



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin



**Assoziation zwischen aktueller Medikation und dem
prostataspezifischen Antigen (PSA) im Serum in einem
deutschlandweiten Prostatakrebs-Screeningkollektiv
45-jähriger Männer**

Zübeyde Ertlav

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Kathleen Herkommer
2. apl. Prof. Dr. Peter B. Lupp

Die Dissertation wurde am 13.07.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	6
1.1 Das prostataspezifische Antigen.....	7
1.1.1 Geschichte und biochemische Eigenschaften	7
1.1.2 Bedeutung des PSA als Serummarker und Einflussfaktoren.....	8
1.2 Fragestellung	15
2 Material & Methodik.....	17
2.1 PROBASE-Studie	17
2.2 Probandenkollektiv.....	18
2.2.1 Soziodemographische Parameter.....	19
2.2.2 Lifestyle-Faktoren	20
2.2.3 Klinische Parameter.....	21
2.3 Untersuchte Medikamentenklassen	24
2.4 Prostataspezifisches Antigen	26
2.5 Angaben zur Statistik	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Erkrankungen und Medikamente	28
3.2 PSA und aktuelle Medikation	30
3.2.1 Metabolisch aktive Medikamente.....	31
3.2.2 Cyclooxygenase-Hemmer.....	31
3.2.3 Kardiovaskulär aktive Medikamente	32
3.2.4 Low-dose-Finasterid (1 mg/Tag).....	32
4 Diskussion	34
4.1 Metabolisch aktive Medikamente	34
4.1.1 Antidiabetika	34
4.1.2 Statine.....	39
4.2 Cyclooxygenase-Hemmer.....	42
4.3 Kardiovaskulär aktive Medikamente	45
4.4 Low-dose-Finasterid (1 mg/Tag).....	48
4.5 Stärken, Limitationen und Ausblick	52

5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	57
7	Publikationen	66
8	Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
AMPK	Adenosinmonophosphatkinase
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Rezeptor	Angiotensin-1-Rezeptor
BMI	Body Mass Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostatasyndrom
COX-Hemmer	Cyclooxygenase-Hemmer
DHT	Dihydrotestosteron
DPP	Dipeptidylpeptidase
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
fPSA	Freies prostataspezifisches Antigen
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IPSS	International Prostate Symptom Score
LDL	Low Density Lipoprotein
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAP	Prostataspezifische saure Phosphatase
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PROBASE	Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a baseline PSA value in young men
PSA	Prostataspezifisches Antigen
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
tPSA	Gesamt-Prostataspezifisches Antigen (total PSA)
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl.: World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: FLUSSDIAGRAMM DER STUDIENPOPULATION.....	27
ABBILDUNG 2: VERTEILUNG DER PSA-WERTE BEZOGEN AUF AKTUELLE MEDIKATION (METABOLISCH AKTIVE MEDIKAMENTE UND NICHTSTEROIDALE ANTIRHEUMATIKA) IM VERGLEICH ZU PSA-WERTEN VON MÄNNERN OHNE JEGLICHE MEDIKATION UND OHNE KOMORBIDITÄTEN.	32
ABBILDUNG 3: VERTEILUNG DER PSA-WERTE BEZOGEN AUF DIE AKTUELLE MEDIKATION (KARDIOVASKULÄR AKTIVE MEDIKAMENTE UND LOW-DOSE-FINASTERID) IM VERGLEICH ZU PSA-WERTEN VON MÄNNERN OHNE JEGLICHE MEDIKATION UND KOMORBIDITÄTEN (KONTROLLGRUPPE).	33

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: WHO KLASSIFIKATION DES BODY MASS INDEX.....	22
TABELLE 2: SOZIODEMOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIKA UND LIFESTYLE-FAKTOREN DER STUDIENPOPULATION (N = 15.452).....	28
TABELLE 3: HÄUFIGKEIT DER ERKRANKUNGEN DIABETES MELLITUS, ARTERIELLE HYPERTONIE UND HYPERLIPIDÄMIE.	29
TABELLE 4: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER EINGENOMMENEN MEDIKAMENTE SOWIE ANTEIL DER MÄNNER OHNE JEDLICHE MEDIKAMENTENEINNAHME UND OHNE JEDLICHE KOMORBIDITÄT.	29
TABELLE 5: PSA-WERTE IN ABHÄNGIGKEIT VON NICHT MEDIKAMENTÖS BEHANDELTEM DIABETES UND IN ABHÄNGIGKEIT DER AKTUELLEN MEDIKATION (METABOLISCH AKTIVE MEDIKAMENTE, COX-HEMMER, KARDIOVASKULÄR AKTIVE MEDIKAMENTE UND LOW-DOSE-FINASTERID).	30

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland und zeigt eine steigende Inzidenz mit dem Alter (Robert Koch Institut). Aufgrund des langsamen Tumorwachstums und des häufig asymptomatischen Verlaufs im Frühstadium, wird es meist nur im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung entdeckt. Hierzu gehören die digital-rektale Tastuntersuchung und die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum. Die Höhe des Erkrankungsalters mit der verbleibenden Lebenserwartung und das Risikoprofil bzgl. einer folgenden Metastasierung spielen bei der Therapieplanung eine Rolle. Je nach Risikostratifizierung anhand der histologischen Differenzierung des Tumors in der Prostatastanzbiopsie, der Höhe des PSA-Werts im Serum und der Tumorausbreitung kommen unterschiedliche Therapieoptionen in Frage:

Bei einem lokal begrenzten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom kann neben einer definitiven Therapie wie z.B. einer radikalen Prostatektomie oder einer Strahlentherapie auch eine aktive Überwachung (engl. „Active Surveillance“) zum Einsatz kommen. Dabei erfolgen engmaschige Kontrolluntersuchungen mittels PSA-Monitoring und ggf. mpMRTs oder Re-Biopsien mit einem möglichen Übergang zu einer kurativen Therapie bei Tumorprogress. Somit können Nebenwirkungen, die durch definitive Therapien entstehen können herausgezögert und ggf. sogar vermieden werden, was die Lebensqualität der Männer erheblich steigern kann.

Bei einem Prostatakarzinom mit einem mittleren bzw. hohen Risikoprofil wird primär eine operative Therapie oder eine Strahlentherapie empfohlen, wenn keine Metastasen vorliegen. Liegen diese bereits vor, so ist die Therapie der Wahl eine Hormon- und Chemotherapie.

Bei älteren Patienten mit einer tumorunabhängigen Lebenserwartung von unter 10 Jahren besteht zudem die Option eines „Watchful Waiting“ ohne Intention einer kurativen Therapie. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um eine palliative Strategie, bei dem der Fokus auf der Lebensqualität des Patienten und dem Management der Komplikationen der Erkrankung liegt. Das „Watchful Waiting“ sollte v.a. bei fortgeschrittenem Alter oder bei schwerwiegenden Begleiterkrankungen in Erwägung gezogen werden. (Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU))

1.1 Das prostataspezifische Antigen

1.1.1 Geschichte und biochemische Eigenschaften

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist heutzutage der wichtigste Gewebemarker der Prostata in der Urologie und wird als Früherkennungsparameter für Erkrankungen der Prostata eingesetzt. Sowohl bei der Früherkennung als auch der Tumornachsorge des Prostatakarzinoms spielt es eine wichtige Rolle. (Polascik, Oesterling, and Partin 1999)

Erste Untersuchungen zu gewebespezifischen Antigenen der Prostata wurden bereits von Ablin et al. 1970 durchgeführt (Ablin, Bronson, et al. 1970; Ablin, Soanes, et al. 1970). Die Identifikation des PSA im Seminalplasma (Hara et al. 1971) erfolgte schließlich 1971. Acht Jahre später konnte erstmals PSA aus Prostatagewebe isoliert werden und ließ sich sowohl in gesundem als auch in benigne und maligne verändertem Prostatagewebe nachweisen (Wang et al. 1979). Durch den Nachweis von PSA im menschlichen Serum (Papsidero et al. 1980) gelang letztlich die Entdeckung eines organspezifischen Serummarkers. Obwohl das PSA als gewebespezifisch für die Prostata gilt, wird es dennoch in geringen Konzentrationen auch in extraprostatischem Gewebe exprimiert, wie z.B. in den Periurethraldrüsen (Kamoshida and Tsutsumi 1990) oder in Brustgewebe. Allerdings leistet diese geringe PSA-Expression keinen relevanten Beitrag zum Serum-PSA-Spiegel wie bei prostatektomierten Patienten gezeigt werden konnte (Oesterling et al. 1996).

In den späten achtziger Jahren fand die PSA-Bestimmung im Serum ihren Einzug in die Klinik und wurde zunächst zur Verlaufskontrolle bei Prostatakarzinom und später auch zur Früherkennung und im Rahmen von Screeningstudien genutzt. Bevor das PSA entdeckt wurde, galt die prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) als urologischer Serummarker und Früherkennungsparameter für das Prostatakarzinom. Wie in zahlreichen Studien (Drago et al. 1989; Dupont et al. 1991; Oesterling 1991; Powell et al. 1989; Seamonds et al. 1986; Stamey et al. 1987) jedoch gezeigt werden konnte, ist das PSA der prostataspezifischen sauren Phosphatase weitaus überlegen und hat diese im klinischen Alltag abgelöst.

Das PSA ist ein 33 000 Dalton großes Glykoprotein, das in hohen Konzentrationen im Epithel der Prostata gebildet wird (Lilja 1985). Es gehört zur Familie der Kallikreine (Henttu and Vihko 1989; Lundwall and Lilja 1987) und dient nach Sekretion ins Seminalplasma der Verflüssigung des Ejakulats (Lilja et al. 1987). Geringe Mengen des PSA gelangen in die Blutzirkulation und können im Serum

laborchemisch nachgewiesen werden. Ein PSA-Anstieg kann sowohl bei benigne als auch bei maligne veränderten Prostataepithel vorkommen und somit erste Hinweise auf Erkrankungen der Prostata liefern. Zu den gutartigen Veränderungen der Prostata zählen z.B. Entzündungen (Prostatitis) sowie eine benigne Prostatahyperplasie (BPH). Letzteres ist eine gutartige Vergrößerung der Prostata, die vor allem die zentralen Anteile betrifft und per se keinen Krankheitswert hat. Da die Prostata direkt unterhalb der Harnblase sitzt und die Harnröhre ringförmig umschließt, kann es im Verlauf durch deren Vergrößerung zu einer Einengung der Harnröhre und somit zu Symptomen des unteren Harntrakts (sog LUTS = Lower Urinary Tract Symptoms) kommen. Bei hohem Leidensdruck kann daraus ein Behandlungsbedarf resultieren. Im Gegensatz dazu betrifft das Prostatakarzinom meist die peripheren Anteile und bleibt vor allem im Frühstadium lange symptomlos und unentdeckt. Allen gemeinsam ist eine Erhöhung des Serum-PSA-Werts. Anhand der Anstiegsgeschwindigkeit und der absoluten Höhe des PSA kann bereits eine grobe Differenzierung erfolgen: Ein akuter, kurzzeitiger Anstieg des PSA teils bis auf das 100-fache des Normwerts spricht dabei meist für eine akute, entzündliche Genese. Demgegenüber steht ein langsamer, stetiger Anstieg, welcher häufiger mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) assoziiert ist (Laino 2006). Bei Niedrig-Risiko Prostatakarzinomen, die unter einer aktiven Überwachung („Active Surveillance“) stehen, spricht ein stetiger Anstieg des PSA im Serum dagegen für ein Fortschreiten der Erkrankung und kann somit die Indikation zur kurativen Therapie nach sich ziehen.

1.1.2 Bedeutung des PSA als Serummarker und Einflussfaktoren

Die PSA-Bestimmung ist aktuell die am weitesten verbreitete laborchemische Untersuchung, die in der Früherkennung des Prostatakarzinoms angewandt wird. Laut der aktuellen S3-Leitlinien „Prostatakarzinom“ wird Männern ab dem 45. Lebensjahr und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren eine digital-rektale Tastuntersuchung zur Vorsorge empfohlen. Zusätzlich soll im ärztlichen Gespräch über die Vor- und Nachteile einer Früherkennungsmaßnahme mittels PSA-Test aufgeklärt und insbesondere über die Aussagekraft von negativen und positiven Testergebnissen informiert werden. Während die Tastuntersuchung von den gesetzlichen Krankenkassen als Kassenleistung übernommen wird, gehört die PSA-Bestimmung nicht zu diesen und muss somit als sogenannte „Individuelle

Gesundheitsleistung“ vom Patienten selbst getragen werden. Der Nutzen eines flächendeckenden Einsatzes einer PSA-Bestimmung zum Prostatakarzinom-Screening ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Da das Prostatakarzinom häufig symptomlos ist und trotz guter 5-Jahres-Überlebensrate von 89% (Robert Koch Institut), letal verlaufen kann, muss auf klinische Untersuchungen wie die PSA-Bestimmung im Serum zurückgegriffen werden, um eine Diagnosestellung auch im frühen Tumorstadium zu gewährleisten.

Seit Einführung der PSA-Bestimmung in den achtziger Jahren konnte über die ersten 20 Jahre ein stetiger Anstieg der Inzidenzrate des Prostatakarzinoms verzeichnet werden. Diese Entwicklung ist dem initial hohen Einsatz der PSA-Bestimmung als Früherkennungsmethode geschuldet und zeigt eine gute und hohe Detektionsrate von Prostatakarzinomen durch die PSA-Bestimmung. Seit 2003 zeigt sich nun eine relativ konstante Inzidenzrate und seit 2008 sogar ein leichter Rückgang. Dieser Trend beruht vermutlich auf einem - im Vergleich zu früher - kritischeren Einsatz der PSA-Bestimmung (Robert Koch Institut). Große internationale Screening-Studien wurden bereits durchgeführt. So konnte die europäische Prostatakrebs-Screening-Studie ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) nach 16 Jahren Follow-Up zeigen, dass das PSA-Screening zu einer 25-prozentigen Reduktion der prostatakarzinombedingten Mortalität führt. Allerdings muss hierfür eine hohe Rate an Überdiagnosen auf Kosten der Lebensqualität der Patienten in Kauf genommen werden. Denn nicht jedes Prostatakarzinom ist, aufgrund der meist günstigen Prognose, zwingend behandlungsbedürftig. Um einen Sterbefall an Prostatakarzinom zu vermeiden, müssen 570 Männer zum Screening eingeladen (NNI = number needed to invite) und dabei 18 zusätzliche Prostatakarzinome entdeckt (NND = number needed to diagnose) werden (Hugosson et al. 2019). Bei insgesamt 75,8% der Studienteilnehmer, die im Laufe der Zeit einen erhöhten PSA-Wert aufwiesen und einer Prostatabiopsie unterzogen wurden, lag ein negativer Biopsiebefund vor. Diese wurden somit falsch positiv gescreent (Schröder et al. 2014).

Gegner kritisieren häufig die niedrige Spezifität und somit die hohe Rate an falsch-positiven Testergebnissen der PSA-Wert-Bestimmung. Meist wird beruhend auf der Höhe des PSA im Serum die Indikation zur Biopsie gestellt. Daher ist es besonders wichtig Einflussfaktoren auf das PSA zu kennen und die Ergebnisse entsprechend zu interpretieren. Aufgrund der Anfälligkeit des PSA-Werts für

bestimmte Einflussfaktoren ist eine Wiederholung der PSA-Bestimmung bei erstmalig erhöhtem PSA-Wert im kurzfristigen, zeitlichen Verlauf unerlässlich. Erst nach Verifikation des erhöhten Wertes sollte die endgültige Indikation zur Biopsie gestellt werden, um unnötigen Biopsien vorzubeugen.

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen sowie zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft des PSA-Wertes werden zusätzlich verschiedene PSA-Isoformen herangezogen, welche eine höhere diagnostische Sicherheit und damit eine verbesserte Detektionsrate von Prostatakrebs versprechen (Catalona, Smith, and Ornstein 1997). Diese umfassen neben dem Gesamt-PSA (tPSA) auch das freie PSA (fPSA), das in ungebundener Form im Serum vorliegt, sowie den Quotienten aus beiden genannten Werten (PSA-Quotient). Nichtsdestotrotz ist die deutlich geringere Stabilität des fPSA, verglichen mit dem Gesamt-PSA, eine mögliche Fehlerquelle in der Praxis. Bei zu langer Lagerung der Blutproben können falsch niedrige fPSA-Werte resultieren und so die Ergebnisse verfälschen (Fornara et al. 2004). Eine weitere Größe, die bei der Abgrenzung zu anderen Ursachen (z.B. Entzündung oder benigne Hyperplasie) gegenüber einem Prostatakarzinom zusätzlich hilfreich sein kann, ist die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity), mit der ein PSA-Wert in einer bestimmten Zeit ansteigt. Ein umfangreiches Review aus dem Jahr 2014 konnte jedoch keinen Mehrnutzen der PSA-Velocity gegenüber der alleinigen PSA-Wert-Bestimmung feststellen (Loughlin 2014) und lässt deren klinische Bedeutung somit in den Hintergrund rücken.

