

Literatur des Monats Mai 2010

Bedeutung der Statin-Medikation auf den PSA-Wert, Einfluss auf das Risiko der Entwicklung aggressiver Prostatakarzinome und auf das Langzeitergebnis nach kurativer Therapie bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom

Die aktuelle Vorstellung der Literatur des Monats umfasst exemplarisch mehrere publizierte Studien aus den Jahren 2009 und 2010, die sich mit der Bedeutung der Statin-Medikation auf den PSA-Wert, deren Einfluss auf das Risiko der Entwicklung aggressiver Prostatakarzinome sowie auf das Langzeitergebnis nach kurativer Therapie bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom beschäftigen.

Die Statine stellen kompetitive Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase dar. Letzteres ist ein in der Cholesterin-Biosynthese. Die Statine stellen weitestverbreitete orale Medikationen zur Behandlung der Hyperlipidämie seit ihrer Erstzulassung 1987 dar. Sie gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten, aktuellen Zahlen aus den USA zufolge nahmen bis zu 12 % aller Erwachsenen in den Jahren 2003 bis 2007 Statine regelmäßig zu sich, welches einen signifikanten Anstieg verglichen zu den Jahren 1999 bis 2000 (damals 6,5 %) darstellt. Auch in kontemporären Prostatakarzinompopulationen gehören Statine zu den am häufigsten verwendeten Begleitmedikamenten. So hat beispielsweise die Patientenkohorte aus dem Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) zu 27 % neben anderen Medikationen regelmäßig Statine eingenommen. Zusätzlich zu der gut dokumentierten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch die Statin-Therapie als Folge der Senkung der Hyperlipidämie sind gewisse Einflüsse auf die Genese des Prostatakarzinoms im Allgemeinen sowie auf die Beeinflussung der Entwicklung eines aggressiven Prostatakarzinoms beschrieben worden. Diese Daten stammen aus größeren Kohortenstudien, in denen die Wirksamkeit der Statine untersucht wurde und in denen als Nebeneffekt auch nach Prostatakarzinom assoziierten Fragestellungen geforscht wurde. Die biologische Kausalität für die mögliche Wirksamkeit von Statinen beruht auf den bekannten proapoptotischen, antiproliferativen und antiangiogenetischen Effekten in vitro. Unter diesem Aspekt der potentiell biologischen Wirksamkeit sowie der ausgesprochen breiten Verwendung der Statin-Medikation in Patienten in der für das Prostatakarzinom relevanten Altersgruppe nimmt das Thema Statin-Therapie und Prostatakarzinom einen immer breiteren Raum ein. Die folgenden drei Studien mögen exemplarisch für die zunehmende Aufmerksamkeit der Statin-Medikation stehen.

1. Impact of HMG-CoA-Reduktase therapy on PSA (Mehner und Mitarbeiter, *The Prostate* 70: 608-15 (2010)). Mehner und Mitarbeiter beschäftigten sich mit dem Einfluss der Statin-Therapie auf den PSA-Wert an insgesamt 962 Patienten. Hierzu wurden die elektronisch archivierten Patientenakten der Universität Rochester herangezogen, um die Männer zu identifizieren, die eine Statin-Verschreibung zwischen dem 31. Mai 2008 und dem 30. September 2008 einreichten. Diejenigen dieser Männer, von denen ein PSA-Wert in einem Zeitraum von kleiner oder gleich 2 Jahren vor der Statin-Medikation und ein weiterer PSA-Wert innerhalb eines Jahres nach Beginn der Statin-Medikation verfügbar waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Änderung in der PSA-Konzentration, berechnet als der Unterschied zwischen dem PSA-Level vor und nach dem Start der Statin-Medikation. In diesen 962 so definierten Patienten konnte nach Anwendung der Statin-Therapie ein mittlerer 0,4%iger Abfall des Serum-PSA beobachtet werden entsprechend etwa 0,29 ng/ml. Dieser Effekt wurde in einer mittleren Zeit von 174 Tagen nach Beginn der Statin-Medikation beobachtet. Der mittlere PSA-Wert vor der Statin-Medikation betrug 1,64 ng/ml und 1,35 ng/ml

