				
CR	2 (1.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	0.86
PR	47 (41.2)	36 (40.4)	11 (44.0)	
SD	39 (34.2)	30 (33.7)	9 (36.0)	
PD	26 (22.8)	21 (23.6)	5 (20.0)	
Abbreviations: CR: Complete remission; PR: Partial remission; SD Stable disease; PD: Progressive disease				

Tabelle 14: Bestes Ansprechen der Therapie

3.4 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird anhand der Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 08 dargestellt. Sie zeigt für die Patienten, die ein Statin einnahmen, ein medianes PFS von 6,0 Monaten (95% CI: 2,8-9,2) und für die Kontrollgruppe ohne Statineinnahme ein medianes PFS von 5,0 Monaten (95% CI: 4,0-6,0). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,43$).

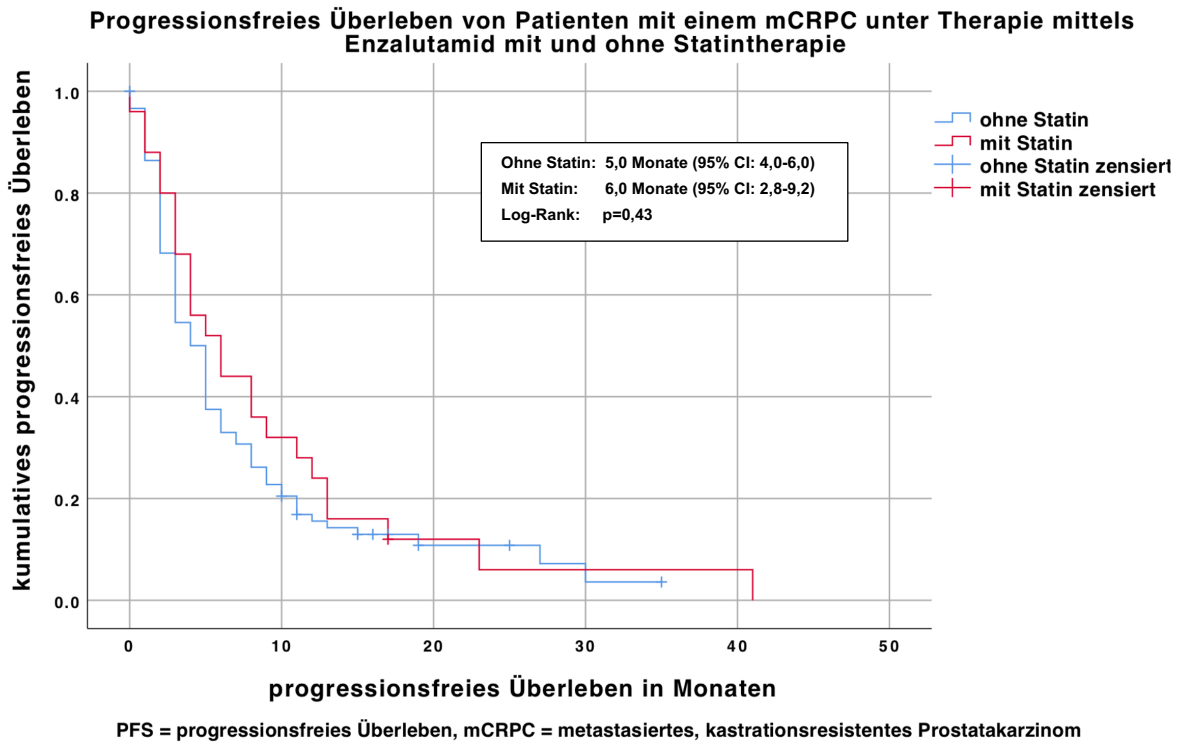


Abbildung 08: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (PFS)

3.5 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (OS) wird anhand der Kaplan-Meier Kurve in [Abbildung 09](#) dargestellt. Sie zeigt für die Patienten, die ein Statin einnahmen, ein medianes OS von 15,0 Monaten (95% CI: 0,0-30,6) und für die Kontrollgruppe ohne Statineinnahme ein medianes OS von 24,0 Monaten (95% CI: 22,0-26,0). Dieser Unterschied ist ebenfalls nicht signifikant ($p=0,73$).

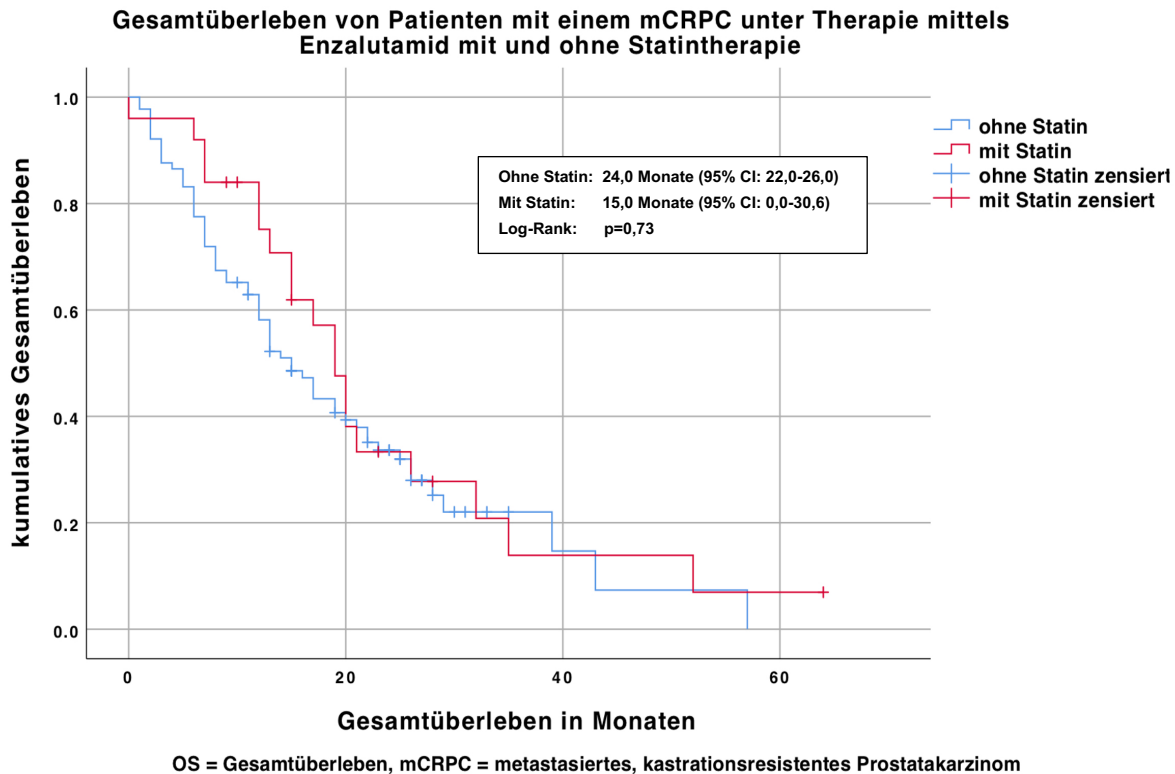


Abbildung 09: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS)

3.6 Cox-Regressionsanalyse für progressionsfreies Überleben und das Gesamtüberleben

Bei der Modellierung von Lebenszeiten wird in der Statistik das Cox-Regressions-Modell verwendet. Hierbei geht es darum herauszufinden, wie unabhängige Variablen die Dauer bis zum Auftreten eines Ereignisses beeinflussen. Für diese Arbeit sind im Rahmen der Datenerhebung mehrere mögliche unabhängige Variablen berücksichtigt worden, wobei für die Überprüfung der in Kapitel 1.7 formulierten Null-Hypothese insbesondere die unabhängige Variable der simultanen Statintherapie von Bedeutung war. In dieser univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,61$). Die HR lag für das PFS bei 0,89 (95% CI: 0,56-1,42) und für das OS bei 0,88 (95% CI: 0,52-1,50). Angesichts des nicht signifikanten Ergebnisses konnte auf die weitere multivariate Adjustierung verzichtet werden.