Dennoch gibt es eine Reihe von Faktoren, die die Gesamtkonzentration des PSA im Serum verändern und so zu falsch-hohen, positiven Ergebnissen bzw. zu falsch-niedrigen, negativen Ergebnissen und somit zu einer Verzögerung der Diagnose führen können. Generell gilt ein Gesamt-PSA > 4 ng/ml als suspekt und als weiter abklärungsbedürftig. Eine endogene, physiologische Einflussgröße ist z.B. das Prostatavolumen, welches mit steigendem Alter in den meisten Fällen zunimmt. Dadurch steigt auch der Serumspiegel des PSA. So ist bei einem gesunden 60-jährigen Mann physiologisch mit einem jährlichen PSA-Anstieg von ca. 3,2% (0,04 ng/ml) (Oesterling, Jacobsen, et al. 1993) bzw. einem Anstieg von 0,2 ng/ml pro Gramm benignem Prostatagewebe zu rechnen (Stamey et al. 1987). Gleichzeitig kann auch unabhängig vom Prostatavolumen durch Zellumbau mit steigendem Alter, ein erhöhter PSA-Wert resultieren. Daher sollten PSA-Werte immer in Abhängigkeit

von Alter und Prostatavolumen interpretiert werden. Bereits kurz nach Einführung des PSA wurden Empfehlungen für altersabhängige Normwerte veröffentlicht:

- 40 – 49 Jahre: 2,5 ng/ml
- 50 – 59 Jahre: 3,0 ng/ml
- 60 – 69 Jahre: 4,0 ng/ml
- über 70 Jahre: 5,0 ng/ml

Ziel ist es, hiermit eine unnötige Biopsie möglichst zu vermeiden ohne dabei ein behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom zu übersehen.

Neben endogenen Einflussgrößen können ebenfalls exogene, diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu erheblichen Veränderungen des PSA-Werts führen. Hierzu gehören unter anderem die digital-rektale Tastuntersuchung, die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) sowie die Entnahme einer Gewebeprobe, welche durch Manipulation bzw. Verletzung von Prostatagewebe kurzzeitig eine vermehrte Freisetzung von PSA ins Serum verursachen können (Price et al. 2001). Sowohl bei Prostatastanzbiopsien als auch bei der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) zeigten zahlreiche Studien einen signifikanten, kurzzeitigen Anstieg des Serum-PSA-Spiegels (Stamey et al. 1987; Vesey et al. 1988; Dew et al. 1999; Oesterling, Rice, et al. 1993). Bei der transurethralen Resektion der Prostata (TURP) variierte der postinterventionelle PSA-Anstieg vom 6- bis zum 50-fachen des Ausgangswertes und brauchte im Durchschnitt 18 Tage bis zur Normalisierung (Range 12 bis 30 Tage) (Oesterling, Rice, et al. 1993). Daher sollte nach einem Eingriff an der Prostata mindestens 6 Wochen bis zur nächsten PSA-Bestimmung gewartet werden, um verlässliche und unverfälschte Werte zu erhalten. Umgekehrt resultiert, nach kurzzeitigem PSA-Anstieg, auf lange Sicht durch eine transurethrale Prostataresektion (TURP) oder durch eine Prostata-Adenomektomie ein erheblich verminderter PSA-Wert aufgrund eines verminderten Prostatavolumens.

Neben diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen gehören auch Erkrankungen der Prostata wie die akute oder chronische Prostatitis (Sindhwani and Wilson 2005) sowie die benigne Prostatahyperplasie (BPH) (Hedelin, Johansson, and Ströberg 2005) zu den Faktoren, die eine PSA-Wert-Erhöhung hervorrufen. Eine PSA-Wert-Erhöhung durch eine akute Entzündung ist meist durch einen sehr rapiden und starken Anstieg des PSA gekennzeichnet, wohingegen eine BPH meist einen

langsamen Anstieg im Verlauf und – absolut gesehen – einen deutlich geringeren PSA-Anstieg verursacht. Eine BPH kann bei Entwicklung von Symptomen (abgeschwächter Harnstrahl, Restharnbildung, Pollakisurie, Nykturie, usw.) behandelt werden. Zur Therapie werden u.a. sogenannte 5 α -Reduktase-Hemmer eingesetzt. Diese führen bei Einnahme nachweislich zu einer bis zu 50-prozentigen Reduktion des PSA-Wertes durch Volumenreduktion der Prostata (Etzioni et al. 2005). In Deutschland zugelassene Medikamente aus dieser Wirkstoffklasse sind Finasterid und Dutasterid. Beide werden zur Behandlung der symptomatischen BPH und in geringerer Dosierung auch zur Therapie der androgenetischen Alopezie bei Männern eingesetzt. 5 α -Reduktase-Hemmer inhibieren das Enzym 5 α -Reduktase, das die Umwandlung des männlichen Sexualhormons Testosteron in das wesentlich aktivere Dihydrotestosteron (DHT) katalysiert. Durch dessen Hemmung wird die Konzentration an Dihydrotestosteron gesenkt und die von ihm ausgehende Wirkung reduziert (Gormley et al. 1992) (Roehrborn et al. 2002). Dies führt langfristig zu einer deutlichen Verminderung des Prostatavolumens und zur Linderung der damit einhergehenden obstruktiven Miktionsbeschwerden. Der Effekt von 5 mg Finasterid pro Tag auf das PSA wurde bereits in mehreren Studien an Männern mit symptomatischer BPH untersucht (Guess et al. 1996). Es zeigte sich eine knapp 50-prozentige Reduktion des PSA-Wertes innerhalb der ersten 12 Monate nach Beginn der Therapie (Marks et al. 2006). Ob eine niedrigdosierte Finasteridtherapie (1 mg/Tag), wie sie bei androgenetischer Alopezie (Haarausfall) eingesetzt wird, eine ähnliche Auswirkung auf den PSA-Wert hat, ist noch unklar. D'Amico et al. zeigten, dass auch bei niedrigdosierter, täglicher Finasterideinnahme (1 mg/Tag) eine Reduktion des PSA-Spiegels um 40% bei Männern im Alter zwischen 40 und 49 Jahren resultiert (D'Amico and Roehrborn 2007). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kang et al. 2017: Sie konnten zeigen, dass eine niedrigdosierte Therapie mit 5 α -Reduktase-Hemmern (Finasterid 1,25 mg/Tag; Dutasterid 0,5 mg alle 3 Tage) eine 27,8-prozentige Verringerung des PSA-Spiegels bewirkt (Kang et al. 2017). Zwar zeigten diese Studien bereits, dass auch eine niedrigere Dosierung von 5 α -Reduktase-Hemmern eine klinisch relevante Auswirkung auf den PSA-Wert haben kann, dennoch ist die aktuelle Datenlage noch nicht ausreichend, um eine Empfehlung zur Anpassung der Referenzbereiche auszusprechen. Im Gegensatz dazu wird bei einer täglichen Dosis von 5 mg Finasterid (wie sie bei einer symptomatischen BPH verabreicht wird) ab einer Einnahmedauer von einem Jahr

eine Verdopplung des PSA-Wertes empfohlen, um den tatsächlichen PSA-Wert einschätzen und somit eine validere Aussage treffen zu können (Guess et al. 1996). Dadurch soll eine Verzögerung der Diagnose einer möglichen, durch Einnahme von 5 α -Reduktase-Hemmern maskierten, Prostatakreberkrankung verhindert werden. Zahlreiche Studien legen nahe, dass neben 5 α -Reduktase Hemmern auch weitere Medikamente den PSA-Wert signifikant beeinflussen können. Eine im Jahr 2010 veröffentlichte Studie von Chang et al. untersuchte die 10 am häufigsten verschriebenen Medikamente und klinisch relevante Medikamentenkombinationen auf ihren Einfluss auf den PSA-Wert im Rahmen einer nationalen Ernährungsstudie (National Health and Nutrition Examination Survey) in den USA. Unter den untersuchten 10 Medikamenten waren Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer), Betablocker und ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) die meistverschriebenen Präparate. Ebenfalls untersucht wurden PPI (Protonenpumpeninhibitoren), Sulfonylharnstoffe, Calciumkanal-Blocker, Thiaziddiuretika, NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika), SSRI (selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren) und Alphablocker. Insgesamt wurden 1.864 Männer im Mindestalter von 40 Jahren (medianes Alter: 53 Jahre) und mindestens einem vorliegenden PSA-Wert in die Studie eingeschlossen. Die Studie zeigte, dass es eine inverse Korrelation zwischen der Höhe des PSA und der regelmäßigen Einnahme von NSAR, Statinen und Thiaziddiuretika gab. So war eine 5-jährige Therapiedauer mit den zuvor genannten Präparaten mit 6%, 13% und 26% niedrigeren PSA-Werten assoziiert. Selbst bei einer deutlich kürzeren Therapiedauer von nur einem Jahr zeigten sich die Ergebnisse signifikant (Reduktion des PSA-Wertes um 1%, 3% und 6%).

Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So wird angenommen, dass vor allem Statine (Cyrus-David et al. 2005; Hamilton et al. 2008), NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) (Fowke et al. 2009) sowie antidiabetische Medikamente (Jayalath et al. 2016; Randazzo et al. 2015) eine klinisch relevante, senkende Wirkung auf den PSA-Wert haben. Gerade bei Letzteren ist jedoch unklar, ob die antidiabetische Medikation oder der Diabetes als Erkrankung selbst die Ursache für die niedrigeren PSA-Werte ist (Randazzo et al. 2015; Jayalath et al. 2016).

Die Wirkmechanismen dieser Medikamente und die Ursache für eine Senkung des PSA sind weitestgehend unklar und werden aktuell noch erforscht. Dennoch gibt es einige Ansätze, die mögliche Erklärungen liefern können. Eine der gängigsten

Hypothesen für eine PSA-Senkung durch Statine ist ein niedrigerer Cholesterinspiegel, der durch Statineinnahme resultieren soll. Statine wirken durch eine Hemmung der sog. HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase), dem Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese. Durch die reduzierte Bildung von Cholesterin, dem Vorläufer der Androgen- und Kortikoidsynthese, kommt es zu einer geringeren Konzentration von Androgenen im Serum. Demzufolge ist ein geringerer Androgeneffekt auf die Prostatazelle zu beobachten mit weniger androgeninduzierter Biosynthese von PSA. Anders hierzu wird bei NSAR die antiinflammatorische Wirkung als Ursache für die PSA-Senkung angenommen. NSAR sind Medikamente, die in der Schmerztherapie sowie zur Entzündungshemmung eingesetzt werden. Sie hemmen das Enzym Cyclooxygenase, welches an der Bildung von Prostaglandinen, einem typischen Mediator für Entzündung, beteiligt ist. Metformin hingegen soll hauptsächlich durch Downregulation von Androgenrezeptoren seine PSA-senkende Wirkung entfalten (Lee et al. 2014; Wang et al. 2015). Zudem kann es indirekt wie die beiden erstgenannten Medikamentenklassen durch seine antiinflammatorische (Saisho 2015) und lipidsenkende Wirkung Einfluss auf die Höhe des PSA im Serum nehmen. Alle bisherigen Studien untersuchten Medikamenteneinflüsse auf das PSA in einem Probandenkollektiv im Alter zwischen 52 und 66 Jahren. Insbesondere für Männer im Alter zwischen 45 und 50 Jahren, welchen eine PSA-Bestimmung als Früherkennungsmaßnahme laut Leitlinien empfohlen wird, weist die aktuelle Studienlage keine ausreichenden Daten auf. Vor diesem Hintergrund wurden in vorliegender Studie mögliche medikamentös bedingte Einflüsse auf den PSA-Wert ausschließlich an Männern im Alter von 45 Jahren untersucht. Eine korrekte Interpretation des PSA-Werts ist vor allem in dieser Altersgruppe besonders wichtig, da weitere Untersuchungen wie z.B. Intervalle der nächsten PSA-Bestimmungen oder die Indikation zur Biopsie auf diesem Ergebnis beruhen.

1.2 Fragestellung

Im Hinblick auf die klinische Relevanz des Prostatakarzinoms als häufigste maligne Erkrankung des Mannes ist die Bestimmung des PSA als Gewebemarker der Prostata von großer Bedeutung und spielt in der Früherkennung eine wichtige Rolle. In Deutschland sollen laut aktueller S3-Leitlinie Männer ab einem Alter von 45 Jahren über die Möglichkeit von Früherkennungsmaßnahmen wie dem PSA-Test aufgeklärt und insbesondere über dessen Vor- und Nachteile informiert werden. Aufgrund verschiedener Einflussfaktoren kann die Höhe des PSA in relevantem Ausmaß beeinflusst werden und somit das Testergebnis verfälscht sein. Insbesondere in der Früherkennung ist jedoch die korrekte Interpretation unter Berücksichtigung aller Einflussfaktoren unerlässlich. Häufig ist diese initiale PSA-Bestimmung im Rahmen der Früherkennung, auch Basis-PSA genannt, ausschlaggebend für weitere Untersuchungen wie z.B. eine Biopsie oder für weitere Intervalle der PSA-Bestimmung. So kann ein durch Einflussfaktoren erhöhter PSA-Wert zu einer unnötigen Biopsie oder ein erniedrigter PSA-Wert zu einer Verzögerung der Diagnosestellung einer Prostatakarzinomerkrankung führen.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel dieser Arbeit eine mögliche Assoziation von Medikamenten, die zum Großteil bereits in Studien untersucht wurden, auf das PSA bei Männern zu untersuchen. Besonderes Augenmerk galt dabei den Medikamentenklassen, die im klinischen Alltag häufig verschrieben werden.

Ausreichend Evidenz liegt dafür vor, dass eine Einnahme von 5 α -Reduktase-Hemmern (Finasterid 5 mg/Tag und Dutasterid 0,5 mg/Tag), die zur Behandlung von Symptomen des unteren Harntrakts eingesetzt werden, zu einer Erniedrigung des PSA von bis zu 50% führen. Ob eine niedriger dosierte Finasteridtherapie (1 mg/Tag) wie sie zur Behandlung einer androgenetischen Alopezie eingesetzt wird, einen ähnlichen Einfluss auf den PSA-Wert hat, ist noch unklar. Daher wurde in vorliegender Arbeit zusätzlich die Auswirkung einer niedrigdosierten Finasteridtherapie mit einer Dosierung von 1 mg/Tag auf das PSA untersucht.

Im Rahmen der PROBASE-Studie wurden zwischen 2014 und 2018 mehr als 15.000 Männer im Alter von 45 Jahren mit einer PSA-Wert-Bestimmung in die vorliegende Studie eingeschlossen und eine mögliche Assoziation aktuell eingenommener Medikamente mit dem PSA-Wert untersucht. Untersuchte Medikamentenklassen waren neben metabolisch (*Metformin*, *Insulin*, *Statine*) und kardiovaskulär aktiven

Medikamenten (*Betablocker, Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer, Calciumkanal-Blocker, Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten*) die Klasse der Cyclooxygenase-Hemmer sowie eine niedrigdosierte Finasteridtherapie (1 mg/Tag). Die PSA-Werte der Männer mit Einnahme des untersuchten Medikaments wurden mit den PSA-Werten von Männern aus der Kontrollgruppe verglichen. Als Kontrollgruppe dienten gesunde 45-jährige Männer ohne jegliche Medikamenteneinnahme und ohne jegliche Komorbiditäten aus dem Kollektiv.

2 Material & Methodik

2.1 PROBASE-Studie

Die Daten der vorliegenden Dissertation stammen aus der PROBASE-Studie (Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a baseline PSA value in young men), einer deutschlandweiten multizentrischen Prostatakrebs-Screening-Studie. Dabei handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie mit vier großen Studienzentren in Düsseldorf, Hannover, Heidelberg und München. Sie untersucht ein modernes Konzept zum risikoadaptierten PSA-Screening. Dabei wird auf der Grundlage eines Basis-PSA-Wertes im Alter von 45 bzw. 50 Jahren das individuelle Risiko des Mannes ermittelt und in Abhängigkeit von der Höhe des PSA-Wertes die weiteren PSA-Tests durchgeführt. Insgesamt wurden ca. 46.600 Männer in einem Zeitraum von knapp 6 Jahren in die Studie eingeschlossen. Mit einem Follow-Up von 15 Jahren ist sie auf insgesamt 20 Jahre angesetzt.