nach Statin-Applikation. Die Studie umfasste weiterhin mehrere Subgruppenanalysen. Zunächst wurden verschiedene Statin-Generika beobachtet. Hier fanden sich unter allen verschiedenen Statin-Varianten (beispielsweise Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin oder Lovastatin) signifikante Abfälle der PSA-Konzentrationen, also unabhängig von dem verwendeten Statin-Medikament. Weitere Beobachtung war, dass der PSA-Wert umso prominenter ausfiel, je älter die Patienten gewesen waren. So fand sich ein Abfall des PSA-Wertes in der Altersgruppe 50 - 60 Jahre um im Mittel 0,16 ng/ml, in der Altersgruppe 60 - 70 um 0,33 ng/ml und in der Altersgruppe über 70 Jahre um 0,35 ng/ml. Global zusammengefasst haben die Kollegen eine deutliche Reduktion der PSA-Konzentration in ihrer Kohorte von 962 Patienten feststellen können, wobei unklar bleibt, warum diese PSA-Senkung auftritt. Eine der gängigen Hypothesen ist, dass es letzten Endes durch eine reduzierte Bildung von Cholesterin, welches als Vorläufer der Androgen- und Kortikosteroidsynthese dient, zu einer geringeren Konzentration von Androgenen kommt, demzufolge ein geringerer Androgeneffekt beispielsweise auf die Prostatazelle zu beobachten ist mit der Folge, weniger androgeninduzierter Biosynthese, beispielsweise der Produktion von PSA. Deutliche Limitationen werden von den Autoren ebenfalls angeführt, beispielsweise basieren die Auswertungen nur auf der verschriebenen und nicht der tatsächlich eingenommenen Statin-Medikation, so dass die Compliance des Patienten ein Unsicherheitsfaktor bleibt. Weiterhin ist der Beobachtungszeitraum sehr kurz, manche Studien zur vollen Wirksamkeit der HMG-CoA-Reduktase zeigen, dass ein deutlich längerer Zeitraum notwendig ist, bevor die HMG-CoA-Reduktase-Inhibition ihren Effekt hat. Schließlich ist es sehr wahrscheinlich, dass zur PSA-Bestimmung zahlreiche unterschiedliche Assays verwendet worden sind, die üblicherweise einen deutlich höheren Schwankungsbereich haben als das, was innerhalb der Studie unter den hier untersuchten Probanden ermittelt wurde. Dennoch bleibt ein gewisser Hinweis auf einen Effekt von Statinen auf den PSA-Wert, der im Kontext der Karzinomfrüherkennung insbesondere bei immer niedriger werdenden Schwellenwerten beachtet werden muss.

Die zweite Studie untersucht die Assoziation von Statin-Medikation und Prostatakarzinomaggressivität: "Statine use associated with prostate cancer aggressiveness von Loeb und Mitarbeitern aus der Arbeitsgruppe um Bill Catalona. Hier wurden in den Jahren 2003 bis 2009 die Daten von 1354 Männern, die alle von einem Chirurgen einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, erhoben. Es wurden die relevanten prä- und postoperativen Daten in einer Datenbank gespeichert und der Vergleich von klinischen und pathologischen Daten zwischen Statin-Anwendern und Nicht-Statin-Anwendern verglichen. Bezüglich des Alters der Patienten, des präoperativen PSA-Wertes und des BMI fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Statin- und Nicht-Statin-Anwendern. So waren die Statin-Anwender im Schnitt mit 61 Jahren älter als die Nicht-Statin-Anwender, der PSA-Wert war mit 4,8 ng/ml signifikant niedriger als bei Nicht-Statin-Anwendern und der BMI mit 27,3 höher als bei Nicht-Statin-Anwendern. Der Biopsie-Gleason-Score, das klinische Stadium oder die PSA-Velocity waren zwischen Statin-Anwendern und Nicht-Statin-Anwendern jedoch statistisch signifikant nicht unterschiedlich. Bezüglich der pathologischen Aufarbeitung zeigte sich, dass bei den Statin-Anwendern die Rate am positiven Margin mit 13,7 statistisch signifikant niedriger war als bei Patienten ohne Statin-Anwendung mit 18 % über alle Stadien hinweg gesehen. Ebenso fand sich ein relativ geringerer Anteil an Karzinom bezogen auf das Gesamtprostatapräparat von 7 vs. 9 % in Statin-Anwendern vs. Nicht-Statin-Anwendern sowie niedrigere Tumervolumina von 3,5 vs. 3,7 ml. Untersucht man die Statin-Medikation im Rahmen eines multivariaten statistischen Modells so fand sich bezogen auf die positive Margin-Rate ein statistisch signifikant protektiver Effekt zugunsten der Statin-Anwender, ebenso ein grenzwertig signifikanter Effekt bezüglich des Tumervolumens und bezüglich des prozentualen Anteils des Tumors am Gesamtprostatektomiepräparat neben den Variablen des klinischen Stadiums und des Biopsie-Gleason-Scores zwischen 7 und 10. An Diskussionspunkten in dieser Arbeit bleibt zu bemer-