Progression-free Survival			Overall Survival		
Variable	HR (95% CI)	p	Variable	HR (95% CI)	p
Use of statins		0.61	Use of statins		0.65
No	1 (reference)		No	1 (reference)	
Yes	0.89 (0.56-1.42)		Yes	0.88 (0.52-1.50)	
Abbreviations: HR: Hazard ratio; 95% CI: 95% Confidence interval					

Tabelle 15: univariate Cox-Regressionsanalyse für OS und PFS

3.7 Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 16 zusammenfassend dargestellt:

Variable	all	no statins	statins	p
Baseline characteristics				
Patients [n], (%)	114 (100)	89 (78.1)	25 (21.9)	-
Median age [years] (IQR)	70.0 (62.0-76.0)	70.0 (62.5-75.0)	69.0 (61.5-76.5)	0.92
Lnn. Metastases [n] (%)	73 (64.0)	59 (66.3)	14 (56.0)	0.36
Visceral Metastases [n] (%)	20 (17.5)	15 (16.9)	5 (20.0)	0.72
Bone Metastases [n] (%)	101 (88.6)	79 (88.8)	22 (88.0)	0.92
Pre CTX [n] (%)	57 (50.0)	42 (47.2)	15 (60.0)	0.27
Post CTX [n] (%)	57 (50.0)	47 (52.8)	10 (40.0)	
Antiresorptive therapy [n] (%)	72 (63.2)	55 (62.5)	17 (68.0)	0.61
Zoledronic acid [n] (%)	34 (29.8)	25 (28.1)	9 (36.0)	0.76
Denosumab [n] (%)	39 (34.2)	32 (36.0)	7 (28.0)	0.70
ECOG (all) [n] (%)				
0	58 (50.9)	42 (47.2)	16 (64.0)	

1	42 (36.8)	35 (39.3)	7 (28.0)	0.53
2	13 (11.4)	11 (12.4)	2 (8.0)	
3	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	
GS ≥ 8 [n] (%) values of 23 patients missing	63 (55.3)	51 (80.1)	12 (13.2)	0.27
Median PSA Baseline [ng/ml] (IQR)	124 (32-360)	143 (33-400)	121 (22-353)	0.66
Median LDH Baseline [U/l] (IQR)	147 (92-301)	259 (214-366)	269 (197-300)	0.46
Median ALP Baseline [U/l] (IQR)	261 (213-327)	147 (97-253)	114 (82-354)	0.79
LDH BL >UNL [n] (%) missing 10	66 (57.9)	51 (63.7)	15 (62.5)	0.91
Basic outcome data				
Median Follow-up [months] (95%CI)	24.0 (21.7-26.3)	24.0 (22.0-26.0)	15 (NE-30.6)	0.73
Median duration Enzalutamide therapy [months] (IQR)	7.0 (3.0-13.3)	7.0 (3.0-12.0)	9.0 (3-15-0)	0.34
Patients died [n] (%)	83 (72.8)	64 (71.9)	19 (76.0)	0.69
Overall survival [months] (95%CI)	17.0 (13.4-20.6)	15.0 (11.5-18.6)	19.0 (15.7-22.3)	0.41
Best clinical outcome [n] (%)				
CR	2 (1.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	0.86
PR	47 (41.2)	36 (40.4)	11 (44.0)	
SD	39 (34.2)	30 (33.7)	9 (36.0)	
PD	26 (22.8)	21 (23.6)	5 (20.0)	
PSA reduction ≥ 50% [n] (%)	49 (43.0)	38 (42.7)	11 (44.0)	0.91
PSA reduction ≥ 90% [n] (%)	18 (15.8)	13 (14.6)	5 (20.0)	0.51
Abbreviations: IQR: Interquartile range; Enza: Enzalutamide; Lnn: Lymphonodal; CTX: Chemotherapy; CR: Complete remission; PR: Partial remission; SD Stable disease; PD: Progressive disease; ECOG: Eastern collaborative oncology group performance status; GS: Gleason score; PSA: Prostate specific antigen; LDH: Lactate dehydrogenase; ALP: Alkaline Phosphatase; BL: Baseline; UNL: Upper normal limit; 95%CI: 95% Confidence interval; NE: not estimable				

Tabelle 16: Zusammenfassung aller in dieser Studie erhobenen Ergebnisse

4 Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse in die wissenschaftliche Diskussion

Die Uneinigkeit der Wissenschaft hinsichtlich der möglichen zusätzlichen Wirkungen von Statinen und deren Bedeutung im Rahmen einer Tumorthherapie ist in Kapitel 1.6 umfassend beschrieben worden. Widersprüchliche Ergebnisse mahnen i.d.R. zur Zurückhaltung, einem Patienten ohne kardiovaskuläre Indikation ein Statin zu verordnen. In den USA ist die Gabe von Statinen zur Primärprävention von kardiovaskulären Ergebnissen deutlich verbreiteter als in Europa. Jeder vierte US-Amerikaner über 40 Jahre nahm in den Jahren 2011-2012 ein Statin ein [39].

In Kapitel 1.7 ist erörtert worden, welche Studien zur Fragestellung dieser Arbeit führten. Insbesondere sind das die Ergebnisse der ForscherInnengruppe um Syvälä *et al.* (2016), die *in vitro* einen additiven Effekt in Form einer Wachstumshemmung auf PCa-Zellen durch Enzalutamid und Statine nachweisen konnten [99] und die Ergebnisse der ForscherInnengruppe Harshman *et al.* (2015), die eine Hemmung des Transportes von Androgenvorstufen über die Zellmembran (mittels SLCO2B1) ebenfalls *in vitro* nachweisen konnten [44].

Die Ergebnisse aus Kapitel 3 zeigen allerdings keinerlei zusätzlichen Effekt einer Statintherapie bei mit Enzalutamid behandelten Patienten mit mCRPC in der real-life Anwendung.

Der Grund, warum die Ergebnisse von Syvälä *et al.* (2016) möglicherweise nicht auf eine *in vivo* Situation, also bei der Anwendung am Menschen, übertragbar sind, könnte an den pharmakologischen Eigenschaften der Statine liegen. Die pleiotropen Effekte von Statinen zeigen sich während *in vitro* Versuchen erst bei Konzentrationen von 1-50 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Die Serumkonzentrationen (*in vivo*) erreichen im Durchschnitt allerdings nur eine Höhe von 1-15 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Zu beachten ist zudem, dass Statine zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden transportiert werden und in ihrer Bindung an Plasmaproteine therapeutisch nicht zu berücksichtigen sind, so dass lediglich 0.01-0.5 nmol L^{-1}

pharmakologisch aktiv werden können [19]. Pleiotrope Effekte können auch durch den nur wenige Minuten anhaltenden Plasmapeak von Statinen, der um bis zu 6-fach höher liegt als die Durchschnittskonzentration, nicht ausreichend erklärt werden [19]. Ergänzend dazu sei zu erwähnen, dass die am häufigsten verordneten Statine wie z.B. Simvastatin [92] über die CYP3A4 metabolisiert werden [2]. Enzalutamid gilt hingegen als starker Verstärker der CYP3A4 [37]. Das dürfte den denkbaren Effekt ohnehin weiter reduzieren und könnte sogar ein Risiko für Patienten mit einschlägigem kardiovaskulärem Risikoprofil sein, da durch die genannte Enzyminduktion eine potenziell erschwerte Steuerung der Pharmakotherapie mit Statinen resultiert.