Einschlusskriterien der PROBASE-Studie sind neben einem Alter von 45 Jahren, eine schriftliche Einverständniserklärung des Teilnehmers, die nach einem ärztlichen Aufklärungsgespräch zu erbringen ist, und die regelmäßige Teilnahme an den Untersuchungen. Eine bereits diagnostizierte Prostatakrebserkrankung in der Vorgeschichte oder zum aktuellen Zeitpunkt gilt als Ausschlusskriterium.

Männer im Alter von 45 Jahren aus den oben genannten Städten und Umgebung wurden mit Hilfe der Einwohnermeldeämter ermittelt und durch die jeweiligen Studienzentren per Post eingeladen an der Studie teilzunehmen. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu vermeiden, war eine selbstständige Meldung zur Studienteilnahme nicht möglich.

Die Studie umfasst zwei Studienarme, wobei die Zuteilung der Teilnehmer zu einer der beiden Gruppen 1:1 randomisiert erfolgte:

- Studienarm A: Bestimmung des Basis-PSA-Wertes im Alter von 45 Jahren.
- Studienarm B: Bestimmung des Basis-PSA-Wertes mit einer Verzögerung von 5 Jahren, d.h. im Alter von 50 Jahren.

Anhand des ermittelten Basiswertes wurden dann die Zeitabstände der weiteren PSA-Testungen festgelegt:

- Männer mit einem Basis-PSA-Wert $< 1,5$ ng/ml wurden erst in einem Zeitabstand von 5 Jahren zur erneuten PSA-Wert-Kontrolle eingeladen (low risk Gruppe).
- Männer mit einem Basis-PSA-Wert $\geq 1,5$ ng/ml und $< 3,0$ ng/ml dagegen wurden bereits nach 2 Jahren zur erneuten PSA-Wert-Kontrolle eingeladen (intermediate risk Gruppe).
- Männer mit einem Basis-PSA-Wert $\geq 3,0$ ng/ml erhielten zunächst im Abstand von 2 Wochen eine erneute PSA-Wert-Bestimmung, um Messfehler auszuschließen. Bei unverändert hohen PSA-Werten ≥ 3 ng/ml erfolgte schließlich die finale Zuordnung (high risk Gruppe).

Ziel der PROBASE-Studie ist es zu zeigen, dass ein verzögerter Beginn des risikoadaptierten PSA-Screenings keine negative Auswirkung auf eine mögliche Metastasierung des Prostatakarzinoms hat. Dies würde bedeuten, dass Männer, die das PSA-Screening erst mit 50 Jahren beginnen bis zu ihrem 60. Lebensjahr nicht häufiger an einem fortgeschrittenen, bereits metastasierten Prostatakarzinom erkranken, als Männer, die das entsprechende Screening bereits im Alter von 45 Jahren beginnen. Weiterhin soll untersucht werden, ob der verzögerte Beginn des risikoadaptierten PSA-Screenings unnötige Untersuchungen und Überdiagnosen reduzieren kann. (Arsov et al. 2013; Esch, Arsov, and Albers 2013)

2.2 Probandenkollektiv

Das in der vorliegenden Dissertation endgültig untersuchte Probandenkollektiv setzte sich aus den Teilnehmern der PROBASE-Studie zusammen, die in den ersten 4 Jahren, d.h. im Zeitraum von April 2014 bis April 2018 rekrutiert und in die Studie eingeschlossen wurden. Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Kaukasische Studienteilnehmer des Studienarms A (vorliegender PSA-Wert)

Ausschlusskriterien:

- Studienteilnehmer des Studienarms B (kein vorliegender PSA-Wert mit 45 Jahren)
- Männer mit einem International Prostate Symptom Score (IPSS) > 7 (moderate bis schwere Symptome)
- Therapie mit 5 α -Reduktase-Hemmern, aufgrund eines benignen Prostatasyndroms (5 mg/Tag)
- Prostatabiopsie in der Eigenanamnese, Prostatitis, transurethrale Prostataresektion (TURP) sowie bilaterale Orchiektomie
- Unbehandelter Hypogonadismus

Zur Beschreibung des Studienkollektivs wurden zusätzlich soziodemographische und klinische Parameter erhoben. Diese wurden zum einen durch selbstausgefüllte standardisierte Fragebögen durch die Probanden selbst und zum anderen durch Studienärzte im Aufklärungsgespräch und in der Eingangsuntersuchung erfasst. Im Folgenden sollen diese Parameter näher erläutert werden.

2.2.1 Soziodemographische Parameter

Versicherungsstatus

Der Krankenversicherungsstatus wurde im Aufklärungsgespräch am Tag des Studieneinschlusses durch einen Studienarzt erhoben und dokumentiert. Aufgrund der gesetzlich geregelten Versicherungspflicht in Deutschland ergaben sich hieraus 2 Gruppen:

- gesetzlich versichert
- privat versichert

Bildungsstatus

Der Bildungsstatus wurde anhand folgender Frage durch Selbstauskunft der Probanden ermittelt:

Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie?

- Von der Schule abgegangen ohne Hauptschulabschluss
(Volksschulabschluss)
- Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)
- Realschulabschluss (Mittlere Reife)
- Polytechnische Oberschule der DDR mit Abschluss der 8. oder 9. Klasse
- Polytechnische Oberschule der DDR mit Abschluss der 10. Klasse
- Fachhochschulreife, Abschluss einer Fachoberschule
- Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife / Abitur (Gymnasium bzw.
Erweiterte Oberschule, auch Erweiterte Oberschule mit Lehre)
- Abitur über zweiten Bildungsweg nachgeholt
- Einen anderen Schulabschluss:
- _____
- Weiß nicht

Bei einem anderen Schulabschluss wurde die Antwort einem Äquivalent zugeordnet.
Die Antwort „Weiß nicht“ ging als Missing in die Statistik ein.

- Niedrige Schulbildung (Hauptschule oder von der Schule abgegangen)
- Mittlere Schulbildung (Realschule bis Polytechnische Oberschule der
DDR mit Abschluss in der 10. Klasse)
- Hohe Schulbildung (Fachhochschulreife, Abschluss einer
Fachoberschule oder höher)

2.2.2 Lifestyle-FaktorenNikotinkonsum

Mit folgender Frage wurde der Nikotinkonsum der Teilnehmer erhoben:

Rauchen Sie gegenwärtig regelmäßig Tabakwaren?

- Ja. Wie viele Zigaretten pro Tag? ____ Stück
 Seit wann? _____ (Jahr)
 Wie viele Zigarren pro Tag? ____ Stück
 Seit wann? _____ (Jahr)
- Nein, ich bin Nichtraucher seit _____ (Jahr)
- Nein, ich habe noch nie regelmäßig geraucht.

Daraus ergaben sich 2 Gruppen:

- Raucher
- Nichtraucher (inklusive Ex-Raucher)

Körperliche Aktivität

Zur Ermittlung der körperlichen Aktivität wurde die Häufigkeit der sportlichen Betätigung als Maß herangezogen, wobei eine Mindestdauer von 30 Minuten als „körperlich aktiv“ gewertet wurde.

Wie oft sind Sie in der Woche für mindestens 30 Minuten körperlich aktiv (beispielsweise Spaziergehen, Radfahren, Gartenarbeit)?

- < 1 Mal
- 1 Mal
- 2 bis 3 Mal
- 4 bis 5 Mal
- 6 Mal
- Täglich

Anhand dieser Frage wurden die Probanden in 2 Gruppen eingeteilt:

- Körperliche Aktivität ≤ 1 Mal pro Woche
- Körperliche Aktivität > 1 Mal pro Woche

2.2.3 Klinische Parameter

Body Mass Index (BMI)

Der BMI ist eine Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße. Er ist für beide Geschlechter gleich und altersunabhängig. Er berechnet sich durch die Division des Körpergewichts in Kilogramm (kg) durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (m):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

Zur besseren Beurteilung und Interpretation des BMI erfolgt nach der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) eine Klassifikation in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas. (World Health Organization)

Tabelle 1: WHO Klassifikation des Body Mass Index.

Klassifikation	BMI (kg / m ²)
Untergewicht	< 18,50
schwergradig	< 16,00
mittelgradig	16,00 – 16,99
leichtgradig	17,00 – 18,49
Normalgewicht	18,50 – 24,99
Übergewicht	≥ 25,00
Prä-Adipositas	25,00 – 29,99
Adipositas	≥ 30,00
Adipositas I°	30,00 – 34,99
Adipositas II°	35,00 – 39,99
Adipositas III°	≥ 40,00

Für die Auswertung erfolgte eine Unterteilung des BMI in 4 Gruppen:

- < 25,0 kg/m² (Normal- und Untergewicht)
- 25,0 – 29,9 kg/m² (Übergewicht)
- 30,0 – 34,9 kg/m² (Adipositas I°)
- ≥ 35,0 kg/m² (Adipositas II° - III°)

Internationaler Prostata-Symptomen-Score (IPSS)

Mittels IPSS werden irritative und obstruktive Miktionsstörungen abgefragt. Beinahe jeder Mann ist mit zunehmendem Alter in unterschiedlichem Ausprägungsgrad von Miktionsbeschwerden betroffen, die durch eine Zunahme des Prostatavolumens hervorgerufen werden. Bereits ab dem 50. Lebensjahr ist eine Zunahme der Prävalenz des Benigen Prostatasyndroms (BPS) bei Männern zu verzeichnen. Unter dem Begriff des BPS werden obstruktive und irritative Miktionsstörungen zusammengefasst, die durch eine gutartige Vergrößerung der Prostata verursacht werden. Weshalb es zu einer Prostatavergrößerung im Alter kommt ist nicht abschließend geklärt.

Der Internationale Prostata-Symptomen-Score (IPSS) ist ein Fragebogen, der zur Beurteilung des Ausprägungsgrades des BPS anhand der Symptome dient. Der IPSS umfasst sieben Fragen zu typischen Symptomen der Erkrankung und eine Frage zur Lebensqualität. Für die sieben Symptome werden je nach Schweregrad jeweils 0 bis 5 Punkte vergeben. Anhand dieses Punktesystems wurden die Probanden in vorliegender Studie in eine Gruppe ohne Symptomatik (0 Punkte) und

eine mit milder Symptomatik (1 - 7 Punkte) eingeteilt. Im Nachfolgenden ist der entsprechende Fragebogen abgebildet.

Internationaler Prostata-Symptomen-Score (IPSS)						
<i>Die Fragen beziehen sich alle auf die letzten 4 Wochen</i>						
	niemals	seltener als in einem von 5 Fällen	seltener als in der Hälfte der Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte der Fälle	fast immer
Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Wie oft während des letzten Monats mussten Sie mehrmals aufhören und wieder neu beginnen beim Wasserlassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.	0x pro Nacht	1x pro Nacht	2x pro Nacht	3x pro Nacht	4x pro Nacht	mehr als 4x pro Nacht
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?						
ausgezeichnet	zufrieden	überwiegend zufrieden	gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	überwiegend unzufrieden	unglücklich	sehr schlecht
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Erfassung der Vorerkrankungen erfolgte im Rahmen des ärztlichen Gesprächs bei der Eingangsuntersuchung. In der Auswertung wurde das Augenmerk vor allem auf kardiovaskuläre Risikofaktoren gelegt:

- Diabetes mellitus
 - Ja, unter medikamentöser Therapie
 - Ja, ohne medikamentöse Therapie
 - Nein
- Arterielle Hypertonie
 - Ja
 - Nein
- Hyperlipidämie
 - Ja
 - Nein

Insbesondere bei Diabetes mellitus erfolgte eine zusätzliche Einteilung bei Vorliegen der Erkrankung in jeweils eine Subgruppe mit und ohne medikamentöse Therapie. Ziel war es hierdurch Hinweise darauf zu erlangen, ob die Erkrankung selbst oder die antidiabetischen Medikamente mit Veränderungen des PSA assoziiert sind. Für die beiden anderen Erkrankungen wurde diese Unterteilung, aufgrund zu kleiner Subgruppen, nicht gesondert vorgenommen.

2.3 Untersuchte Medikamentenklassen

Die Erhebung und Dokumentation der Medikamentenanamnese erfolgte durch routinierte Studienärzte im Aufklärungsgespräch mit den Studienteilnehmern. Neben Substanzname wurde auch die Dauer der Medikamenteneinnahme erhoben.

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die in den Fragebögen durch den Arzt schriftlich dokumentierten Daten in die Datenbank *Onkostar* (webbasiertes Tumordokumentationsregister) übertragen. In einem zweiten Schritt wurde jedes Medikament auf seinen Wirkstoff überprüft und in die unten genannten Subgruppen kategorisiert. Bei Kombinationspräparaten mit fixen Dosen oder mehreren eingenommenen Medikamenten erfolgte eine Kategorisierung in jeweils jede vorkommende Subgruppe.

Es wurden insgesamt 4 Klassen festgelegt, von denen dann wiederum 3 in Subgruppen unterteilt wurden:

-
- Metabolisch aktive Medikamente:
- Metformin
 - Insulin
 - Andere Antidiabetika
 - Unbekannte Antidiabetika
 - Statine
- Kardiovaskulär aktive Medikamente:
- Betablocker
 - Thiaziddiuretika
 - ACE-Hemmer
 - Calciumkanal-Blocker
 - AT1-Rezeptor-Antagonisten
- Cyclooxygenase-Hemmer:
- NSAR
 - ASS

Low-Dose-Finasterid 1 mg/Tag

Im Wesentlichen wurde sich bei Diabetes mellitus auf die häufigsten und oft als Erstlinienmedikation eingesetzten Wirkstoffe Metformin und Insulin beschränkt. Deutlich seltener verordnete Medikamente wurden unter „andere Antidiabetika“ zusammengefasst (z.B. Sulfonylharnstoffe, Glinide, usw.). Diese Subgruppe ist folglich eine heterogene Gruppe bestehend aus Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Die Subgruppe „unbekannte Antidiabetika“ hingegen beinhaltet alle Medikamente, deren Handelsname bzw. Wirkstoff vom Probanden nicht benannt werden konnte und auch anderweitig nicht eruierbar war.

Die Klasse der Cyclooxygenase-Hemmer wurde in 2 Subgruppen unterteilt. Zum einen in die allgemeine Subgruppe der NSAR, in die auch das ASS einging und zum anderen in eine gesonderte Subgruppe, welche nur die Probanden mit ASS-Einnahme beinhaltete.

Die Einnahmedauer und Dosierung der einzelnen Medikamente gingen nicht in die Auswertung ein. Eine Sonderklasse stellte das Finasterid dar. Hier wurde explizit die Einnahme von Low-dose-Finasterid (1 mg/Tag) untersucht.

2.4 Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist ein Glykoprotein, das hauptsächlich von der Prostata und in sehr geringen Mengen auch von den periurethralen Drüsen gebildet wird. Es kommt physiologisch bei Männern vor und dient der Verflüssigung des Ejakulats. In geringen Mengen gelangt das PSA auch in den Blutkreislauf, wo es laborchemisch gemessen werden kann. Im Rahmen der PROBASE-Studie erfolgte bei allen Probanden des Studienarms A zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine solche PSA-Wert-Bestimmung im Serum. Für eine hohe Qualitätssicherung und Einheitlichkeit in den vier Studienzentren erfolgte die Blutabnahme sowie die Messung des PSA nach sog. Standard Operating Procedures (SOPs). Jede Blutabnahme wurde von instruierten Studienärzten durchgeführt. Die Messung der PSA-Konzentration erfolgte via Cobas Assay (in Düsseldorf und Heidelberg) und Elecsys Assay (in Hannover und München). In beiden Fällen handelt es sich um einen Immunoassay, einem biochemischen Test, der zur Bestimmung von Molekülen (in diesem Fall des PSA), durch Antigen-Antikörper-Reaktion dient.