ken, dass nur Prostatakarzinompatienten eingeschlossen wurden, d.h. es gibt keine Information über die Statin-Applikation und Karzinom vs. Nichtkarzinompatienten. Weiterhin ist aufgrund des sehr kurzen Follow-Up nur eine klinisch-pathologische Analyse, aber keine effektive Überlebensanalyse durchgeführt worden, so dass der mögliche protektive Effekt von Statinen auf das Langzeitüberleben nicht beleuchtet werden können. Schließlich waren Statin-Anwender nur diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Therapie unter Statin-Medikation standen, ehemalige Statin-Anwender waren Nicht-Anwender im Sinne der Studie. Was ebenfalls nicht verfügbar war, war die Information über Art und Dauer der Statin-Anwendung. Unter dem Aspekt eines möglicherweise chemopräventiven Effektes der Statin-Medikation ist sicherlich dieses einer der Hauptunklarheiten, die bezüglich der Statin-Anwendung noch bestehen dürften. Die Autoren schlussfolgern auch, dass es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Empfehlung oder Rationale zur klinischen Anwendung von Statinen im Sinne einer Chemoprävention geben kann und verweisen hier insbesondere auf die Select-Studie, welche nach anfänglicher positiver Darstellung des protektiven Effektes von Selen und Vitamin E nach längerem Follow-Up nicht nur keinen vorteilhaften Effekt, sondern sogar eine deutlich höhere Rate an kardiovaskulärer Mortalität im Chemopräventionsarm gezeigt hat.

Die dritte Studie von Katz und Mitarbeitern aus der Arbeitsgruppe um D'Amico und Mitarbeitern untersucht die Assoziation von Statinen und nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten mit dem Prostatakarzinom-Outcome nach Bestrahlung oder radikaler Prostatektomie. In dieser Studie wurde retrospektiv die Assoziation zwischen nichtsteroidalen Antirheumatika oder Statin-Gebrauch in insgesamt 7042 Patienten, die entweder einer radikalen Prostatektomie (4311) oder einer Radiotherapie (2431 Patienten) im Zeitraum von 1990 bis 2003 unterzogen wurden. Es wurden klinische und soziodemographische Variablen untersucht, unterteilt nach Statinen und nichtsteroidalen Antirheumatika bezüglich der Medikation, Komorbiditäten und Mortalität. In dieser Studie zeigte sich, dass die Anwendung von Statinen - ohne auf die Dauer oder Art der Anwendung einzugehen - insgesamt jedoch ein reduziertes Risiko der Gesamtmortalität sowohl nach radikaler Prostatektomie (relatives Risiko 0,35 / 95 % CI 0,21-0,58) und Strahlentherapie (relatives Risiko 0,59 CI 0,37-0,94) zeigte. Dieser protektive Effekt konnte auch in einer Subanalyse von intermediären und Hochrisikopatienten im Sinne einer reduzierten Gesamtmortalität nach radikaler Prostatektomie und nach Strahlentherapie aufrechterhalten werden. Auch hier diskutieren die Autoren sehr kritisch die Limitationen ihrer Studie, zum einen sei eine mögliche Assoziation zwischen Statinen oder anderer Medikation und einer höheren Akzeptanz von Früherkennungsprogrammen beobachtet worden, so dass spekuliert werden darf, dass die Patienten, die im Sinne einer generell verbesserten Gesundheitspflege auch früher das Prostatakarzinom diagnostiziert bekommen. Ebenfalls war nicht sicher erhebbar, ob die gegebene Patientenmedikation korrekt gewesen war und die Dauer oder Dosierung der entsprechenden Medikamente konnte ebenfalls nicht im Sinne der Studie komplett erhoben werden. Trotz aller Limitationen, auch der vorher genannten Studie, betonen die Autoren, dass ein möglicher Schwerpunkt zukünftiger chemopräventiver Therapieansätze des Prostatakarzinoms oder Patienten, die im Sinne einer aktiven Überwachung behandelt werden, lohnenswerte Aspekte sind, die die Statin-Anwendung weiterer Forschung zuführen sollte.