Die *in vitro* beobachteten Ergebnisse von Harshman *et al.* (2015) spielen vielleicht deshalb im Progress des mCRPC-Patienten nur eine untergeordnete oder sogar keine Rolle, da - wie in Kapitel 1.5.5 und 1.5.6 ausführlich beschrieben - eine Vielzahl von Mechanismen zu einer endogenen Produktion von Androgenen [79], einem androgenunabhängigen Wachstum [30], einer konsekutiv aktiven Splicevariante des AR (AR-V7) [41] oder einem alternativen Transportweg für Cholesterylester über die Expression von SRB1 [32] der PCa-Zellen führen. In diesen Fällen ist eine Konkurrenzsituation um einen OATP2B1-Transporter [44] möglicherweise nicht ausreichend, um den Androgennachschub für die PCa-Zelle relevant zu gefährden. Ohnehin stellt sich die Frage, warum ein Statin, das in einer sehr niedrigen Konzentration von 1-15 $\mu\text{mol L}^{-1}$ im Blutplasma messbar und zudem größtenteils an Plasmaproteine gebunden transportiert wird [19], gerade im Umfeld einer PCa-Zelle akkumulieren und/oder die Plasmaproteinbindung verlassen sollte.

Kavalipati *et al.* (2015) fassen in ihrem Review die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den pleiotropen Effekten unter einer Statintherapie zusammen. In dieser Zusammenfassung wird deutlich, dass Statine zwar Effekte erzielen, die allein durch ihre nachgewiesene Wirkung über die Hemmung der β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Reduktase hinausgehen, jedoch ist ein wissenschaftlicher Konsens bezüglich der pleiotropen Effekte nicht gegeben [55]. Grund dafür ist nicht zuletzt die Kritik an den *in vitro* Studien, die nach Björkhem-Bergman *et al.* (2011) in vielen Fällen von zu hohen Statinkonzentrationen ausgehen, die *in vivo* nicht erreichbar scheinen [19].

4.2 Methodenkritik

Das Risiko in der wissenschaftlichen Betrachtung von retrospektiv erhobenen Daten einen Fehler 1. oder 2. Ordnung (vgl. [Kapitel 2.3](#)) zu begehen, ist aufgrund der nicht standardisierten Datenerhebung höher als in anderen wissenschaftlichen, z.B. in prospektiven Settings. Retrospektiv war es nicht möglich, für alle Patienten die genauen Zeiträume der Statineinnahme, die genaue Dosierung und die genau verwendete Substanz zu dokumentieren. Der Blick in den Arzneimittelreport von 2016 lässt aber mindestens den Rückschluss zu, dass es sich bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten um Simvastatin (Typ I Statin, vgl. [Kapitel 1.3.2](#)) gehandelt haben könnte [92]. Die Häufigkeit der Verordnung von Typ I Statinen wie Simvastatin liegt vor allem auch darin begründet, dass die extrahepatischen Konzentrationen der Statine niedrig sind und es somit zu weniger UAW kommen kann. Allein die pharmakologischen Eigenschaften von Typ I Statinen relativieren den möglichen durch Statinen erwartbaren Effekt hinsichtlich der Fragestellung dieser Studie, so dass die Betrachtung einer Kohorte unter der Prämisse einer standardisierten Pharmakotherapie mit Statinen, die deutlich höhere extrahepatische Konzentrationen erreichen können, ggf. die Messung des in der Wissenschaft postulierten Effektes hätten wahrscheinlicher machen können.

Darüber hinaus könnte die Erhebung durch eine Umstellung des Messverfahrens für das PSA im Labor der Universitätsklinik Münster die Therapieentscheidung mit beeinflusst haben. Die Umstellung erfolgte von einer Messung mit ADVIA Centaur (Siemens) auf Cobas (Roche). Die jeweiligen Messergebnisse beider Assays wiesen bei Probemessungen Abweichungen von in etwa 20% auf [20], so dass ab dem Tag der finalen Umstellung ca. 20% höhere PSA-Messwerte angenommen werden müssen. Wenngleich der PSA-Wert nur eines von mehreren Kriterien für die Therapieentscheidung darstellt, könnte es dennoch einen Einfluss auf die Dauer der Enzalutamid-Therapie gehabt haben und somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Der Beobachtungszeitraum der Kohorte erstreckt sich von Juli 2010 bis Oktober 2017. Das Messverfahren wurde im Januar 2017 umgestellt (siehe hierzu [Kapitel 10.1](#)). Erhöhte Messergebnisse hätten bei Patienten, die bereits Enzalutamid bekamen, ggf. zu einem verfrühten Strategiewechsel führen können. Patienten hingegen, die zuvor eine andere

Therapie bekamen und unter dieser einen PSA-Anstieg zeigten, haben evtl. verfrüht eine Therapie mit Enzalutamid begonnen. Die über Wochen andauernde simultane PSA-Messung mit beiden Assays wird grobe Fehleinschätzungen jedoch weitgehend verhindert haben. Außerdem war den Ärzten, die die Patienten für die vorliegende Studie behandelten, der Umstand der abweichenden PSA-Messungen bekannt, so dass eine Beeinflussung der Ergebnisse sehr unwahrscheinlich, wenn auch nicht gänzlich ausgeschlossen ist. Zusätzlich muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass in der gesamten Studie auch *ex domo* gemessene Laborparameter und in unterschiedlichen Pathologien erhobene Gleason-Scores berücksichtigt wurden. Von daher ist von einer generellen Strukturgleichheit sämtlicher Parameter nicht auszugehen.

Da die Ergebnisse aus [Kapitel 3.4](#) und [Kapitel 3.5](#) allerdings keinerlei Tendenz zeigen und es gute pharmakologische und in der Biologie des PCa begründete Erklärungsansätze ([Kapitel 4.1](#)) gibt, warum es vielleicht gar keinen Effekt geben konnte, ist davon auszugehen, dass eine Statintherapie auf die gemessenen Endpunkte auch trotz optimierter, prospektiven Bedingungen keinen Effekt haben wird.

4.3 Schlussfolgerung

Die in [Kapitel 1.7](#) formulierte Null-Hypothese muss im Anbetracht der Ergebnisse aus [Kapitel 3](#) angenommen werden. Trotz der in [Kapitel 4.2](#) erörterten Schwächen des Studiendesigns ist die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler 1. Ordnung bei Annahme der Hypothese zu begehen, relativ gering. Dazu sind die Ergebnisse aus [Kapitel 3](#) zu wenig tendenziös. Eine generelle Empfehlung zur simultanen Statin-Therapie, um den Effekt einer Therapie mit Enzalutamid zu verstärken, kann nicht ausgesprochen werden. Es bleibt hinsichtlich der einzelnen Statine und deren pharmakologischen Eigenschaften eine Restunsicherheit, die in einer klinischen, prospektiven Studie mit hohem Evidenzgrad quantifiziert werden kann. Eine Studie namens PEACE-4 untersucht die Fragestellung dieser Arbeit inzwischen prospektiv – bisher liegen allerdings keine Ergebnisse dazu vor.

Die Herstellung von Standardbedingungen im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie würden allerdings eigentlich nur bei detektiertem Polymorphismen innerhalb der

SLCO-Genfamilie (insbesondere SLCO1B1 [26]), Quantifizierung der Ausprägungen des individuellen CYP-Systems und dessen metabolischen Kenngrößen unter therapeutischem Drug-Monitoring, valide Aussagen darüber geben, ob die in vitro erzielten Ergebnisse von Syvälä *et al.* (2016) wegweisend für therapeutische Entscheidungen sein könnten. Hinzu kommt die Variabilität innerhalb des Genotyps der SLCO2B1-Gene, die das DHEAS- und Statin-Transportverhalten des OATP2B1 beeinflusst. Die Widersprüchlichkeit der Untersuchungsergebnisse von Harshman *et al.* (2015) und Syvälä *et al.* (2016) im Gegensatz zu dieser und den Studien, die klinisch keinen Effekt durch simultane Statintherapie sowohl unter Enzalutamid, als auch unter einer anderen Antiandrogentherapie oder einfach nach RPE nachweisen konnten [21][93][75] sind Grund genug, das Ansetzen einer Statintherapie im Rahmen einer Enzalutamidtherapie abzulehnen. Es ist anhand der in dieser Arbeit erhobenen klinischen Ergebnisse, trotz des niedrigen Evidenzniveaus, nicht zu rechtfertigen, die Patienten dem Risiko einer ansonsten nicht indizierten Statin-Therapie auszusetzen.