2.5 Angaben zur Statistik

Zur deskriptiven Darstellung des Studienkollektivs wurden absolute und relative Häufigkeiten und prozentuale Anteile verwendet. Median, Mittelwert, Minimum und Maximum sowie 1. und 3. Quartil wurden angegeben. Um eine Assoziation zwischen dem PSA-Wert und der aktuellen Medikamenteneinnahme zu beurteilen, wurden die PSA-Werte der Probanden, die ein bestimmtes Medikament einnehmen, mit den PSA-Werten von Probanden ohne jegliche Medikamenteneinnahme und Komorbiditäten verglichen (Kontrollgruppe). Dies erfolgte anhand von Wilcoxon- und Kruskal-Wallis Tests. Das Signifikanzniveau für die statistischen Tests wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die Ergebnisse wurden in Form von Tabellen und Box-Whisker-Plots veranschaulicht. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SAS (*Statistical Analysis Systems*) in der deutschen Version 9.3.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von April 2014 bis April 2018 wurden insgesamt 34.334 Probanden in die PROBASE-Studie aufgenommen. Teilnehmer des Studienarms B wurden, aufgrund der verzögerten PSA-Wert-Bestimmung, aus der vorliegenden Begleitstudie ausgeschlossen. Nach Beachtung weiterer Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 15.452 Probanden in diese Studie eingeschlossen werden. Abbildung 1 zeigt ein Flussdiagramm der Studienpopulation.

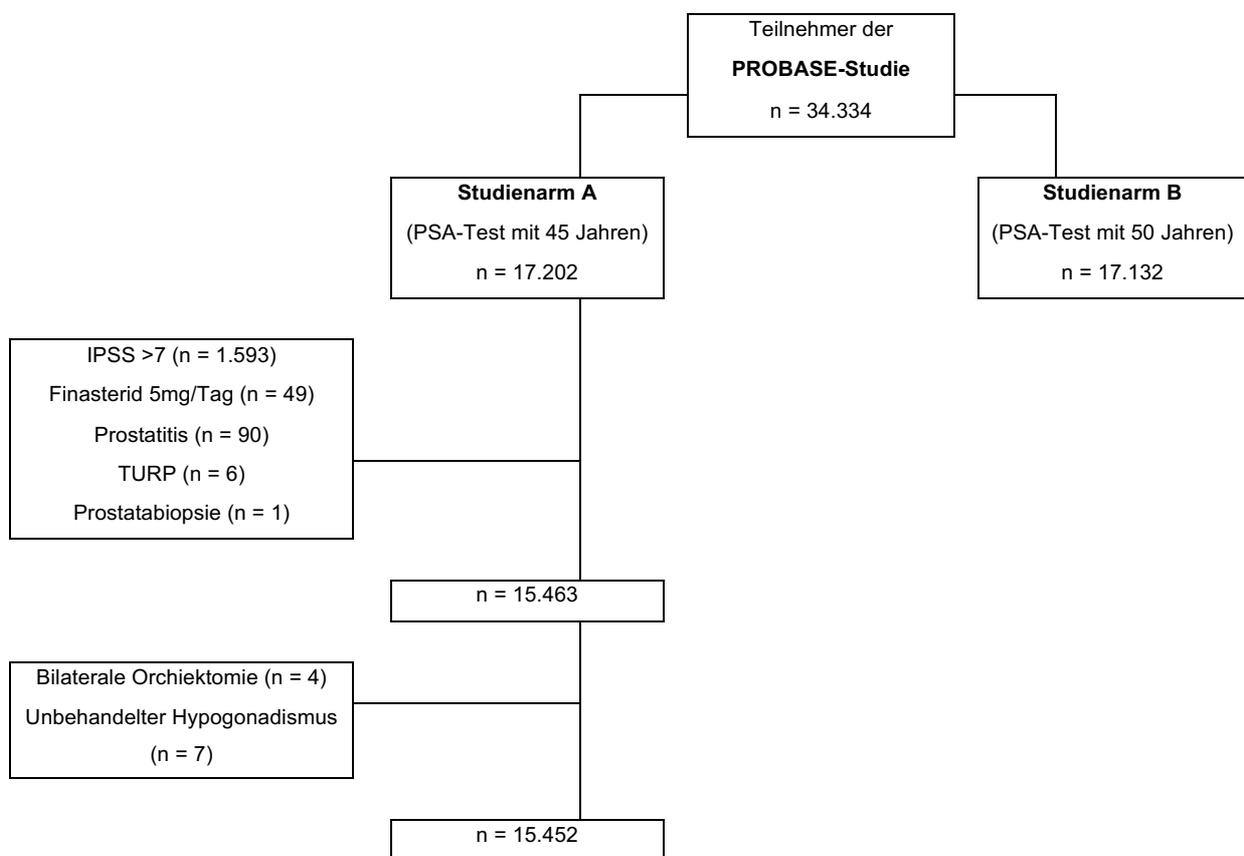


Abbildung 1: Flussdiagramm der Studienpopulation. IPSS = International Prostate Symptom Score, PSA = Prostataspezifisches Antigen, TURP = Transurethrale Resektion der Prostata.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren alle Probanden 45 Jahre alt. Tabelle 2 zeigt die soziodemographischen Charakteristika und Lifestyle-Faktoren der Studienpopulation. Der Bildungsstand im Gesamtkollektiv war insgesamt hoch: 59,5% hatten eine hohe Schulbildung, 25,8% eine mittlere und lediglich 14,7% eine niedrige. Insgesamt 18,5% waren Raucher und fast genauso viele (18,9%) betätigten sich maximal ein Mal pro Woche körperlich für mindestens 30 Minuten. Der BMI lag

bei 46% der Probanden zwischen 25,0 und 29,9 kg/m² und bei 19,8% über 30,0 kg/m². Somit waren knapp zwei Drittel des Gesamtkollektivs nach WHO Klassifikation des BMI übergewichtig bzw. adipös (Tabelle 2).

Tabelle 2: Soziodemographische Charakteristika und Lifestyle-Faktoren der Studienpopulation (n = 15.452).

Charakteristika	n	%
Bildungsstand		
Niedrige Schulbildung	2.150	14,7
Mittlere Schulbildung	3.788	25,8
Hohe Schulbildung	8.725	59,5
Versicherungsstatus		
Gesetzlich	11.387	74,2
Privat	3.951	25,8
Lifestyle-Faktoren		
Raucher		
Ja	2.419	18,5
Nein	10.639	81,5
Körperliche Aktivität		
≤ 1 Mal pro Woche	2.476	18,9
> 1 Mal pro Woche	10.607	81,1
Body Mass Index (kg/m ²)		
< 25,0	5.254	34,2
25,0 - 29,9	7.079	46,0
30,0 - 34,9	2.277	14,8
≥ 35,0	771	5,0

3.1 Erkrankungen und Medikamente

Die Häufigkeit der Erkrankungen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie sind in Tabelle 3 dargestellt.

2,5% der Männer hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Diabetes (2,0% unter einer antidiabetischen, medikamentösen Therapie; 0,5% ohne medikamentöse Therapie). Eine medikamentös behandelte, arterielle Hypertonie lag bei insgesamt 14,0% und eine Hyperlipidämie bei 3,6% der Männer vor (Tabelle 3). Symptome des unteren Harntraktes, die sog. LUTS wurden anhand des IPSS erfasst. Männer mit einem IPSS > 7 wurden ausgeschlossen und die übrigen in 2 Gruppen unterteilt (IPSS = 0 und IPSS 1-7): 18,0% der Männer hatten einen IPSS von 0 und waren somit symptomfrei; 82,0% wiesen einen IPSS von 1-7 auf, was einer milden Symptomatik entspricht.

Tabelle 3: Häufigkeit der Erkrankungen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie.

Erkrankung	n	%
Diabetes mellitus		
Ja, unter antidiabetischer Medikation	313	2,0
Ja, ohne antidiabetische Medikation	69	0,5
Nein	15.037	97,5
Arterielle Hypertonie		
Ja	2.157	14,0
Nein	13.262	86,0
Hyperlipidämie		
Ja	555	3,6
Nein	14.864	96,4

In Tabelle 4 ist die Kontrollgruppe dargestellt, bestehend aus Männern komplett ohne jegliche Medikamenteneinnahme sowie ohne jegliche Komorbidität. Demgegenüber stehen Männer mit einer Medikation. Die Häufigkeitsverteilung der entsprechenden Medikamente sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der eingenommenen Medikamente sowie Anteil der Männer ohne jegliche Medikamenteneinnahme und ohne jegliche Komorbidität.

	n	%
Männer ohne jegliche Medikation und ohne Komorbidität	6.752	43,7
Männer mit Medikation (untersuchte Präparate)	3.838	24,8
Metabolisch aktive Medikamente		
Metformin	212	1,4
Insulin	127	0,8
Andere Antidiabetika	57	0,4
Unbekannte Antidiabetika	7	0,1
Statine	423	2,7
COX-Hemmer		
NSAR	154	1,0
ASS	249	1,6
Kardiovaskulär aktive Medikamente		
Betablocker	604	3,9
Thiaziddiuretika	236	1,5
ACE-Hemmer	903	5,8
Calciumkanal-Blocker	320	2,1
AT1-Rezeptor-Antagonisten	513	3,3
Finasterid 1 mg/Tag	33	0,2

ACE-Hemmer = Angiotensin Converting Enzyme Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten = Angiotensin-1-Rezeptor Antagonisten, COX-Hemmer = Cyclooxygenase-Hemmer, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, ASS = Acetylsalicylsäure

Knapp die Hälfte des Gesamtkollektivs (43,7%) hatte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keinerlei bekannte Komorbiditäten und wies keine dauerhafte Medikation auf. 3.838 Männer nahmen dauerhaft die untersuchten Medikamente ein (24,8%). Die am Häufigsten eingenommenen Medikamente waren kardiovaskulär aktive Substanzen: ACE-Hemmer (5,8%), Betablocker (3,9%) und AT1-Rezeptor-Antagonisten (3,3%) gefolgt von Statinen (2,7%). 0,2% der Männer erhielten eine Low-dose-Therapie mit Finasterid (1 mg/Tag) zur Behandlung einer androgenetischen Alopezie (Tabelle 4).

3.2 PSA und aktuelle Medikation

Die PSA-Werte in Abhängigkeit von der aktuellen Medikation sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Dargestellt sind der Median und Mittelwert des PSA sowie die 1. und 3. Quartile und die 5. und 95. Perzentile.

Tabelle 5: PSA-Werte in Abhängigkeit von nicht medikamentös behandeltem Diabetes und in Abhängigkeit der aktuellen Medikation (metabolisch aktive Medikamente, COX-Hemmer, kardiovaskulär aktive Medikamente und Low-dose-Finasterid).

	PSA		Quartile		Perzentile	
	Median	Mittelwert	1. und 3.		5. und 95.	
Männer ohne jegliche Medikation und ohne Komorbidität	0,74	0,89	0,51	1,07	0,30	1,89
Diabetes ohne Medikation	0,64*	0,75	0,43	0,89	0,23	1,78
Metabolisch aktive Medikamente						
Metformin	0,61*	0,72	0,43	0,89	0,23	1,80
Insulin	0,64*	0,71	0,40	0,88	0,24	1,57
Andere Antidiabetika	0,63*	0,65	0,45	0,78	0,22	1,50
Statine	0,68*	0,80	0,47	0,96	0,27	1,71
COX-Hemmer						
NSAR	0,74	0,87	0,49	1,08	0,28	1,88
ASS	0,66*	0,80	0,45	1,01	0,25	1,77
Kardiovaskulär aktive Medikamente						
Betablocker	0,69*	0,86	0,49	1,04	0,27	1,98
Thiaziddiuretika	0,68*	0,84	0,47	0,97	0,27	1,86
ACE-Hemmer	0,70*	0,83	0,49	0,99	0,29	1,79
Calciumkanal-Blocker	0,70	0,83	0,46	1,05	0,29	1,87
AT1-Rezeptor-Antagonisten	0,74	0,87	0,49	1,08	0,28	1,88
Finasterid 1 mg/Tag	0,53*	0,58	0,27	0,78	0,10	1,37

COX-Hemmer = Cyclooxygenase-Hemmer, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, ASS = Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer = Angiotensin Converting Enzyme Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten = Angiotensin-1-Rezeptor Antagonisten

*p < 0,05

3.2.1 Metabolisch aktive Medikamente

Vergleicht man die PSA-Werte von Männern ohne jegliche Medikamenteneinnahme und ohne jegliche Komorbiditäten (Median: 0,74 ng/ml, Interquartilbereich: 0,51-1,07 ng/ml) mit den PSA-Werten von Männern mit Einnahme von metabolisch aktiven Substanzen, so zeigte sich bei allen Medikamenten dieser Klasse ein signifikant niedrigerer PSA-Wert: Metformin (-18%, Median: 0,61 ng/ml), Insulin (-14%, Median: 0,64 ng/ml), andere Antidiabetika (-15%, Median: 0,63 ng/ml) und Statine (-8%, Median: 0,68 ng/ml).

Gleichzeitig wurde untersucht, ob die Erkrankung Diabetes mellitus selbst - ohne jegliche medikamentöse Therapie - ebenfalls mit veränderten PSA-Werten assoziiert ist. Hierfür wurden die PSA-Werte der Kontrollgruppe (Männer ohne jegliche Medikation und ohne Komorbiditäten) mit den PSA-Werten von Männern mit Diabetes ohne medikamentöse Therapie verglichen. Männer mit einem Diabetes ohne medikamentöse Therapie wiesen dabei ebenfalls signifikant niedrigere PSA-Werte (-14%, Median: 0,64 ng/ml) auf. (Abbildung 2)

3.2.2 Cyclooxygenase-Hemmer

Bei Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), ausgenommen von Acetylsalicylsäure (ASS), gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PSA-Werte. Die PSA-Werte der Männer mit Einnahme von NSAR unterschieden sich nicht wesentlich von den PSA-Werten der Kontrollgruppe. Bei gesonderter Betrachtung von Männern mit Einnahme von ASS hingegen, zeigten sich im Vergleich signifikant niedrigere PSA-Werte (-11%, Median: 0,66 ng/ml). (Abbildung 2)

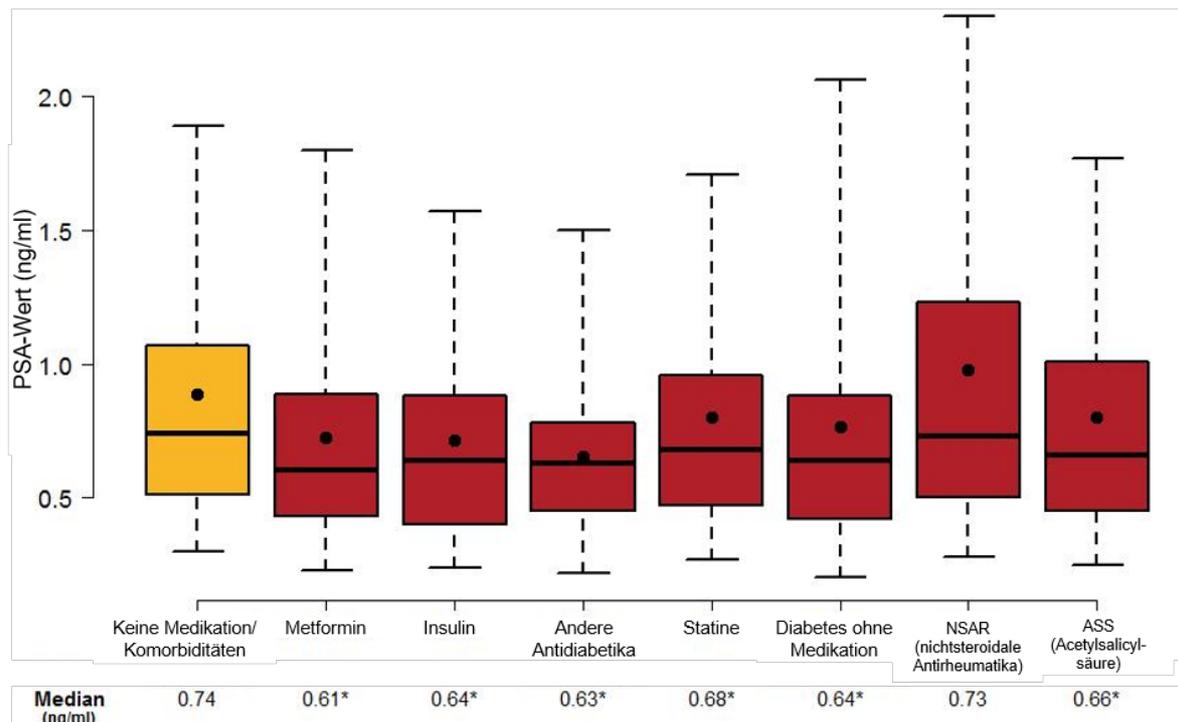


Abbildung 2: Verteilung der PSA-Werte bezogen auf aktuelle Medikation (metabolisch aktive Medikamente und nichtsteroidale Antirheumatika) im Vergleich zu PSA-Werten von Männern ohne jegliche Medikation und ohne Komorbiditäten.