5 Zusammenfassung

Fragestellung:

Pleiotrope Effekte von Statinen werden wissenschaftlich kontrovers diskutiert. Einige Forschungsgruppen haben über experimentelle Forschungsansätze (*in vitro*) Effekte einer Statintherapie mit und ohne zusätzliche antiandrogene Behandlung auf den Progress von Prostatakarzinom-Zellen nachweisen können.

Methodik:

Um einschätzen zu können, ob eine generelle Komedikation von Statinen und Antiandrogene (in diesem Fall Enzalutamid) den Progress des Prostatakarzinoms zu beeinflussen vermag, widmete sich diese Arbeit der retrospektiven Betrachtung zweier ansonsten strukturgleichen Patientengruppen, sie sich lediglich im Einnahmeverhalten eines Statins unterschieden. Insgesamt wurden die Datensätze von 114 Patienten statistisch ausgewertet. 89 der 114 Patienten nahmen kein Statin ein und dienten den verbleibenden 25 Patienten, die ein Statin im Beobachtungszeitraum einnahmen, als Kontrollgruppe. Die Strukturgleichheit der Gruppen wurde statistisch überprüft und bestätigt.

Ergebnis:

Es konnte kein signifikanter Unterschied auf die beiden zuvor festgelegten Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Anhand der Ergebnisse dieser Studie kann somit keine generelle Empfehlung zu einer ansonsten nicht indizierten Statintherapie ausgesprochen werden.

Diese Arbeit wurde gemäß den Richtlinien des Ethikvotums der Ärztekammer Westfalen-Lippe vom 25.02.2013 (AZ: 2007-467-f-S) durchgeführt.

6 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AA	Abirateronacetat
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADT	Androgendeprivationstherapie
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
AR	Androgenrezeptor
ARE	androgene-responsive element
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CAD	continuous ADT
cfDNA	cell-free DNA
CI	confidence interval
CoA	Coenzym-A
CR	complete remission
CRP	C-reaktives Protein
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CYP	Cytochrom P ₄₅₀ -System
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat

DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	Digital-rektale Untersuchung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HDL	high density lipoprotein
HHG-Achse	Hypothalamische-hypophysäre-gonadotrope Achse
HMG	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl
HR	hazard ratio
HVL	Hypophysenvorderlappen
IAD	intermittent ADT
IQR	interquartile range
LBD	Ligandenbindungsdomäne
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low density lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon

LUTS	lower urinary tract symptoms
M.	Musculus
mCRPC	Metastasiertes CRPC
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MT	Mikrotubuli
Nll.	Nodi lymphatici
nmCRPC	Nicht metastasiertes CRPC
NSAID	Nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente
OATP	organic anion transporting polypeptide
OS	overall survival
PCa	Prostatakarzinom
PCWG3	prostate cancer working group 3
PD	progressive disease
PFS	progression-free survival
PR	partial remission
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RNA	Ribonukleinsäure
RR	risk ratio / Relatives Risiko
Rr.	rami

SD	stable disease
SLC	solute carrier
SRB1	scavenger receptor type B1
SRE	skeletal-related events
SREBP	sterol response element binding protein
StRE	sterol-responsive element
TTP	time till progression
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
V.	Vena
VLDL	very low density lipoprotein
Vv.	Venae
βHMG	β-Hydroxy-β-Methylglutaryl

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 01	Pharmakodynamik von Enzalutamid, Quelle: Saad et al. (2013) [83]	S. 9
Abbildung 02	Strukturformel von Enzalutamid	S. 11
Abbildung 03	Hormonelle Steuerung der Androgen Produktion (Jonathon Cohen, Anatomy & Physiology II - KCC. OpenStax CNX. 3. Apr. 2018 http://cnx.org/contents/2e696433-1a93-41c3-b1dd-0a3686ce9ccd@2.51. , abgerufen am 28.08.2019)	S. 13
Abbildung 04	Schema der Steroidhormonbiosynthese (Hagemann, Olav; http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/03-Steroidbiosynthesewege.gif), abgerufen am 28.08.2019)	S. 14
Abbildung 05	Zonen der Prostata nach McNeal und exemplarische histologische Darstellung des Prostatagewebes (Quelle: Sarakar et al. 2016 [85])	S. 17
Abbildung 06	Alter aller Patienten bei Therapiebeginn mit Enzalutamid	S. 47
Abbildung 07	Bestes Ansprechen auf die Therapie der Gesamtkohorte	S. 53
Abbildung 08	Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (PFS)	S. 55
Abbildung 09	Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS)	S. 56

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 01	Wirkmechanismen CRPC und mCRPC relevanter Pharmaka	S. 25
Tabelle 02	Zulassungssituation CRPC und mCRPC relevanter Pharmaka	S. 26
Tabelle 03	ECOG Performance Status	S. 42
Tabelle 04	PSA-Verlauf gemäß prostate cancer working group 3	S. 43
Tabelle 05	Medianes Alter der Patienten bei Therapiebeginn in beiden Gruppen	S. 47
Tabelle 06	Verstorbene Patienten im Beobachtungszeitraum	S. 48
Tabelle 07	ECOG-Performance Status des Patientenkollektivs	S. 49
Tabelle 08	Art der Metastasen innerhalb des Patientenkollektivs	S. 49
Tabelle 09	Histologische Voraussetzungen beider Patientengruppen / Gleason-Score	S. 50
Tabelle 10	chemotherapeutische Behandlung des Patientenkollektivs	S. 50
Tabelle 11	Antiresorptive Therapie	S. 51
Tabelle 12	Einfluss auf den PSA-Verlauf	S. 52
Tabelle 13	Einfluss auf den Verlauf von LDH und ALP	S. 52
Tabelle 14	Bestes Ansprechen der Therapie	S. 54
Tabelle 15	univariate Cox-Regressionsanalyse für OS und PFS	S. 57
Tabelle 16	Zusammenfassung aller in dieser Studie erhobenen Ergebnisse	S. 58

9 Literaturverzeichnis

- [1] Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Argani H (2017) The balance between induction and inhibition of mevalonate pathway regulates cancer suppression by statins: A review of molecular mechanisms. *Chem Biol Interact* 273: 273–285
doi:10.1016/j.cbi.2017.06.026
- [2] Aktories K, Förstermann U (2005) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Elsevier GmbH, München: 611-615 doi:10.1055/s-002-3750
- [3] Albers P, Lorch A, Gschwend JE, Arsov C (2017) *Uroonkologie kompakt*, Schattauer, Stuttgart: 1-42
- [4] Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J (2014) AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371(11): 1028–1038
doi:10.1056/NEJMoa1315815
- [5] Arastéh K, Baenkler H-W (2012) *Duale Reihe Innere Medizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart: eBook ohne Seitenangabe
- [6] Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YCO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M (2007) A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: A TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 13(21): 6396–6403 doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1036
- [7] Arora VK, Schenkein E, Murali R, Subudhi SK, Wongvipat J, Balbas MD, Shah N, Cai L, Efstathiou E, Logothetis C, Zheng D, Sawyers CL (2013) Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 155(6): 1309–1322
doi:10.1016/j.cell.2013.11.012
- [8] Attard G, Reid AH, Auchus RJ, Hughes BA, Cassidy AM, Thompson E, Oommen NB, Folkerd E, Dowsett M, Arlt W, de Bono JS (2012) Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2): 507–516 doi:10.1210/jc.2011-2189
- [9] Azad AA, Volik SV, Wyatt AW, Haegert A, Le Bihan S, Bell RH, Anderson SA, McConeghy B, Shukin R, Bazov J, Youngren J, Paris P, Thomas G, Small EJ, Wang Y, Gleave ME, Collins CC, Chi KN (2015) Androgen receptor gene aberrations in circulating cell-free DNA: Biomarkers of therapeutic resistance in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 21(10): 2315–2324
doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2666

- [10] Azoitei A, Merseburger AS, Godau B, Hoda MR, Schmid E, Cronauer MV (2017) C-terminally truncated constitutively active androgen receptor variants and their biologic and clinical significance in castration-resistant prostate cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 166: 38–44 doi:10.1016/j.jsbmb.2016.06.008
- [11] Balbas MD, Evans MJ, Hosfield DJ, Wongvipat J, Arora VK, Watson PA, Chen Y, Greene GL, Shen Y, Sawyers CL (2013) Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design. *eLife* 2: 831–21 doi:10.7554/eLife.00499
- [12] Bansal D, Bansal D, Undela K, Undela K, D'Cruz S, D'Cruz S, Schifano F, Schifano F (2012) Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 7(10): e46691 doi:10.1371/journal.pone.0046691
- [13] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, De Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim C-S, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, et al. (2014) Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371(5): 424–433 doi:10.1056/NEJMoa1405095
- [14] Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, Benelli M, Puca L, Cyrta J, Marotz C, Giannopoulou E, Chakravarthi BVSK, Varambally S, Tomlins SA, Nanus DM, Tagawa ST, Van Allen EM, Elemento O, Sboner A, Garraway LA, Rubin MA, Demichelis F (2016) Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med* 22(3): 298–305 doi:10.1038/nm.4045
- [15] Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PFA, Gerritsen WR, Somford DM, Schalken JA, van Oort IM, Burger DM, van Erp NP (2016) Pharmacokinetic aspects of the two novel oral drugs used for metastatic castration-resistant prostate cancer: Abiraterone acetate and enzalutamide. *Clin Pharmacokinet* 55(11): 1369–1380 doi:10.1007/s40262-016-0403-6
- [16] Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedeke M, Steinestel K, Boegemann M, Schrader AJ, Steinestel J (2017) Expression of AR-V7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer. *European Urology* 71(1): 1–3 doi:10.1016/j.eururo.2016.07.021
- [17] Bhandari S, Gupta P, Quinn P, Sandhu J, Hakimi A, Jones D, Ng L (2015) Pleiotropic effects of statins in hypercholesterolaemia: a prospective observational study using a lipoproteomic based approach. *The Lancet* 385(1): 21 doi:10.1016/S0140-6736(15)60336-1
- [18] Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, Ferraldeschi R, Zivi A, Attard G, Chowdhury S, de Bono JS (2014) Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant

prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 50(1): 78–84 doi:10.1016/j.ejca.2013.08.020

- [19] Björkhem-Bergman L, Lindh JD, Bergman P (2011) What is a relevant statin concentration in cell experiments claiming pleiotropic effects? *British Journal of Clinical Pharmacology* 72(1): 164–165 doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03907.x
- [20] Boegemann M, Arsov C, Hadaschik B, Herkommer K, Imkamp F, Nofer J-R, Gerß J, Albers P, Semjonow A (2018) Discordant prostate specific antigen test results despite WHO assay standardization. *Int J Biol Markers* 33(3): 275–282 doi:10.1177/1724600818754750
- [21] Boegemann M, Schlack K, Fischer A-K, Gerß J, Steinestel J, Semjonow A, Schrader AJ, Krabbe L-M (2016) Influence of statins on survival outcome in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *PLoS ONE* 11(9): e0161959 doi:10.1371/journal.pone.0161959
- [22] Chan KKW, Oza AM, Siu LL (2003) The statins as anticancer agents. *Clin Cancer Res* 9(1): 10–19
- [23] Chang SL, Harshman LC, Presti JCJ (2010) Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol* 28(25): 3951–3957 doi:10.1200/JCO.2009.27.9406
- [24] Chen EJ, Sowalsky AG, Gao S, Cai C, Voznesensky O, Schaefer R, Loda M, True LD, Ye H, Troncoso P, Lis RL, Kantoff PW, Montgomery RB, Nelson PS, Bublely GJ, Balk SP, Taplin ME (2015) Abiraterone treatment in castration-resistant prostate cancer selects for progesterone responsive mutant androgen receptors. *Clin Cancer Res* 21(6): 1273–1280 doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1220
- [25] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S (2019) Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 381(1): 13–24 doi:10.1056/NEJMoa1903307
- [26] Choi HY, Bae K-S, Cho S-H, Ghim J-L, Choe S, Jung JA, Jin S-J, Kim H-S, Lim H-S (2015) Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C19, CYP2A6, SLCO1B1, ABCB1, and ABCG2 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics* 25(12): 595–608 doi:10.1097/FPC.000000000000176
- [27] Choi S, Lee A (2011) Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate cancer. *DHPS*: 107–22 doi:10.2147/DHPS.S24106

- [28] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology* 71(4): 630–642 doi:10.1016/j.eururo.2016.08.002
- [29] Culig Z, Santer FR (2011) Androgen receptor co-activators in the regulation of cellular events in prostate cancer. *World J Urol* 30(3): 297–302 doi:10.1007/s00345-011-0797-6
- [30] Culig Z, Santer FR (2014) Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 33(2-3): 413–427 doi:10.1007/s10555-013-9474-0
- [31] de Bono JS, Oudard S, Özgüroğlu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, TROPIC Investigators (2010) Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376(9747): 1147–1154 doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
- [32] Dillard PR, Lin M-F, Khan SA (2008) Androgen-independent prostate cancer cells acquire the complete steroidogenic potential of synthesizing testosterone from cholesterol. *Mol Cell Endocrinol* 295(1-2): 115–120 doi:10.1016/j.mce.2008.08.013
- [33] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR (2019) Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate Cancer. *N Engl J Med* 380(13): 1235–1246 doi:10.1056/NEJMoa1815671
- [34] Fuerea A, Baciarello G, Patrikidou A, Albigès L, Massard C, Di Palma M, Escudier B, Fizazi K, Lortot Y (2016) Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with next-generation androgen pathway inhibitors. *Eur J Cancer* 61: 44–51 doi:10.1016/j.ejca.2016.03.070
- [35] Fujimoto N, Kubo T, Inatomi H, Bui HTT, Shiota M, Sho T, Matsumoto T (2013) Polymorphisms of the androgen transporting gene *SLCO2B1* may influence the castration resistance of prostate cancer and the racial differences in response to androgen deprivation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16(4): 336–340 doi:10.1038/pcan.2013.23
- [36] Ge R, Xu X, Xu P, Li L, Li Z, Bian J (2018) Degradation of androgen receptor through small molecules for prostate cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 18(7): 652–667 doi:10.2174/1568009617666171107103936

- [37] Gibbons JA, Ouatas T, Krauwinkel W, Ohtsu Y, Walt J-S, Beddo V, Vries M, Mordenti J (2015) Clinical pharmacokinetic studies of enzalutamide. *Clin Pharmacokinet* 54(10): 1–13 doi:10.1007/s40262-015-0271-5
- [38] Gibbons JA, Vries M, Krauwinkel W, Ohtsu Y, Noukens J, Walt J-S, Mol R, Mordenti J, Ouatas T (2015) Pharmacokinetic drug interaction studies with enzalutamide. *Clin Pharmacokinet* 54(10): 1057–1069 doi:10.1007/s40262-015-0283-1
- [39] Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK (2014) Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. *NCHS Data Brief* (177): 1–8
- [40] Hagenbuch B, Meier PJ (2004) Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/ SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* 447(5): 653–665 doi:10.1007/s00424-003-1168-y
- [41] Haile S, Sadar MD (2011) Androgen receptor and its splice variants in prostate cancer. *Cell Mol Life Sci* 68(24): 3971–3981 doi:10.1007/s00018-011-0766-7
- [42] Hamada A, Sissung T, Price DK, Danesi R, Chau CH, Sharifi N, Venzon D, Maeda K, Nagao K, Sparreboom A, Mitsuya H, Dahut WL, Figg WD (2008) Effect of SLCO1B3 haplotype on testosterone transport and clinical outcome in caucasian patients with androgen-independent prostatic cancer. *Clin Cancer Res* 14(11): 3312–3318 doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4118
- [43] Hamilton RJ, Banez LL, Aronson WJ, Terris MK, Platz EA, Kane CJ, Presti JCJ, Amling CL, Freedland SJ (2010) Statin medication use and the risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) Database. *Cancer* 116(14): 3389–3398 doi:10.1002/cncr.25308
- [44] Harshman LC, Wang X, Nakabayashi M, Xie W, Valenca L, Werner L, Yu Y, Kantoff AM, Sweeney CJ, Mucci LA, Pomerantz M, Lee G-SM, Kantoff PW (2015) Statin use at the time of initiation of androgen deprivation therapy and time to progression in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *JAMA Oncol* 1(4): 495–510 doi:10.1001/jamaoncol.2015.0829
- [45] Harshman LC, Werner L, Tripathi A, Wang X, Maughan BL, Antonarakis ES, Nakabayashi M, McKay R, Pomerantz M, Mucci LA, Taplin M-E, Sweeney CJ, Lee G-SM, Kantoff PW (2017) The impact of statin use on the efficacy of abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 77(13): 1303–1311 doi:10.1002/pros.23390
- [46] Hegele A, Skrobek L (2016) *Urologie essentials*, Springer, Berlin, Heidelberg: 251-263 doi:10.1007/978-3-642-21088-4