3.2.3 Kardiovaskulär aktive Medikamente

In der Gruppe der kardiovaskulär aktiven Medikamente konnte für Männer unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika, Betablockern und ACE-Hemmern gezeigt werden, dass die PSA-Werte signifikant niedriger waren als in der Kontrollgruppe. Im Einzelnen 8,0% niedriger bei Thiaziddiuretika (Median: 0,68 ng/ml), 7,0% niedriger bei Betablockern (Median: 0,69 ng/ml) und 5,0% niedriger bei ACE-Hemmern (Median: 0,70 ng/ml) (jeweils $p < 0,05$).

Bei Einnahme von Calciumkanal-Blockern oder AT1-Rezeptor-Antagonisten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den PSA-Werten gezeigt werden. (Abbildung 3)

3.2.4 Low-dose-Finasterid (1 mg/Tag)

Männer unter einer Low-dose-Therapie mit Finasterid (1 mg/Tag) wiesen unter allen untersuchten Medikamenten die niedrigsten PSA-Werte auf. Bei Einnahme von 1 mg Finasterid pro Tag konnte, verglichen mit den PSA-Werten der Kontrollgruppe, ein statistisch signifikanter, um 28% niedrigerer PSA-Wert beobachtet werden (Median: 0,53). (Abbildung 3)

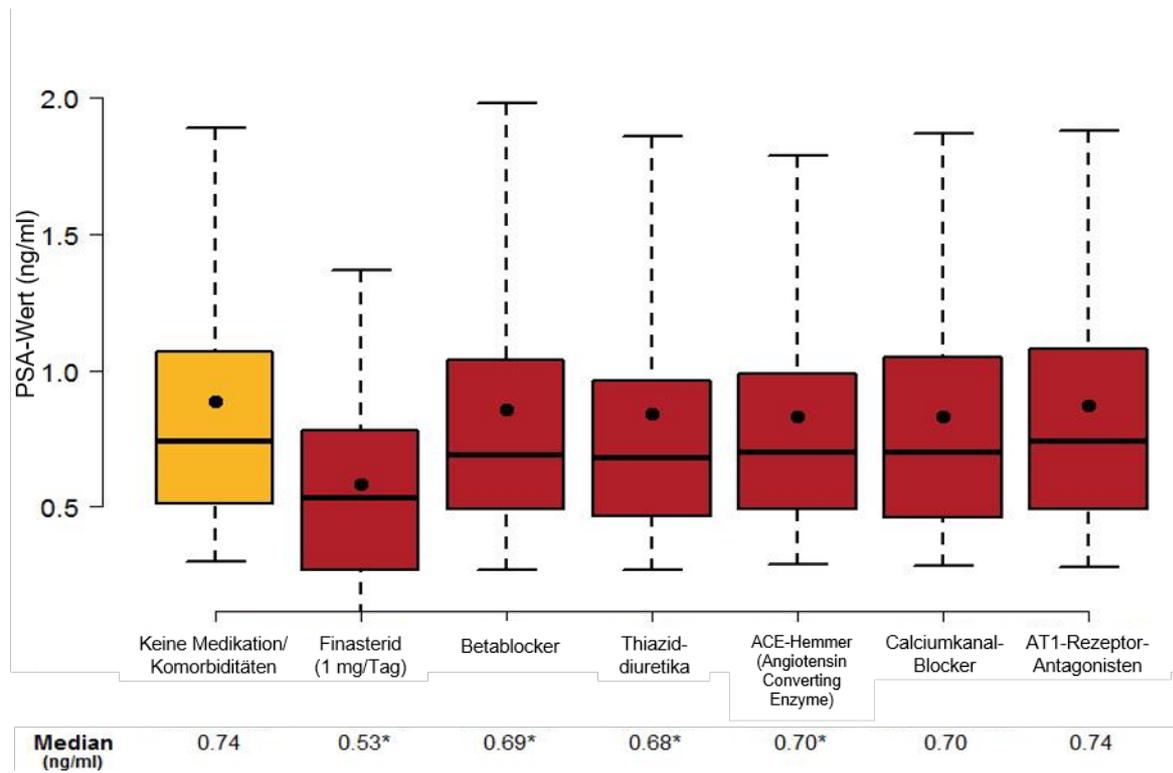


Abbildung 3: Verteilung der PSA-Werte bezogen auf die aktuelle Medikation (kardiovaskulär aktive Medikamente und Low-Dose-Finasterid) im Vergleich zu PSA-Werten von Männern ohne jegliche Medikation und Komorbiditäten (Kontrollgruppe).

4 Diskussion

In diesem Begleitprojekt der PROBASE-Studie wurde die Assoziation zwischen aktueller Medikation und dem prostataspezifischen Antigen (PSA) bei 45-jährigen Männern in Deutschland untersucht. Es konnten 15.452 Männer in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden. Folgende 4 Medikamentenklassen wurden untersucht: Metabolisch aktive Medikamente (*Metformin, Insulin, andere Antidiabetika, Statine*), Cyclooxygenase-Hemmer (*nichtsteroidale Antirheumatika, ASS*), kardiovaskulär aktive Medikamente (*Betablocker, Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer, Calciumkanal-Blocker, AT1-Rezeptor-Antagonisten*) und Finasterid als Low-dose-Therapie (1 mg/Tag).

Verglichen mit den PSA-Werten von gesunden Männern ohne jegliche Medikamenteneinnahme und Komorbiditäten zeigten sich signifikant niedrigere PSA-Werte bei Einnahme von Insulin, Metformin und Statinen, sowie von ASS, Betablockern, Thiaziddiuretika, ACE-Hemmern und Low-dose-Finasterid. Im Folgenden soll auf die einzelnen Medikamentenklassen gesondert eingegangen werden.

4.1 Metabolisch aktive Medikamente

Metabolisch aktive Medikamente sind Substanzen, die unter anderem in den Zucker- und Fettstoffwechsel des Menschen eingreifen. Hierzu gehören neben Antidiabetika auch Medikamente zur Senkung der Blutfettwerte.

4.1.1 Antidiabetika

Insulin und Metformin stellen die beiden wichtigsten Säulen der Diabetestherapie dar. Insulin ist ein körpereigenes, anaboles Hormon, das physiologisch bei Hyperglykämien freigesetzt wird. Durch Bindung von Glucose an entsprechende Rezeptoren kommt es zur Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Dies führt zu einer Senkung des erhöhten Blutzuckerspiegels und zur intrazellulären Metabolisierung der Glucose. Das subkutan oder intravenös applizierte Medikament ist essentieller Bestandteil der Therapie des Typ-1-Diabetes und des fortgeschrittenen Typ-2-Diabetes.

Der Wirkstoff Metformin gehört zu den oralen Antidiabetika und wird zur Therapie des Typ-2-Diabetes angewandt. Aufgrund seines guten Nebenwirkungsprofils sowie

seiner Effizienz zur Senkung des Blutzuckerspiegels ist es einer der meistverwendeten Wirkstoffe in der Diabetestherapie. Die wichtigste Wirkung des Metformins besteht in der Hemmung der hepatischen Gluconeogenese und dadurch Senkung des basalen Blutzuckerspiegels, wodurch die für Diabetes typischen hohen Blutzuckerspiegel im Nüchternzustand vermieden werden. Zudem steigert es die periphere Insulinsensitivität und die Aufnahme von Glucose in Muskelzellen und Fettgewebe (Kim et al. 2008).

Die Wirkungen des Metformins sind vielseitig. So wird angenommen, dass Metformin neben den genannten, bekannten Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel, auch eine krebopräventive Wirkung besitzt. Studien in der Vergangenheit haben gezeigt, dass Patienten mit Diabetes unter einer Metformintherapie seltener von Krebserkrankungen, u.a. auch seltener von Prostatakrebs, betroffen sind (Currie, Poole, and Gale 2009; Dowling et al. 2012; Hitron et al. 2012; Libby et al. 2009; Tseng 2012). Der genaue Wirkmechanismus ist dabei noch weitestgehend unklar. Man geht von einem antineoplastischen Effekt des Metformins aus. Nach gegenwärtigem Wissensstand ist der Hauptmechanismus, der für die antikanzerogene Wirkung des Metformins verantwortlich sein soll, eine vermehrte Aktivierung der AMPK (Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase). Das in den 1980er Jahren von Grahame Hardie entdeckte Enzym AMPK reguliert in den Zellen den Energiestoffwechsel. Es ist ein wichtiges Enzym zum Schutz der Zellen vor Energiemangel. Das aktivierte AMPK hemmt u.a. die Schlüsselenzyme der Cholesterin- und Fettsäurebiosynthese sowie die Glykogensynthese (Speicherform der Kohlenhydrate im menschlichen Organismus). Gleichzeitig führt es zur Aktivierung der Glykolyse und über eine Inaktivierung von mTOR (engl.: mechanistic Target of Rapamycin) zur Hemmung der Proteinbiosynthese. Zusammengefasst werden durch Aktivierung der AMPK alle anabolen Stoffwechselwege und damit das Zellwachstum gehemmt, auch das Wachstum von Tumorzellen. (Zingales et al. 2017)

Letztlich ist die aktuelle Datenlage bezüglich einer krebopräventiven oder antikanzerogenen Wirkung des Metformins, insbesondere auch auf das Prostatakarzinom, nicht eindeutig. Unklar ist bislang auch, ob durch die Einnahme von Metformin das PSA in relevantem Ausmaß gesenkt wird, wie in einigen Studien gezeigt werden konnte. Im Umkehrschluss würde das bedeuten, dass Metformin nicht zwangsläufig das Risiko für Prostatakarzinome reduziert, sondern es aufgrund

eines medikamentös erniedrigten PSA-Wertes zu weniger Biopsien und somit weniger Prostatakarzinomdiagnosen kommt. In vorliegender Studie waren - neben Metformin - alle untersuchten Antidiabetika mit einem signifikant niedrigeren PSA-Wert assoziiert. Bei Einnahme von Metformin zeigten sich 18%, von Insulin 14% und von anderen Antidiabetika (heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen) 15% niedrigere PSA-Werte im Vergleich zu Männern ohne Medikamenteneinnahme und Komorbiditäten. Eine große schwedische Kohortenstudie von Nordström et al. aus dem Jahr 2015 kam zu einem ähnlichen Ergebnis: Nach Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und anderer Medikation war hier eine Therapie mit Metformin mit 14% und mit Insulin mit 16% niedrigeren PSA-Werten assoziiert (Nordström et al. 2015).

Jayalath et al. beschrieben im Jahr 2016 ebenfalls einen inversen Zusammenhang zwischen der Metformineinnahme und der Höhe des PSA. Hier wurden bei Therapie mit Metformin im Durchschnitt 30% niedrigere PSA-Werte beobachtet. Zusätzlich wurden PSA-Werte in Abhängigkeit von der Dosis der antidiabetischen Medikation untersucht und eine Reduktion des PSA um 8% pro 500 mg Metformin am Tag verzeichnet. Zudem zeigte sich eine Assoziation im zeitlichen Zusammenhang: Männer mit einem diagnostizierten Diabetes vor mehr als 6 Jahren hatten deutlich niedrigere PSA-Werte als Männer mit einer Diabetesdauer von weniger als 6 Jahren. Eine längere Krankheitsdauer könnte einen höheren Schweregrad der Erkrankung durch Progress im zeitlichen Verlauf vermuten lassen. Während einige Studien fortgeschrittenen Diabetes stärker mit einer PSA-Reduktion assoziierten (Müller et al. 2009), konnten andere Studien diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Werny, Saraiya, and Gregg 2006). Eine Assoziation zwischen des PSA und anderen untersuchten Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glitazone und Dipeptidylpeptidase (DPP)-4-Inhibitoren) konnten Jayalath et al. - im Unterschied zu vorliegender Arbeit - nicht feststellen (Jayalath et al. 2016). Die Ergebnisse in Bezug auf andere Antidiabetika sind jedoch nur bedingt miteinander vergleichbar. In vorliegender Studie wurden diese (ausgenommen von Metformin und Insulin) als eine einzelne, heterogene Gruppe untersucht. Einzelne Subgruppen waren hier aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht sinnvoll. Diese geringe Fallzahl ist möglicherweise auf das relativ junge Kollektiv zurückzuführen. Es ist davon auszugehen, dass die Diabetesdiagnose bei den meisten Männern im Alter von 45 Jahren noch nicht lange besteht und diese daher wahrscheinlich noch unter einer Monotherapie (1.Wahl:

Metformin) stehen. Häufig werden Zwei- oder Dreifachtherapien erst bei Versagen einer Lifestyle-Änderung oder bei Versagen einer Monotherapie mit Metformin im Verlauf der Erkrankung begonnen. Daher ist es schwierig in einem jungen Kollektiv wie dem vorliegenden eine hohe Fallzahl für Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffe, Glitazone etc. zu erhalten.

Randazzo et al. konnten im Gegensatz zu allen genannten Studien keinen Unterschied in der Höhe der PSA-Werte bei Männern mit und ohne Metformintherapie feststellen (Randazzo et al. 2015). Allerdings stellt die geringe Zahl an Männern unter Metformintherapie eine Limitation dieser Studie dar.

Zusammengefasst gibt es immer mehr Evidenz dafür, dass Männer, die aufgrund einer Diabeteserkrankung Metformin einnehmen, verglichen mit Männern ohne Metformintherapie einen deutlich niedrigeren PSA-Spiegel aufweisen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Einnahme von Metformin tatsächlich das Risiko für Prostatakarzinome senkt oder ob es aufgrund der Metformineinnahme zu einem erniedrigten PSA kommt, wodurch diese Männer seltener einen auffälligen PSA-Wert aufweisen und dadurch seltener biopsiert werden. In diesem Zusammenhang konnte in einer Metaanalyse von Kasper et al. gezeigt werden, dass für Diabetiker ein 16% niedrigeres Risiko für ein Prostatakarzinom besteht (Kasper and Giovannucci 2006). Eine ähnlich hohe Risikoreduktion zeigte sich allerdings auch für aggressive sowie invasivere Formen des Prostatakarzinoms. Diese Erkenntnis ist insofern wichtig, da man sonst annehmen könnte, dass aufgrund der erniedrigten PSA-Werte bei Diabetikern die Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms verzögert wird und somit bei diesen Patienten vermehrt fortgeschrittene Karzinome vorliegen. Bisher konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden (Chan et al. 2005; Giovannucci et al. 1998; Rodriguez et al. 2005).

Der molekulare Mechanismus wie Metformin womöglich einen Einfluss auf den PSA-Wert nimmt ist nicht abschließend geklärt. In-vitro-Experimente konnten aber zeigen, dass Metformin zum einen durch Down-Regulation des Androgen-Rezeptors zu einer verminderten Expression des PSA-Gens und zum anderen durch Androgen-Rezeptor unabhängige Mechanismen zu einer geringeren PSA-Bildung führen kann (Lee et al. 2014; Wang et al. 2015). So supprimiert Metformin unter anderem eine inflammatorische Antwort (Saisho 2015) und reduziert den Gesamtcholesterinspiegel und den LDL-Spiegel (Wulffelé et al. 2004). Beides kann unabhängig voneinander indirekt zu einem niedrigeren PSA-Wert führen. Durch die

verminderte Bildung von Cholesterin, dem Vorläufermolekül der Androgensynthese, kommt es zu einer geringeren Androgenkonzentration. Letztlich kann so der Androgeneffekt auf die Prostatazelle vermindert und somit die Produktion von PSA reduziert werden.

Diskutiert wird auch, dass Diabetes als Erkrankung selbst - unabhängig von der Medikation - mit einem geringeren Prostatakarzinomrisiko und einem niedrigeren PSA-Wert assoziiert ist. Metaanalysen zeigten ein erniedrigtes Risiko für Prostatakarzinome bei Diabetikern (Bonovas, Filioussi, and Tsantes 2004; Kasper and Giovannucci 2006). Auch bezüglich einer PSA-Reduktion ist nicht abschließend geklärt, ob die Therapie des Diabetes oder der Diabetes selbst dafür verantwortlich ist: Werny et al. stellten an einem Kollektiv mit über 1.300 Männern fest, dass Männer mit einem Diabetes 21,6% niedrigere PSA-Werte aufweisen als Männer ohne Diabetes. Dabei fiel auch auf, dass mit länger zurückliegender Diagnose (d.h. längerer Krankheitsdauer), auch die PSA-Reduktion größer war (Werny, Saraiya, and Gregg 2006). Während Fukui et al. ebenfalls eine signifikante PSA-Reduktion bei Männern mit einem Typ-2-Diabetes an einem japanischen Kollektiv beobachteten (Fukui et al. 2008), konnten Müller et al. dieses Ergebnis nicht reproduzieren. Hier zeigte sich, dass Diabetiker ohne medikamentöse Therapie ähnlich hohe PSA-Spiegel hatten wie Nicht-Diabetiker (Müller et al. 2009). In vorliegender Arbeit wurden die PSA-Werte von Männern mit Diabetes ohne medikamentöse Therapie ebenfalls untersucht: Hierbei wiesen auch diese Männer eine nahezu identische Reduktion der PSA-Werte wie Männer unter Therapie mit Metformin, Insulin oder anderen Antidiabetika auf (Diabetes: -14% vs. Metformin: -18% vs. Insulin: -14% vs. andere Antidiabetika: -15%).