- [47] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N, European Association of Urology (2014) EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *European Urology* 65(1): 124–137 doi:10.1016/j.eururo.2013.09.046
- [48] Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN (2018) Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 378(26): 2465–2474 doi:10.1056/NEJMoa1800536
- [49] Jocham D, Miller K (2007) *Praxis der Urologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 128-194
- [50] Joy TR, Hegele RA (2009) Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 150(12): 858–868
- [51] Jung J, Lee C, Lee C, Kwon T, You D, Jeong IG, Hong JH, Ahn H, Kim C-S (2015) Effects of statin use on the response duration to androgen deprivation therapy in metastatic prostate cancer. *Korean J Urol* 56(9): 630–636 doi:10.4111/kju.2015.56.9.630
- [52] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF, IMPACT Study Investigators (2010) sipuleucel-t immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363(5): 411–422 doi:10.1056/NEJMoa1001294
- [53] Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB (2015) Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *European Urology* 67(3): 470–479 doi:10.1016/j.eururo.2014.09.049
- [54] Karlic H, Haider F, Thaler R, Spitzer S, Klaushofer K, Varga F (2017) Statin and bisphosphonate induce starvation in fast-growing cancer cell lines. *Int J Mol Sci* 18(9): 1982 doi:10.3390/ijms18091982
- [55] Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasnawala H (2015) Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab* 19(5): 554–562 doi:10.4103/2230-8210.163106
- [56] Kawahara T, Inoue S, Kashiwagi E, Chen J, Ide H, Mizushima T, Li Y, Zheng Y, Miyamoto H (2017) Enzalutamide as an androgen receptor inhibitor prevents urothelial tumorigenesis. *Am J Cancer Res* 7(10): 2041–2050
- [57] Knuutila M, Mehmood A, Huhtaniemi R, Yarkin E, Häkkinen MR, Oksala R, Laajala TD, Ryberg H, Handelsman DJ, Aittokallio T, Auriola S, Ohlsson C, Laiho A, Elo LL, Sipilä P, Mäkelä SI, Poutanen M (2017) Antiandrogens reduce

intratumoral androgen concentrations and induce androgen receptor expression in castration-resistant prostate cancer xenografts. *Am J Pathol* 188 (1): 216-228

- [58] Krebsregisterdaten ZF, Kaatsch P, Spix C (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014: 92-95
- [59] Li H, Wang Z, Xiao W, Yan L, Guan W, Hu Z, Wu L, Huang Q, Wang J, Xu H, Zhang X, Ye Z (2017) Androgen-receptor splice variant-7-positive prostate cancer: a novel molecular subtype with markedly worse androgen-deprivation therapy outcomes in newly diagnosed patients. *Mod Pathol* 4: 365 doi:10.1038/modpathol.2017.74
- [60] Lipton A, Small E, Saad F, Gleason D, Gordon D, Smith M, Rosen L, Kowalski MO, Reitsma D, Seaman J (2002) The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 20(2): 45–54
- [61] Lochrin SE, Figg WD, Finn SP (2015) Enzalutamide for treatment of CRPC: rationale for sequencing and potential clinical biomarker for resistance. *Cancer Biol Ther* 16(2): 201–203 doi:10.4161/15384047.2014.987575
- [62] Löffler G (2013) *Basiswissen Biochemie*, Springer-Verlag, Heidelberg: 200-217
- [63] Matuszewicz L, Meissner J, Toporkiewicz M, Sikorski AF (2015) The effect of statins on cancer cells. *Tumor Biology* 36(7): 4889–4904
- [64] Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Qi J, Tadros S, Dansey R, Goessl C (2011) Articles Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet* 377(9768): 813–822 doi:10.1016/S0140-6736(10)62344-6
- [65] Mener DJ (2010) Prostate specific antigen reduction following statin therapy: Mechanism of action and review of the literature. *IUBMB Life* 62(8): 584–590 doi:10.1002/iub.355
- [66] Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS (2008) Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 68(11): 4447–4454 doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0249
- [67] Moreira RB, Debiase M, Francini E, Nuzzo PV, Velasco GD, Maluf FC, Fay AP, Bellmunt J, Choueiri TK, Schutz FA (2017) Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 8(48): 84572–84578 doi:10.18632/oncotarget.20028

- [68] Murtola TJ, Pennanen P, Syvala H, Blauer M, Ylikomi T, Tammela TL (2009) Effects of simvastatin, acetylsalicylic acid, and rosiglitazone on proliferation of normal and cancerous prostate epithelial cells at therapeutic concentrations. *Prostate* 69(9): 1017–1023 doi:10.1002/pros.20951
- [69] Nakazawa M, Antonarakis ES, Luo J (2014) Androgen receptor splice variants in the era of enzalutamide and abiraterone. *HORM CANC* 5(5): 265–273 doi:10.1007/s12672-014-0190-1
- [70] Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE (2012) Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 367(19): 1792–1802 doi:10.1056/NEJMoa1201735
- [71] Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE (2013) Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 368(6): 574–577 doi:10.1056/NEJMc1214827
- [72] O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, Harland S, Robbins A, Halbert G, Nutley B, Jarman M (2004) Hormonal impact of the 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 90(12): 2317–2325 doi:10.1038/sj.bjc.6601879
- [73] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5(6): 649–655
- [74] Omlin A, Sartor O, Rothermundt C, Cathomas R, De Bono JS, Shen L, Su Z, Gillessen S (2015) Analysis of side effect profile of alopecia, nail changes, peripheral neuropathy, and dysgeusia in prostate cancer patients treated with docetaxel and cabazitaxel. *Clinical Genitourinary Cancer* 13(4): e205–e208 doi:10.1016/j.clgc.2015.01.010
- [75] Park HS, Schoenfeld JD, Mailhot RB, Shive M, Hartman RI, Ogembo R, Mucci LA (2013) Statins and prostate cancer recurrence following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 24(6): 1427–1434 doi:10.1093/annonc/mdt077
- [76] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, et al. (2013) Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 369(3): 213–223 doi:10.1056/NEJMoa1213755
- [77] Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E (2006) Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 98(24): 1819–1825 doi:10.1093/jnci/djj499

- [78] Pressler H, Pressler H, Sissung TM, Sissung TM, Venzon D, Venzon D, Price DK, Price DK, Figg WD, Figg WD (2011) Expression of OATP family members in hormone-related cancers: potential markers of progression. *PLoS ONE* 6(5): e20372 doi:10.1371/journal.pone.0020372
- [79] Rathkopf D, Scher HI (2013) Androgen receptor antagonists in castration-resistant prostate cancer. *The Cancer Journal* 19(1): 43–49 doi:10.1097/PPO.0b013e318282635a
- [80] Rhainds D, Brissette L (2004) The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking. defining the rules for lipid traders. *Int J Biochem Cell Biol* 36(1): 39–77
- [81] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, Group JS (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359(21): 2195–2207 doi:10.1056/NEJMoa0807646
- [82] Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, Martins V, Lee G, Kheoh T, Kim J, Molina A, Small EJ (2010) Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *JCO* 28(9): 1481–1488 doi:10.1200/JCO.2009.24.1281
- [83] Saad F (2013) Evidence for the efficacy of enzalutamide in postchemotherapy metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ther Adv Urol* 5(4): 201–210 doi:10.1177/1756287213490054
- [84] Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94(19): 1458–1468
- [85] Sarkar S, Das S (2016) A review of imaging methods for prostate cancer detection. *Biomed Eng Comput Biol* 7(Suppl 1): 1–15 doi:10.4137/BECB.S34255
- [86] Sarker D, Reid AHM, Yap TA, De Bono JS (2009) Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 15(15): 4799–4805 doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0125
- [87] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, De Bono JS (2012) Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after

chemotherapy. *N Engl J Med* 367(13): 1187–1197
doi:10.1056/NEJMoa1207506

- [88] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, De Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, et al. (2016) Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *JCO* 34(12): 1402–1418 doi:10.1200/JCO.2015.64.2702
- [89] Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T, Jentzmik F, Stoeckle M, Schrader M, Herrmann E, Cronauer MV (2014) Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *European Urology* 65(1): 30–36 doi:10.1016/j.eururo.2013.06.042
- [90] Schröder F, Crawford ED, Axcrone K, Payne H, Keane TE (2012) Androgen deprivation therapy: past, present and future. *BJU Int* 109 (6(2A)): 1–12 doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11215.x
- [91] Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2012) Prometheus. LernAtlas der Anatomie. Innere Organe. Illustrationen von M. Voll und K. Wesker, Thieme-Verlag, Stuttgart: 328–347
- [92] Schwabe U, Paffrath D (2016) *Arzneiverordnungs-Report 2016*, Springer, Heidelberg: 523-530
- [93] Scosyrev E, Tobis S, Donsky H, Wu G, Joseph J, Rashid H, Messing E (2013) Statin use and the risk of biochemical recurrence of prostate cancer after definitive local therapy: a meta-analysis of eight cohort studies. *BJU Int* 111(3 Pt B): E71–7 doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11527.x
- [94] Selman SH (2011) The McNeal prostate: a review. *Urology* 78(6): 1224–1228 doi:10.1016/j.urology.2011.07.1395
- [95] Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, Alumkal JJ, Higano CS, Maneval EC, Bandekar R, de Boer CJ, Yu MK, Rathkopf DE (2016) Phase 2 study of the safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509), a potent androgen receptor antagonist, in the high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer cohort. *European Urology* 70(6): 963–970 doi:10.1016/j.eururo.2016.04.023
- [96] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ (2018) Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *New Engl J Med* 378(15): 1408–1418 doi:10.1056/NEJMoa1715546

- [97] Sprenger CCT, Plymate SR (2014) The link between androgen receptor splice variants and castration-resistant prostate cancer. *HORM CANC* 5(4): 207–217 doi:10.1007/s12672-014-0177-y
- [98] Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, Febbo PG, Balk SP (2006) Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 66(5): 2815–2825 doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4000
- [99] Syväälä H, Pennanen P, Bläuer M, Tammela TLJ, Murtola TJ (2016) Additive inhibitory effects of simvastatin and enzalutamide on androgen-sensitive LNCaP and VCaP prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 481(1-2): 46–50 doi:10.1016/j.bbrc.2016.11.021
- [100] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15): 1502–1512 doi:10.1056/NEJMoa040720
- [101] Tatè R, Zona E, De Cicco R, Trotta V, Urciuoli M, Morelli A, Baiano S, Carnuccio R, Fuggetta MP, Morelli F (2017) Simvastatin inhibits the expression of stemness-related genes and the metastatic invasion of human cancer cells via destruction of the cytoskeleton. *Int J Oncol* 51(6): 1851–1859 doi:10.3892/ijo.2017.4158
- [102] Titus MA, Schell MJ, Lih FB, Tomer KB, Mohler JL (2005) Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11(13): 4653–4657 doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0525
- [103] Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, Wongvipat J, Smith-Jones PM, Yoo D, Kwon A, Wasielewska T, Welsbie D, Chen CD, Higano CS, Beer TM, Hung DT, Scher HI, Jung ME, Sawyers CL (2009) Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 324(5928): 787–790 doi:10.1126/science.1168175
- [104] Wang X, Harshman LC, Xie W, Nakabayashi M, Qu F, Pomerantz MM, Lee G-SM, Kantoff PW (2016) Association of SLCO2B1 genotypes with time to progression and overall survival in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 34(4): 352–359 doi:10.1200/JCO.2015.62.5988
- [105] Wright JL, Kwon EM, Ostrander EA, Montgomery RB, Lin DW, Vessella R, Stanford JL, Mostaghel EA (2011) Expression of SLCO transport genes in castration-resistant prostate cancer and impact of genetic variation in SLCO1B3 and SLCO2B1 on prostate cancer outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(4): 619–627 doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1023

- [106] Yang M, Xie W, Mostaghel E, Nakabayashi M, Werner L, Sun T, Pomerantz M, Freedman M, Ross R, Regan M, Sharifi N, Figg WD, Balk S, Brown M, Taplin ME, Oh WK, Lee GS, Kantoff PW (2011) SLCO2B1 and SLCO1B3 may determine time to progression for patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 29(18): 2565–2573
doi:10.1200/JCO.2010.31.2405
- [107] Yuan X, Balk SP (2009) Mechanisms mediating androgen receptor reactivation after castration. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 27(1): 36–41 doi:10.1016/j.urolonc.2008.03.021

10 Anhang

10.1 Umstellung des PSA-Messverfahrens

Während der Phase der Datenerhebung, wurde das Labormessverfahren für den PSA-Wert im Labor der Universitätsklinik Münster geändert. In Kapitel 4.2 ist bereits ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert worden. Aus Gründen der wissenschaftlichen Nachvollziehbarkeit befinden sich hier im Anhang die Ergebnisse der offiziellen Probemessungen beider Messverfahren.

UKM	Formblatt zur Methodenvalidierung FB-ZL-008	Seite 1 von 2
Datum: 28.07.2011 <small>(Freigegebenheit des Formblatts)</small>	Centrum für Laboratoriumsmedizin -Zentrallaboratorium -	Version: C

Analysen- und Methodeninformation

1. Quantitative Methode (automatisiert oder manuell) mit vorkonfektionierten Test-Kit (nur Absatz 1 ausfüllen)
 2. Quantitative Methode mit modifiziertem Test-Kit oder aus eigener Entwicklung (Absatz 1 und 2 ausfüllen)
 3. Qualitative Methode mit vorkonfektionierten Reagenzien, modif. Test-Kit oder aus eigener Entwicklung (Absatz 3)
 4. Molekularbiologische Methode (Absatz 4)

Titel/Methode: Electrochemolumineszenz Immunassay (ECLIA)
Analyt: tPSA
Probenmaterial: Serum
Gerät: ROCHE-Cobas e801

Validierungsdaten zu 1. und 2. (Quantitative Methode)

Präzision
 Ermittlung der relativen Interassay-Präzision (Variationskoeffizient VK in %) an mindestens 10 Arbeitstagen bzw. Messserien
 physiologischer Konzentrationsbereich: VK = 4.42 % Stichprobenumfang: N = 20
 pathologischer Konzentrationsbereich: VK = 2.36 % Stichprobenumfang: N = 22

Richtigkeit
 Ermittlung der relativen systematischen Unrichtigkeit D in %; $D\% = 100 \times (\text{Zielwert} - \text{Mittelwert der Interassay-Messwerte}) / \text{Zielwert}$
 physiologischer Konzentrationsbereich: D = 1.49 % Stichprobenumfang: N = 20
 pathologischer Konzentrationsbereich: D = 1.01 % Stichprobenumfang: N = 22