Mögliche Erklärungsansätze sowohl für ein erniedrigtes Prostatakarzinomrisiko als auch für eine PSA-Reduktion ergeben sich aus den niedrigen Testosteron- und Insulinspiegeln bei Diabetikern (unabhängig von der medikamentösen Therapie): Bei Typ-1-Diabetes kommt es durch progrediente, meist autoimmunbedingte Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas langfristig zu einem absoluten Insulinmangel mit in der Folge pathologisch ansteigenden Blutzuckerwerten. Bei der Entwicklung des Typ-2-Diabetes hingegen spielen mehrere Faktoren eine Rolle, dennoch resultiert auch hier am Ende ein Insulinmangel. Da Insulin mit dem Wachstum sowohl von physiologischen Zellen als auch von Tumorzellen assoziiert ist, kann ein niedriger Insulinspiegel wie er bei Diabetikern vorkommt, folglich einen

wachstumshemmenden Effekt auf Zellen haben. In vitro Experimente konnten zeigen, dass Insulin als Wachstumsfaktor für Prostataepithel dient (Peehl and Stamey 1986) und wachstumsstimulierend auf in vitro Prostatakrebs-Zelllinien von Ratten wirkt (Polychronakos et al. 1991). Zudem wird angenommen, dass Insulin mit einer höheren Inzidenz (Hsing et al. 2001) von Prostatakrebs sowie einer höheren Rezidivrate (Lehrer et al. 2002) assoziiert ist. Somit könnten niedrige Insulinspiegel bei Diabetikern für eine krebspräventive Wirkung mit verantwortlich sein.

Ein niedrigerer PSA-Spiegel bei Diabetikern hingegen könnte durch niedrige Testosteronspiegel erklärt werden. Häufig haben Patienten mit einem Diabetes nachweislich niedrigere Testosteronspiegel (Al Hayek et al. 2013; Grossmann et al. 2008). Durch den verminderten Einfluss von Androgenen können bei Diabetikern folglich niedrigere PSA-Werte resultieren (Betancourt-Albrecht and Cunningham 2003).

Mehr Studien sind notwendig, um die Bedeutung des Diabetes und der antidiabetischen Medikation für das Prostatakarzinomrisiko sowie den Einfluss auf den PSA-Wert zu untersuchen. Basierend auf den bisher erlangten Erkenntnissen sollten zukünftige Studien Angaben zur Dosierung sowie zur Behandlungs- und Krankheitsdauer berücksichtigen.

4.1.2 Statine

Statine gehören zur Gruppe der Lipidsenker und werden zur medikamentösen Therapie der Hyperlipidämie eingesetzt, wenn eine alleinige Lebensstilveränderung (körperliche Aktivität, Ernährungsumstellung etc.) nicht mehr ausreichend ist. Die lipidsenkende Wirkung erfolgt durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase), das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese. Dadurch kommt es zu einer verminderten, körpereigenen Bildung von LDL-Cholesterin in den Zellen (Low Density Lipoprotein Cholesterin). Dies führt dazu, dass durch den niedrigeren intrazellulären Cholesteringehalt vermehrt LDL-Rezeptoren an der Zellmembran exprimiert werden. Das LDL-Cholesterin aus dem Serum bindet daran und wird vermehrt in die Zelle aufgenommen und abgebaut. Dadurch senken Statine vor allem das Gesamt- und LDL-Cholesterin im Serum um bis zu 60%.

Ähnlich wie bei Antidiabetika wird auch von Statinen angenommen, dass sie Einfluss auf den PSA-Wert nehmen. Zahlreiche Studien beschreiben eine Assoziation mit

einem niedrigeren PSA-Wert, dabei variieren die Ergebnisse zwischen einer PSA-Reduktion von knapp 4 bis 41% (Akduman et al. 2010; Chang, Harshman, and Presti 2010; Cyrus-David et al. 2005; Hamilton et al. 2008; Mener et al. 2010; Shi et al. 2014). Cyrus et al. beschrieben in einer Studie von 15 Männern die höchste Reduktion des PSA, nämlich um 41,6% nach 5-jähriger Statintherapie (Cyrus-David et al. 2005). Die zentrale Limitation dieser Studie ergibt sich jedoch aus der sehr geringen Fallzahl ($n = 15$) sowie der durchgeführten univariaten Analyse. Daher sind deren Ergebnisse deutlich von den Ergebnissen anderer Arbeiten abweichend. Andere Studien konnten zwar ebenfalls eine signifikante PSA-Reduktion unter Statintherapie beobachten, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß.

In vorliegender Studie waren die PSA-Werte bei Einnahme von Statinen um 8% niedriger im Vergleich zur Gruppe ohne Medikation. Dieses Ergebnis deckt sich weitestgehend mit vorherigen, in der Literatur vorliegenden Erkenntnissen. Einige Studien konnten auch einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Statintherapie und dem Ausmaß der PSA-Reduktion feststellen. So zeigte sich im Rahmen einer nationalen Ernährungsstudie in den USA nach einem Jahr Statintherapie eine Reduktion des PSA um 3%, wohingegen nach fünf Jahren bereits eine Reduktion um 13% beobachtet werden konnte (Chang, Harshman, and Presti 2010). In weiteren Studien ließen sich diese Ergebnisse ebenfalls reproduzieren: Shi et al. beschrieben eine signifikante PSA-Reduktion bei Männern unter Statintherapie. Dabei zeigte sich die PSA-Reduktion mit steigender Dosis, längerer Statin-Therapiedauer sowie mit höherer Potenz des Statins ausgeprägter (Shi et al. 2014). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2010 konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion des PSA um 8,04% unter einer seit mindestens einem Jahr bestehenden Statintherapie verzeichnen (Mener et al. 2010).

Hamilton und sein Team veröffentlichten 2008 eine Studie, in der neben der Assoziation zwischen der Statindosis und der PSA-Reduktion auch die Assoziation zwischen der Reduktion des LDL-Cholesterins und des PSA untersucht wurde. Die Studie umfasste insgesamt 1.214 Teilnehmer, die im Zeitraum von 1990 bis 2006 im Durham Veterans Affairs Medical Center ein Statin verschrieben bekommen hatten und bei denen innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der Statintherapie sowie ein Jahr nach Beginn eine PSA-Bestimmung durchgeführt worden war. Anschließend wurden die PSA-Werte vor Statintherapie und ein Jahr nach Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Dosis ($< 20\text{mg}$, $= 20\text{mg}$, $> 20\text{mg}$ Simvastatin Äquivalenzdosis) verglichen.

Zudem wurden zur Erfassung des individuellen Therapieerfolgs der Statine und zur Compliance-Kontrolle die Cholesterinparameter (Low Density Lipoprotein = LDL, High Density Lipoprotein = HDL und Gesamtcholesterin) bestimmt. Der Altersdurchschnitt bei Beginn der Statintherapie war mit 60,3 Jahren deutlich höher als in vorliegendem Kollektiv (45 Jahre). Ein Jahr nach Beginn der Statintherapie konnte eine Reduktion des PSA um 4,1% und des LDL-Cholesterins um 27,5% im Median beobachtet werden. Veränderungen der PSA-Konzentration waren stark von der Statindosis und von Veränderungen des LDL abhängig: D.h. Männer ohne eine LDL-Reduktion wiesen auch keine PSA-Reduktion auf, es zeigte sich ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern. Möglicherweise ist eine fehlende LDL-Senkung entweder ein Hinweis auf eine fehlende Compliance der Patienten oder aber ein Zeichen für eine schlechte Bioverfügbarkeit und somit schlechtere Effizienz des Statins bei diesen Männern (Hamilton et al. 2008).

Die aktuelle Literatur gibt Grund zur Annahme, dass Statine einen Einfluss auf den PSA-Wert nehmen. Eine gängige Hypothese für eine PSA-Senkung unter Statintherapie ist, dass infolge einer verminderten Cholesterinbildung eine ebenfalls verminderte Androgenbildung resultiert. Dadurch kann es - wie bisher vielfach angenommen - zu einem reduzierten Androgeneffekt auf die Prostatazelle und somit zu einer geringeren PSA-Synthese in prostatischem Gewebe kommen. Zuletzt konnte jedoch in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 gezeigt werden, dass eine Statintherapie nicht zu einem niedrigeren Androgen-Serumspiegel führt (Hall et al. 2007; Shawish 2020). Dennoch ist es denkbar, dass Statine durch Beeinflussung des Cholesterinmetabolismus eine Reduktion des intraprostatatischen Androgenspiegels und dadurch eine geringere Bildung von PSA bewirken.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz könnte in den antiinflammatorischen Eigenschaften der Statine liegen. Durch verminderte Bildung von Mevalonat-Produkten, aufgrund der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, wirken Statine modulierend auf die T-Helferzellpopulation und dadurch entzündungshemmend (Hakamada-Taguchi et al. 2003). Der genaue molekulare Mechanismus ist jedoch noch weitestgehend ungeklärt und bedarf weiterer Forschung auf diesem Gebiet.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass selbst bei einem sehr jungen Kollektiv mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren Statine zu den am häufigsten, täglich eingenommenen Medikamenten zählen. Sollten sie also tatsächlich den PSA-Wert

senken, dann wären auch die Männer davon betroffen, die ggf. eine Prostatakrebsfrüherkennung mittels PSA-Bestimmung ab dem 45. Lebensjahr in Anspruch nehmen. Gerade für sie ist eine korrekte Interpretation des PSA für weitere Untersuchungen von größter Relevanz.

4.2 Cyclooxygenase-Hemmer

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) finden ihre Verwendung in der Schmerztherapie sowie in der Behandlung von orthopädisch-rheumatischen Erkrankungen. Daneben werden sie zur Fiebersenkung oder wie im Falle von Acetylsalicylsäure (ASS) zur Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt. NSAR entfalten ihre Wirkung über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Dabei werden selektive und nicht-selektive COX-Hemmer unterschieden. Durch die Hemmung der Enzyme COX-1 und COX-2 kommt es zu einer verminderten Bildung von Prostaglandinen. Prostaglandine sind Entzündungsmediatoren und erhöhen die Schmerzrezeptorempfindlichkeit, bewirken eine Temperaturerhöhung und sind an inflammatorischen Prozessen beteiligt. Folglich wirken COX-Hemmer durch verminderte Prostaglandinbildung analgetisch (schmerzlindernd), antipyretisch (fiebersenkend) und antiphlogistisch (entzündungshemmend).

Seit einigen Jahren gibt es Hinweise darauf, dass die Einnahme von ASS krebspräventiv wirkt. Am besten ist dieser Effekt für kolorektale Karzinome untersucht, allerdings liefern immer mehr Studien nun auch Hinweise darauf, dass die Einnahme von NSAR ebenfalls mit einem verminderten Risiko für Prostatakarzinome einhergeht. Die Daten hierzu variieren zwischen einer Risikoreduktion von 10 - 39% (Bosetti et al. 2012; Harris et al. 2005; Jacobs et al. 2007; Mahmud, Franco, and Aprikian 2010). Gleichzeitig gibt es auch Evidenz dafür, dass eine Therapie mit NSAR mit einer signifikanten Reduktion des PSA-Werts assoziiert ist. Auch hier stellt sich die wesentliche Frage, ob das Risiko für Prostatakarzinome tatsächlich gesenkt wird oder diese womöglich durch reduzierte PSA-Werte maskiert werden. Fowke et al. untersuchten 2009 an einem Kollektiv mit 1.277 Männern im Mindestalter von 40 Jahren die Assoziation von NSAR-Einnahme und PSA-Werten sowie von NSAR-Einnahme und Prostatavolumen. Alle für die Studie ausgewählten Männer waren, aufgrund erhöhter PSA-Werte, bereits für eine diagnostische Prostatabiopsie geplant. Fast 46% des Kollektivs nahm NSAR ein, davon der Großteil ASS (37% des Gesamtkollektivs). Die Untersuchungen ergaben,

dass unter Einnahme von ASS die PSA-Werte um durchschnittlich 9% niedriger waren. Die Assoziation zwischen PSA-Wert und ASS-Einnahme war bei Patienten, bei denen später in der Biopsie tatsächlich ein latentes Prostatakarzinom festgestellt wurde, signifikant. Dies könnte bedeuten, dass Patienten unter ASS-Therapie mit einem vorliegenden Prostatakarzinom erst deutlich später (oder eventuell nie) durch einen erhöhten PSA-Wert auffallen. Mutmaßlich hätten diese Patienten dann sogar einen erheblichen Nachteil durch ASS-Einnahme mit einer möglichen Verzögerung der Diagnosestellung des Prostatakarzinoms. Hinsichtlich einer Assoziation des Prostatavolumens mit ASS-Einnahme konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Daher scheint es unwahrscheinlich, dass ASS durch Abnahme des Prostatavolumens zu einer Reduktion des PSA im Serum führt (Fowke et al. 2009).

In vorliegender Arbeit wurden COX-Hemmer ebenfalls hinsichtlich einer Auswirkung auf den PSA-Wert untersucht. Hierbei konnte bei Einnahme von COX-Hemmern im Allgemeinen kein signifikanter Unterschied der PSA-Werte im Vergleich zu den PSA-Werten von gesunden Männern ohne jegliche Medikation und Komorbiditäten festgestellt werden. Bei gesonderter Betrachtung von Männern unter ASS-Therapie allerdings fiel auf, dass diese um 11% niedrigere PSA-Werte aufwiesen als Männer aus der Kontrollgruppe ohne ASS-Medikation.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden genannten Studien besteht darin, dass in der Arbeit von Fowke nur Probanden untersucht wurden, die bereits mit einem erhöhten PSA-Wert auffällig waren und vor einer geplanten Prostatabiopsie standen. Ob deren Ergebnisse auch auf ein Kollektiv mit normwertigen PSA-Werten übertragbar ist, ist nicht eindeutig. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse vorliegender Arbeit mit einer ähnlichen prozentualen Reduktion des PSA-Werts (11% vs. 9%) kann angenommen werden, dass ASS unabhängig von der initialen Höhe des PSA-Wertes mit einer Reduktion von ca. 10% assoziiert ist. Diese Vermutung wird durch weitere Studien gestützt: Singer et al. untersuchten 1.319 Männer im Alter über 40 Jahren und fanden heraus, dass eine Therapie mit NSAR mit einer 10-prozentigen Verringerung des PSA-Werts einhergeht (Singer, Palapattu, and Van Wijngaarden 2008). Im Rahmen einer nationalen Ernährungsstudie (National Health and Nutrition Examination Survey) in den USA im Jahr 2010 wurde ebenfalls der Einfluss gängiger Medikamente auf den PSA-Wert untersucht. Auch hier zeigte sich eine signifikante, inverse Korrelation zwischen der NSAR-Einnahme und dem PSA-Wert. Im Unterschied zu den bisher genannten Studien wurde hier auch die

Einnahmedauer der einzelnen Medikamente beachtet. So zeigte sich, dass bei einer NSAR-Einnahmedauer von nur einem Jahr der PSA-Wert zwar signifikant, aber mit nur 1% nicht maßgeblich verringert wurde. Bei einer Einnahmedauer von über 5 Jahren hingegen war die PSA-Reduktion mit 6% deutlich höher (Chang, Harshman, and Presti 2010). Es ist also anzunehmen, dass nicht nur der Wirkstoff selbst, sondern auch die Therapiedauer eine Auswirkung auf die Höhe des PSA-Werts hat.

Neben den möglichen Auswirkungen auf den PSA-Wert wird – wie eingangs erwähnt – auch diskutiert, ob ASS eine krebopräventive Wirkung besitzt. Diesbezüglich könnte die Rolle chronischer Entzündungen bei der Malignomentstehung eine relevante Rolle spielen. Häufig sind chronische Entzündungen mit der Entstehung von Malignomen assoziiert (z.B. gastrale, hepatische, biliäre und kolorektale Tumore sowie Harnblasenkarzinome). Vergangene Untersuchungen zeigten, dass diese vermutlich auch in der Genese des Prostatakarzinoms eine Rolle spielen (Weitzman and Gordon 1990). Tatsächlich wird angenommen, dass ca. 15% aller Malignome auf dem Boden einer chronischen Entzündung entstehen (Coussens and Werb 2001; O'Byrne and Dalglish 2001). Im Rahmen der Entzündung kommt es zur Invasion von Entzündungszellen ins Gewebe, welche durch Sekretion von mitogenen, antiapoptotischen und angiogenen Faktoren die Entstehung von Malignomen begünstigen können (O'Byrne and Dalglish 2001). Ein erhöhter Spiegel an inflammatorischen Zytokinen im Rahmen von chronischen Entzündungen kann die Regulierung von Zellwachstum und Zelldifferenzierung beeinflussen und gleichzeitig die Expression von COX-2 induzieren (Coussens and Werb 2001). Es gibt zunehmend Evidenz dafür, dass COX-2 durch die Produktion von Prostaglandinen eine Schlüsselrolle in der Tumorgenese verschiedener Malignome spielt; unter anderem durch Stimulation der Zellproliferation (Lee et al. 2002; Williams et al. 2000), Hemmung der epithelialen Differenzierung (McGinty et al. 2000), Erhöhung der Zellinvasivität (Murata et al. 1999; Nithipatikom et al. 2002; Tsujii, Kawano, and DuBois 1997), Hemmung von Apoptose (Liu et al. 1998) und vermehrte Produktion von Mutagenen (Pruthi, Derksen, and Gaston 2003). Weiterhin induziert COX-2 eine Angiogenese, welche eine essenzielle Voraussetzung für Tumorwachstum und Metastasenbildung ist (Chu et al. 2003; Fujita et al. 2002; Leung et al. 2003). Der zugrundeliegende

Mechanismus für eine mögliche, krebsspräventive Wirkung des ASS könnte folglich in der Hemmung der COX-2 begründet sein.

Die Rolle von ASS bei der Metastasierung solider Tumore sowie einer möglichen Auswirkung auf die Krebssterblichkeit ist Gegenstand aktueller Forschung. Man fand heraus, dass eine ASS-Einnahme bei Patienten mit bereits vorliegendem Karzinom die Krebssterblichkeit um 15% senken kann. Bei einer Einnahmedauer von über 5 Jahren verbesserte sich dieser Wert sogar auf bis zu 37% (Rothwell et al. 2011). Dies wurde vor allem für Magen-, Darm-, Brust- und Prostatakarzinome beobachtet. Außerdem zeigte sich, dass sich unter einer täglichen ASS-Einnahme das Metastasenrisiko um 36% senken ließ (Rothwell et al. 2012). Obwohl der molekulare Mechanismus noch nicht ausreichend geklärt ist, geht man - ähnlich wie bei Metformin - auch hier von einer Aktivierung der AMPK (Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase) und dadurch Verhinderung von Zellwachstum und Zellteilung aus.

Es braucht gezielt Studien, die die Auswirkung einer regelmäßigen ASS-Einnahme zum einen auf die Krebsentstehung und Krebsmortalität und zum anderen auf den PSA-Wert untersuchen. Dabei ist eine vollständige Datenerhebung inklusive Dosierungen und Einnahmedauer des Medikaments von großer Bedeutung. Vor allem zur Erforschung einer potenziellen krebsspräventiven Wirkung von ASS müssen Studien mit adäquaten Endpunkten ausgearbeitet und durchgeführt werden. Häufig sind die den Metaanalysen zugrundeliegenden Studien (speziell im Falle von ASS) mit einer völlig anderen - nämlich kardiovaskulären - Fragestellung durchgeführt und können daher bezüglich eines krebsspräventiven Potenzials nur bedingt Hinweise liefern.

4.3 Kardiovaskulär aktive Medikamente

Zur Gruppe der kardiovaskulär aktiven Medikamente gehören vor allem solche zur Blutdrucksenkung. Die antihypertensive Therapie stützt sich vorrangig auf 5 Medikamentengruppen, die alle an unterschiedlichen Stellen in die Blutdruckregulation eingreifen: Betablocker, Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer, Calciumkanal-Blocker und Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten. Die Wahl des Präparats wird meist anhand der Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen usw.) getroffen. Erkrankungen des

Herz-Kreislauf-Systeme stellen in Deutschland, wie auch in vielen anderen entwickelten Industrienationen, nach wie vor die führende Todesursache dar und verursachen insgesamt ca. 40% der Sterbefälle (Robert Koch Institut). Die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen. Durch Verhaltensweisen wie Verzicht auf Rauchen, regelmäßige körperliche Aktivität sowie gesunde Ernährung kann erheblich zur Prävention dieser Erkrankungen beigetragen werden. Leider ist eine alleinige Lifestyle-Veränderung meist nicht ausreichend, sodass im Verlauf nahezu immer eine medikamentöse Therapie notwendig wird. Vor diesem Hintergrund wurden, aufgrund ihrer klinischen Relevanz, kardiovaskulär aktive Medikamente auf ihre Auswirkung auf den PSA-Wert untersucht. Nach eigenem Kenntnisstand gibt es dazu in der Literatur bislang kaum Studien. Als eine der wenigen Studien untersuchten Chang et al. im Rahmen einer nationalen Ernährungsstudie in den USA unter anderem auch die Auswirkung einer antihypertensiven Medikation auf den PSA-Wert. Sie stellten fest, dass eine Therapie mit Thiaziddiuretika nach bereits einem Jahr Behandlungsdauer mit einer Reduktion des PSA-Wertes von 6% einhergeht; nach 5 Jahren sogar um 26% (Chang, Harshman, and Presti 2010). Zwischen anderen untersuchten Antihypertensiva und dem PSA-Wert hingegen konnte keine Assoziation gefunden werden. In vorliegender Arbeit wurde eine ähnliche Wirkung auf den PSA-Spiegel beobachtet: Unter Therapie mit Thiaziddiuretika zeigte sich eine Reduktion des PSA-Wertes um 8%. Auch Betablocker und ACE-Hemmer waren mit einer 7- bzw. 5-prozentigen Reduktion des PSA-Wertes assoziiert. Für die Therapie mit Calciumkanal-Blockern und AT1-Rezeptor-Antagonisten konnte jeweils kein signifikanter Unterschied in den PSA-Werten von Männern mit und ohne Medikation festgestellt werden.

Die meisten Studien, die zu diesem Thema existieren, beziehen sich auf die Auswirkung antihypertensiver Medikation auf das Prostatakarzinomrisiko und nicht auf den PSA-Wert. Siltari et al. fanden in einer finnischen Kohortenstudie heraus, dass alle untersuchten Antihypertensiva mit einem leicht erhöhten Risiko für Prostatakarzinome einhergehen. Insbesondere für Betablocker und Diuretika zeigte sich ein erhöhtes Risiko für aggressive und metastasierte Prostatakarzinome. Dabei war das Risiko nicht von der eingenommenen Dosis oder der Behandlungsdauer abhängig (Siltari et al. 2018). Studien zu diesem Thema lieferten bislang allerdings widersprüchliche Ergebnisse: Während Kao et al. für die Einnahme von Betablockern

und Calciumkanal-Blockern kein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome feststellen konnten (Kao et al. 2018), zeigte eine kanadische Studie sogar, dass die Einnahme von Betablockern mit einem erniedrigten Risiko assoziiert ist (Perron et al. 2004). Ronquist et al. fanden spezifisch für die Einnahme des Medikaments Captopril (ACE-Hemmer) heraus, dass es mit einem erniedrigten Prostatakarzinomrisiko assoziiert ist, wohingegen andere untersuchte ACE-Hemmer keine Assoziation zeigten (Ronquist et al. 2004). Viele der Studien fokussieren sich hauptsächlich auf den Zusammenhang zwischen der Einnahme antihypertensiver Medikamente und dem prostatakarzinomspezifischen Überleben sowie der Mortalität. Grytli et al. untersuchten in einer norwegischen Studienpopulation mögliche Auswirkungen einer Betablocker-Therapie auf die prostatakarzinomassoziierte Mortalität bei Vorliegen von High-Risk und metastasierten Prostatakarzinomen. Sie fanden heraus, dass Patienten unter einer Betablocker-Therapie eine geringere prostatakarzinomassoziierte Mortalität aufwiesen als solche ohne (Grytli et al. 2013). Im Gegensatz dazu ergaben 3 weitere Studien keine Assoziation zwischen einer Betablocker-Therapie und dem Gesamtüberleben bei Prostatakrebs (Assayag, Pollak, and Azoulay 2014; Cardwell, Coleman, et al. 2014; Holmes et al. 2013). Neben Betablockern lieferten auch Studien zu ACE-Hemmern bislang uneinheitliche Ergebnisse. Eine umfangreiche Metaanalyse mit Einschluss von insgesamt 55 Studien ergab, dass sich unter Therapie mit ACE-Hemmern ein signifikanter Vorteil in Bezug auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Krebsentwicklung zeigte. Dabei hing das Ausmaß der Auswirkung vom Typ des Karzinoms sowie von der Art des ACE-Hemmers ab (Sun et al. 2017). Eine weitere Metaanalyse, die insgesamt 9 Kohortenstudien untersuchte, konnte zeigen, dass das Risiko für die Entwicklung von Prostatakarzinomen unter Einnahme von ACE-Hemmern geringer ist (Mao et al. 2016). Siltari et al. hingegen fanden keine Reduktion des Prostatakarzinomrisikos unter ACE-Hemmer-Therapie (Siltari et al. 2018). Eine Studie aus Großbritannien untersuchte die prostatakarzinomspezifische Mortalität bei Patienten unter einer Therapie mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptor-Antagonisten. Sie fanden heraus, dass sich unter einer Behandlung mit den zuvor genannten Antihypertensiva eine leicht geringere karzinombedingte Mortalität ergab (Cardwell, Mc Menamin, et al. 2014).

Ähnlich unterschiedliche Ergebnisse lieferten die Untersuchungen zu Calciumkanal-Blockern: Während einige Studien unter Therapie mit

Calciumkanal-Blockern eine Risikosenkung in Bezug auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms zeigten (Debes et al. 2004; Geybels et al. 2017), fanden andere keine Assoziation (Grimaldi-Bensouda et al. 2016; Kao et al. 2018; Perron et al. 2004). Eine Metanalyse aus dem Jahr 2018 untersuchte 21 Studien zum Thema antihypertensive Medikation und Prostatakarzinomrisiko und kam zu dem Ergebnis, dass lediglich Calciumkanal-Blocker mit einem erniedrigten Prostatakarzinomrisiko einhergehen (Cao et al. 2018).

Aufgrund der großen Inhomogenität in der Literatur ist es schwierig die Ergebnisse adäquat zu interpretieren. Es kann nicht direkt von einer Kausalität zwischen antihypertensiver Medikation und Prostatakarzinomrisiko ausgegangen werden. Vielmehr stellt sich auch hier die Frage, ob die Erkrankung selbst, die arterielle Hypertonie, als gemeinsamer Nenner oder gemeinsame Risikofaktoren wie Adipositas oder geringe körperliche Aktivität für eine mögliche Auswirkung auf das Karzinomrisiko verantwortlich sind. Zudem sind weitere Studien notwendig, um den Einfluss antihypertensiver Medikation auf den PSA-Wert selbst zu erforschen. Sollten bestimmte antihypertensive Medikamente einen Einfluss auf die Höhe des PSA-Wertes haben, wie in vorliegender Studie beobachtet, dann muss auch hier über eine mögliche Anpassung der Referenzbereiche nachgedacht werden, um eine korrekte Interpretation des PSA-Wertes zu gewährleisten und potenziell vorliegende Prostatakarzinome adäquat zu detektieren. Eine Reduktion des PSA-Wertes durch antihypertensive Medikation könnte zur Folge haben, dass diese Männer weniger häufig mit einem erhöhten PSA-Wert auffallen und somit weniger Prostatakarzinome entdeckt werden. Zudem bleibt weiterhin unklar durch welche Wirkmechanismen eine antihypertensive Therapie den PSA-Wert oder das Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln beeinflussen kann.

4.4 Low-dose-Finasterid (1 mg/Tag)

Finasterid wird zur medikamentösen Behandlung der symptomatischen benignen Prostatahyperplasie bei Männern eingesetzt. In fünffach niedrigerer Dosierung (1 mg/Tag vs. 5 mg/Tag) findet es auch Anwendung zur Therapie der androgenetischen Alopezie (anlagebedingter Haarausfall). Da die männliche Glatzenbildung wahrscheinlich auf eine vererbte Überempfindlichkeit der Androgen-Rezeptoren in den Haarfollikeln zurückgeht (Lolli et al. 2017), kann durch Finasterid der Haarausfall reduziert und sogar neues Haarwachstum angeregt

werden (Adil and Godwin 2017; Kaufman et al. 1998; Mella et al. 2010; Whiting 2001). Finasterid gehört zur Gruppe der 5 α -Reduktase-Hemmer. Durch die Hemmung des Enzyms 5 α -Reduktase kommt es zu einer verminderten Bildung des Androgens Dihydrotestosteron (DHT), des aktiven Metaboliten des Testosterons. Durch die verminderte Konzentration von DHT und damit verminderte Wirkung des Hormons kommt es zu einem geringeren Haarausfall sowie in höheren Dosierungen auch nachweislich zu einer Reduktion des Prostatavolumens. Für die Therapie mit 5 mg/Tag Finasterid zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms ist bereits bekannt, dass sie durch Volumenreduktion der Prostata zu einer verminderten PSA-Konzentration im Serum führt. In den ersten 12 Monaten nach Beginn der Therapie kann sich bereits eine bis zu 50-prozentige Reduktion des PSA im Serum zeigen (Marks et al. 2006). Daher wird empfohlen, den PSA-Wert bei Männern unter einer mindestens einjährigen Therapie mit 5 mg/Tag Finasterid zu verdoppeln, um den tatsächlichen PSA-Wert besser einschätzen zu können und eine validere Interpretation des Ergebnisses zu ermöglichen (Guess et al. 1996; Marks et al. 2006). Ob diese oder eine ähnliche Empfehlung auch für eine Low-Dose-Therapie mit 1 mg/Tag Finasterid zur Behandlung der androgenetischen Alopezie gelten sollte, ist noch unklar. D'Amico et al. untersuchten im Jahr 2007 anhand einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblind Studie die Effekte einer niedrigdosierten, täglichen Finasterid-Therapie (1 mg/Tag) auf den PSA-Wert. Nach einer Behandlungsdauer von insgesamt 48 Wochen zeigte sich, dass Männer im Alter zwischen 40 und 49 Jahren um 40% niedrigere PSA-Werte aufwiesen als vor Beginn der Therapie. Die Männer der entsprechenden Altersklasse der Placebo-Gruppe wiesen keinerlei signifikanten Unterschiede bezüglich ihrer PSA-Werte vor Therapiebeginn und nach 48 Wochen auf. Bei Männern in der Altersklasse zwischen 50 und 60 Jahren zeigte sich sogar eine 50-prozentige Reduktion des PSA-Wertes nach 48 Wochen Behandlungszeit. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kang et al. 2017: Sie konnten zeigen, dass eine niedrigdosierte Therapie mit 5 α -Reduktase-Hemmern (Finasterid 1,25 mg/Tag; Dutasterid 0,5 mg alle 3 Tage) eine 27,8-prozentige Verringerung des PSA-Spiegels bewirkt (Kang et al. 2017). In vorliegender Arbeit konnte ebenfalls eine 28-prozentige Reduktion des PSA-Wertes unter Therapie mit Low-dose-Finasterid (1 mg/Tag) festgestellt werden. Relevant für das Ausmaß der PSA-Reduktion scheint vor allem auch die Dauer der Finasterid-Therapie zu sein. Daher ist eine alleinige Empfehlung zur Verdopplung

des PSA-Wertes (unabhängig von der Behandlungsdauer mit 5 α -Reduktase-Hemmern) nicht zwangsläufig die beste Methode den tatsächlichen PSA-Wert richtig einzuschätzen. Frühe Studien von Guess et al. zeigten, dass bereits eine 12-monatige Therapie mit 5 mg/Tag Finasterid zu einer 50-prozentigen Reduktion des PSA-Wertes führt (Guess et al. 1996; Guess et al. 1993). Eine PSA-Verdopplung ist daher für eine Behandlungszeit zwischen 1 bis 3 Jahren sinnvoll und kann für diese Behandlungsdauer den tatsächlichen PSA-Wert gut schätzen. Für Männer mit einer Finasterid-Therapie von weniger als 1 Jahr oder mehr als 3 Jahren allerdings, ist diese Anpassung weniger geeignet. Bei einer Behandlungszeit zwischen 6 und 9 Monaten wird der tatsächliche PSA-Wert durch Verdopplung überschätzt; bei einer Behandlungsdauer über 3 Jahren hingegen unterschätzt (Marks et al. 2006). Daher kann es sinnvoll sein, statt einer Verdopplung des PSA-Wertes einen Anstieg von $\geq 0,3$ ng/ml als Indikator für weitere Untersuchungen (z.B. Biopsien) zu etablieren. In Studien hat sich gezeigt, dass ein PSA-Anstieg von $\geq 0,3$ ng/ml - unabhängig von der Therapiedauer - eine ähnliche Sensitivität (71%) und Spezifität (60%) für die Detektion von Prostatakarzinomen aufweist wie ein Cutoff-Wert von 4,0 ng/ml bei Männern ohne Therapie mit 5 α -Reduktase-Hemmern (Marks et al. 2006).