Messabweichung
 Relativer quadratischer Mittelwert der Messabweichung Δ in %; $\Delta\% = 100 \times \sqrt{(\sum (\text{Zielwert} - \text{Mittelwert der Interassay-Messwerte})^2 / (n \times \text{Zielwert}^2)) + (D\%/100)^2}$
 physiologischer Konzentrationsbereich: Δ = 4.72 % Stichprobenumfang: N = 20
 pathologischer Konzentrationsbereich: Δ = 2.53 % Stichprobenumfang: N = 22

Methodenvergleich
 z.B. Methodenvergleich mit etablierter Analyseverfahren, mindestens 20 (Releasen-)Proben, möglichst über den gesamten Konzentrationsbereich
 nach Passing/Bablok (s. Anlage) Ringversuch/Labovergleich (s. Anlage) entfällt

Zusätzliche Validierungsdaten zu 2. (Quantitative modifizierte oder eigene Methode)

Linearität, Wiederfindung, Nachweis- und Bestimmungsgrenzen
 Ermittlung des linearen Konzentrationsbereichs, der mittleren Wiederfindung, der Nachweis- und Bestimmungsgrenze (z.B. über Linearität oder Verdünnung)
 Linearität (Konzentrationsbereich): Nachweisgrenze: Bestimmungsgrenze:
 Wiederfindungsrate (mittlere in %): %

Wiederfindung (Messdaten)
 Ermittlung der relativen Wiederfindung in mit Analyt aufgetrockneten Proben, möglichst über den gesamten Konzentrationsbereich

Konzentration Probe	Zugegebene Menge	Konzentration errechnet	Messergebnis	Wiederfindungsrate [%]

Probenstabilität
 Ermittlung des Abnahmegrades bei unterschiedlicher Lagerungstemperatur, z.B. nach 1 Tag, 7 und 30 Tagen

Konzentration Probe	Lager-Temperatur [°C]	nach 1 Tag	nach 7 Tagen	nach 30 Tagen
	20			
	8			
	-20			
	-80			

Datei: ROCHE-vs-SIEMENS_PSA.doc Analyt: tPSA

UKM	Formblatt zur Methodenvalidierung FB-ZL-008	Seite 2 von 2
Datum: 28.07.2011 <small>(Freigegebenheit des Formblatts)</small>	Centrum für Laboratoriumsmedizin -Zentrallaboratorium -	Version: C

Validierungsdaten zu 3. (Qualitative Methode)

Reproduzierbarkeit
 Ermittlung der Interassay-Reproduzierbarkeit (Untersuchung desselben Kontrollmaterials an möglichst 10 Arbeitstagen od. Messserien; χ^2 -Test: $P > 1, p < 0,05$)
 Positives Ergebnis: % Stichprobenumfang: N =
 Negatives Ergebnis: % Stichprobenumfang: N =

Richtigkeit
 Ermittlung der Richtigkeit im Bezug auf Referenzmaterialien
 Vergleich mit Referenzmaterial des Testherstellers entfällt, da nicht verfügbar
 erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen

Methodenvergleich
 Vergleich mit Tests anderer Hersteller oder mit anderen Analysetechniken (z.B. molekularbiologisch - serologisch; Bitte angeben, wie verglichen wurde).

Spezifität, Sensitivität
 Spezifität: % Anzahl der physiologischen Proben: N =
 Diagnostische Sensitivität: % Anzahl der pathologischen Proben: N =
 Analytische Sensitivität: z.B. Ermittlung der Konz., die nach Verdünnung des Kontrollmaterials mit bekanntem Zielwert noch zu einem positiven Ergebnis führt
 positives Testergebnis ab: laut Herstellerangabe: entfällt

Validierungsdaten zu 4. (Molekularbiologische Methoden)

Reproduzierbarkeit
 Ermittlung der Interassay-Reproduzierbarkeit (Untersuchung desselben Kontrollmaterials in aufeinander folgenden Analysen)
 Reproduzierbarkeit des Ergebnisses: % Stichprobenumfang: N =

Richtigkeit
 Ermittlung der Richtigkeit im Bezug auf Referenzmaterialien
 erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen
 entfällt, da nicht verfügbar

Spezifität
 Ermittlung der Spezifität der Primer

Kommentare und Bewertung
 (z.B. Interferenzen, Einschränkungen der Methode, Mess-Relevanz, etc.)
 Folgender Kommentar wird dem Laborbefunden zugeordnet: "Bitte, beachten Sie die geänderten Referenzbereiche aufgrund einer Methodenänderung ab dem 31.01.2017. Die Messwerte dürfen von früheren geringfügig abweichen"

Freigabe der Methode
 uneingeschränkte Freigabe für die Routineanalytik eingeschränkte Freigabe (siehe Kommentare)

geprüft, Bereichsleiter: J.-R. Nofer Datum: 28.07.17 Unterschrift:

geprüft, QM-Beauftragter: F. Kannenberg Datum: 25.07.17 Unterschrift:

freigegeben, Laborleiter: B. Schlüter Datum: 06.07.17 Unterschrift:

Datei: ROCHE-vs-SIEMENS_PSA.doc Analyt: tPSA

Passing and Bablok regression

Variable X	IPSA_Cent
Variable Y	IPSA_Cob IPSA-Cob

Sample size	20
-------------	----

	Variable X	Variable Y
Lowest value	0,02000	0,006000
Highest value	2608,0000	3026,0000
Arithmetic mean	178,2180	201,7537
Median	5,9300	6,6450
Standard deviation	587,8246	679,4504
Standard error of the mean	131,4416	151,9297

Regression Equation

$y = 0,0635899 + 1,121209 \cdot x$

Systematic differences

Intercept A	0,06359
95% CI	-0,07512 to 0,4035

Proportional differences

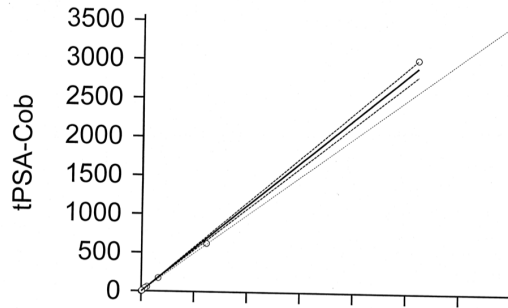
Slope B	1,1212
95% CI	1,0788 to 1,1620

Random differences

Residual Standard Deviation (RSD)	19,1744
$\pm 1,96$ RSD Interval	-37,5819 to 37,5819

Linear model validity

Cusum test for linearity: No significant deviation from linearity (P=0,72)



11 Tabellarischer Lebenslauf

12 Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Martin Bögemann danken. Ich fühlte mich während der kompletten Arbeitsphase hervorragend unterstützt. Durch die fortwährende Ansprechbarkeit konnte ich diese Arbeit überhaupt erfolgreich zu Ende bringen.

Lieber Martin, vielen Dank für deinen unermüdlichen und warmen Einsatz für deine DoktorandInnen, deine PatientInnen und die Urologie.

Ich widme diese Dissertation allerdings meiner Familie.

Insbesondere meine Partnerin Sarah und meine Tochter Malin waren es, die sehr oft auf meine Zeit verzichten mussten, die ich stattdessen in diese Arbeit investiert habe.

Nicht zuletzt die anstehenden Geburten meiner Tochter Malin im März 2018 und meines Sohnes Janosch im September 2019 haben den inhaltlichen Output dieser Arbeit erheblich gefördert. Ohne deine Unterstützung, Sarah, hätte ich diese Arbeit vermutlich nie fertigstellen können. Danke für deine Hilfe, danke für unsere Gespräche und Danke für die Liebe, die uns und unsere kleine Familie jeden Tag begleitet.

Ein weiterer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich auf dem langen Weg zum - und auf dem langen Weg durch das Medizinstudium - unterstützt haben. Auch durch euch hatte ich die nötige Energie, diesen Weg zu gehen – das werde ich euch nicht vergessen. Vielen Dank.