Auch die Auswertung einer großen Krebspräventionsstudie mit Finasterid aus dem Jahr 2006 zeigte, dass 5 α -Reduktase-Hemmer nicht nur das Risiko für Prostatakarzinome senken, sondern auch die Treffsicherheit von Biopsien zur Aufdeckung höhergradiger Tumore der Prostata steigern können. Insgesamt hatten knapp 19.000 gesunde Männer an der PCPT-Studie (Prostate Cancer Prevention Trial) teilgenommen. 7 Jahre lang waren die Probanden mit 5 mg/Tag Finasterid oder mit Placebo behandelt worden. Die Zahl der Neuerkrankungen an Prostatakrebs war in der Finasterid-Gruppe um 24,8% niedriger als in der Placebo-Gruppe. Allerdings war die präventive Wirkung nur auf Low-Grade-Tumore begrenzt. Aggressive High-Grade-Tumore (Gleason Score 7 bis 10) wurden in der Finasterid-Gruppe häufiger als unter Placebo beobachtet (6,4% versus 5,1%). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass Finasterid das Wachstum von High-Grade-Tumoren begünstigt, indem es den intrazellulären Dihydrotestosteronspiegel in der Prostata senkt. Es gibt Evidenz dafür, dass Prostatakarzinome, die unter einem niedrigen Testosteronspiegel entstehen, einen höheren Gleason-Score aufweisen und ein schlechteres Outcome haben als Prostatakarzinome, die unter einem normwertigen

Testosteronspiegel entstehen (Ishikawa et al. 1989; Prehn 1999; Schatzl et al. 2003). Eine weitere Möglichkeit ist, dass Finasterid selektiv nur Low-Grade-Tumore inhibiert. Die wahrscheinlichste Erklärung für das vermehrte Auftreten von High-Grade-Tumoren unter Finasterid-Therapie ist jedoch, dass infolge der Verkleinerung der Prostata bei einer Biopsie die statistische Wahrscheinlichkeit höher ist, dass Tumorzellen entdeckt werden (Kulkarni et al. 2006). Die Beurteilung der Malignität eines Prostatakarzinoms anhand von einer festgelegten Zahl an Stanzbiopsien führt dazu, dass in einer kleineren Prostata mehr maligne Zellen gefunden werden, die zu einer höhergradigen Einstufung anhand des Gleason-Score führen. Für eine solche Interpretation sprechen auch die Ergebnisse der letzten Analyse von Thompson et al., die alle Teilnehmer der PCPT-Studie bis zu 18 Jahren nachbeobachteten. Bis Ende Oktober 2011 wurden in der früheren Finasterid-Gruppe 10,5% Prostatakarzinome diagnostiziert, in der früheren Placebo-Gruppe waren es mit 14,9% signifikant mehr. Die Zahl der High-Grade-Tumore in der Finasterid-Gruppe war mit 3,5% versus 3,0% in der Placebo-Gruppe, weiterhin leicht erhöht. Allerdings war nach 18 Jahren Follow-Up kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Überlebensrate zu beobachten (15-Jahresüberlebensrate von 78,0% vs. 78,2%). Bei den Low-Grade-Karzinomen lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei 83,0% vs. 80,9% und bei den High-Grade-Tumoren bei 73,0% vs. 73,6%.

Basierend auf den Ergebnissen vorliegender Arbeit und der bisher bestehenden Literatur wird angenommen, dass auch eine Low-Dose-Therapie mit Finasterid (1 mg/Tag) eine ähnliche Auswirkung auf den PSA-Wert hat wie eine Therapie mit täglich 5 mg Finasterid. Ob auch bei einer Low-Dose-Therapie eine Verdopplung des PSA-Wertes zur besseren Einschätzung des tatsächlichen Wertes empfohlen werden sollte oder stattdessen bei Einnahme von Finasterid generell ein Anstieg von $\geq 0,3$ ng/ml als suspekt zu werten ist, muss in zukünftigen Studien noch untersucht werden. Zudem sind weitere Studien nötig, die Klarheit darüber verschaffen, ob eine Finasterid-Therapie die Entstehung von High-Grade-Karzinomen der Prostata begünstigt oder eher die Treffsicherheit dieser erhöht und somit sogar einen Vorteil schafft - wie aktuell angenommen.

4.5 Stärken, Limitationen und Ausblick

Eine der wesentlichen Stärken vorliegender Studie, welche zugleich ein Sonderstellungsmerkmal darstellt, ist ohne Zweifel, dass sich alle untersuchten Männer im Alter von 45 Jahren und somit im gleichen Alter befanden. Dadurch war das Kollektiv in Bezug auf Vorerkrankungen sowie altersbedingte Unterschiede bezüglich der PSA-Werte durch Volumenzunahme der Prostata deutlich weniger anfällig für Verzerrungen der Studienergebnisse. Aufgrund des – verglichen mit anderen Studien – jungen Alters des Kollektivs ist ein weiterer Vorteil, dass vorliegende Studie am Beginn der Prostatakarzinomfrüherkennung steht. Dadurch kann die Bedeutung eines möglichen medikamentösen Einflusses auf den PSA-Wert auch in Zusammenhang mit der Prostatakarzinomfrüherkennung und den sich hierfür ergebenden Konsequenzen beurteilt werden. Weiterhin handelt es sich bei dem untersuchten Kollektiv um ein bevölkerungsbasiertes Kollektiv mit hoher Fallzahl ($n = 15.452$) und somit guter repräsentativer Qualität. Die Männer wurden alle zufällig mit Hilfe der Einwohnermeldeämter, aufgrund ihres Alters - unabhängig von Vorerkrankungen - ausgesucht und eingeladen an der Studie teilzunehmen. Im Unterschied zu vielen bisher durchgeführten Studien wurde die Medikamentenanamnese bei jedem Probanden in einem persönlichen ärztlichen Gespräch erhoben und dokumentiert. Dadurch konnte durch direkte Rückmeldung der Probanden sichergestellt werden, ob eine tägliche Einnahme der Medikamente besteht oder nicht. Leider war es häufig, aufgrund fehlender ausreichender Kenntnis der Probanden über die Dosierung der eingenommenen Medikamente, nicht möglich adäquate Daten bezüglich der Dosierungen zu erheben.

Bei der Planung zukünftiger Studien, die sich mit einem möglichen Einfluss bestimmter Medikamente auf den PSA-Wert beschäftigen, sollte vor allem die Dosierung sowie die Dauer der Medikamenteneinnahme mit einbezogen werden, um mögliche Auswirkungen einer höheren Dosis oder längeren Behandlungsdauer zu erforschen. Häufig besteht zudem eine Polymedikation, insbesondere bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom (Glucosetoleranzstörung bzw. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, stammbetone Adipositas). Oft werden Medikamente wie Antidiabetika, Statine und Antihypertensiva zusammen eingenommen. Ob bestimmte Medikamentenkombinationen die jeweilige Auswirkung auf den PSA-Wert potenzieren oder verstärken sollte ebenfalls in zukünftigen Studien untersucht werden. Zudem wären prospektive Längsschnittstudien

wünschenswert, in denen die PSA-Werte des gleichen Kollektivs vor und nach Beginn der entsprechenden Therapie untersucht werden. Nach Möglichkeit sollte auch die Erkrankung selbst, unabhängig von der Medikation, als potenzielle Ursache für eine Assoziation mit dem PSA-Wert in Betracht gezogen werden. Hierfür könnten die PSA-Werte von Probanden mit einer vorliegenden Diagnose, aber ohne medikamentöse Therapie, mit den PSA-Werten von Probanden mit medikamentöser Therapie verglichen werden.

Am wichtigsten ist jedoch, dass mehr Studien entworfen werden, die gezielt die Assoziation zwischen Medikamenteneinnahme und PSA-Wert untersuchen. Oft sind entsprechende Studien auf eine Assoziation von Medikamenteneinnahme und der Inzidenz des Prostatakarzinoms und/oder der prostatakarzinomspezifischen Mortalität ausgelegt. Eine medikamentös bedingte Veränderung des PSA-Wertes kann jedoch Auswirkungen auf die Diagnosestellung von Prostatakarzinomen haben und somit die Inzidenz beeinflussen.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland und zeigt eine steigende Inzidenz im Alter. Aufgrund des langsamen Tumorwachstums und des häufig asymptomatischen Verlaufs im Frühstadium ist die Prostatakarzinomfrüherkennung von großer Bedeutung. Neben der digital-rektalen Tastuntersuchung gehört auch die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum zu den Früherkennungsuntersuchungen. Eine Erhöhung des PSA-Werts kann erste Hinweise auf gut- oder bösartige Veränderungen der Prostata liefern. Generell gilt ein Gesamt-PSA > 4 ng/ml als suspekt und als weiter abklärungsbedürftig. Gegner kritisieren häufig die niedrige Spezifität und somit die hohe Rate an falsch-positiven Testergebnissen der PSA-Wert-Bestimmung und infolgedessen die Durchführung unnötiger diagnostischer und ggf. therapeutischer Eingriffe. Neben benignen oder malignen Erkrankungen der Prostata, Manipulationen, altersbedingter physiologischer Zunahme des Prostata Volumens etc. kann auch die Einnahme bestimmter Medikamente den PSA-Wert beeinflussen. Ausreichend Evidenz liegt dafür vor, dass 5α -Reduktase-Hemmer (Finasterid 5 mg/Tag und Dutasterid 0,5 mg/Tag), die zur Therapie des benignen Prostatasyndroms eingesetzt werden, zu einer bis zu 50-prozentigen Reduktion des PSA-Werts führen können. Daher wird bei einer täglichen Dosis von 5 mg Finasterid ab einer Einnahmedauer von einem Jahr eine Verdopplung des PSA-Werts empfohlen, um eine validere Aussage treffen zu können. Weiterhin stehen vor allem metabolische Substanzen und ASS (Acetylsalicylsäure) im Verdacht den PSA-Wert zu beeinflussen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Assoziation gängiger Medikamente und einer Low-dose-Therapie mit Finasterid (1 mg/Tag), wie es zur Behandlung einer androgenetischen Alopezie eingesetzt wird, mit dem PSA-Wert zu untersuchen. Die Daten wurden im Rahmen der PROBASE-Studie, einer deutschlandweiten Prostatakrebs-Screeningstudie, im Zeitraum von April 2014 bis April 2018 erhoben. Alle Männer waren zum Zeitpunkt der Analyse 45 Jahre alt. Sie wurden durch Einwohnermeldeämter ermittelt und durch das jeweilige Studienzentrum per Post eingeladen an der Studie teilzunehmen. Sowohl Medikamentenanamnese als auch Vorerkrankungen wurden in einem persönlichen ärztlichen Gespräch erfasst. Untersuchte Medikamente waren neben metabolisch (*Metformin, Insulin, Statine*)

und kardiovaskulär aktiven Medikamenten (*Betablocker, Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer, Calciumkanal-Blocker, Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten*) auch Cyclooxygenase-Hemmer sowie Low-dose-Finasterid (1 mg/Tag). Die PSA-Werte der Männer unter Einnahme des jeweiligen Medikaments wurden mit den PSA-Werten von Männern aus der Kontrollgruppe verglichen. Als Kontrollgruppe dienten gesunde, 45-jährige Männer ohne jegliche Medikamenteneinnahme und ohne jegliche Komorbiditäten aus dem Kollektiv.

15.452 Männer wurden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Knapp die Hälfte des Gesamtkollektivs (43,7%) hatte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses weder bekannte Komorbiditäten noch eine dauerhafte Medikation (Kontrollgruppe). 3.838 Männer nahmen dauerhaft die untersuchten Medikamente ein (24,8%). Verglichen mit den PSA-Werten der Männer aus der Kontrollgruppe (Median: 0,74 ng/ml, Interquartilbereich: 0,51-1,07 ng/ml) waren die PSA-Werte der Männer unter Therapie mit Metformin um 18% (Median: 0,61 ng/ml), mit Insulin um 14% (Median: 0,64 ng/ml) und mit Statinen um 8% (Median: 0,68 ng/ml) niedriger. Auch die Einnahme von ASS (-11%, Median: 0,66 ng/ml), Thiaziddiuretika (-8%, Median: 0,68 ng/ml), Betablockern (-7%, Median: 0,69 ng/ml) und ACE-Hemmern (-5%, Median: 0,70 ng/ml) war mit signifikant niedrigeren PSA-Werten assoziiert. Männer unter einer Low-dose-Therapie mit Finasterid (1 mg/Tag) wiesen unter allen untersuchten Medikamenten die niedrigsten PSA-Werte auf. Bei Einnahme von 1 mg Finasterid pro Tag konnte eine Reduktion des PSA-Wertes um 28% (Median: 0,53 ng/ml) beobachtet werden.

Der zugrundeliegende Wirkmechanismus für ein erniedrigtes PSA unter Einnahme bestimmter Medikamente ist je nach Substanz unterschiedlich. Oft ist die gemeinsame Endstrecke des Wirkmechanismus metabolischer Medikamente die Senkung des Cholesterins, dem Vorläufermolekül von Androgenen (Dihydrotestosteron und Testosteron) oder eine antiinflammatorische Wirkung wie bei ASS. Im Falle von Metformin wird zusätzlich angenommen, dass es zu einer Down-Regulation des Androgen-Rezeptors und einer verminderten Expression des PSA-Gens kommt.

Fast jeder 4. Mann nimmt bereits mit 45 Jahren mindestens eins der untersuchten Medikamente ein. Die untersuchten Medikamente führten zu einer Senkung des PSA-Werts zwischen 7 und 28%. Insbesondere in Kombination mehrerer

Medikamente kann dies zu einer erheblichen Verringerung des PSA-Werts führen und somit die Prostatakarzinomfrüherkennung maßgeblich beeinflussen. Im klinischen Alltag muss untersuchenden Ärzten bewusst sein, dass nicht nur bekannte Faktoren wie Erkrankungen oder Eingriffe an der Prostata, sondern auch bestimmte Medikamente zu einer Erniedrigung des PSA-Werts führen können. Eine hohe Relevanz ergibt sich dadurch, dass sonst unter Umständen die Indikation zur Biopsie zu spät gestellt wird.

Zukünftig sind vor allem Längsschnittstudien mit Erfassung von genauen Dosierungen und der Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Medikament wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

- Ablin, R. J., Bronson, P., Soanes, W. A., & Witebsky, E. (1970). 'Tissue-and species-specific antigens of normal human prostatic tissue', *The Journal of Immunology*, 104: 1329-39.
- Ablin, R. J., Soanes, W. A., Bronson, P., & Witebsky, E. (1970). 'Precipitating antigens of the normal human prostate', *Journal of reproduction and fertility*, 22: 573-74.
- Adil, A., & Godwin, M. (2017). 'The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77: 136-41. e5.
- Akduman, B., Tandberg, D. J., O'Donnell, C. I., Hughes, A., Moyad, M. A., & Crawford, E. D. (2010). 'Effect of statins on serum prostate-specific antigen levels', *Urology*, 76: 1048-51.
- Al Hayek, A. A., Khader, Y. S., Jafal, S., Khawaja, N., Robert, A. A., & Ajlouni, K. (2013). 'Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study', *Journal of family & community medicine*, 20: 179.
- Arsov, C., Becker, N., Hadaschik, B. A., Hohenfellner, M., Herkommer, K., Gschwend, J. E., Imkamp, F., Kuczyk, M. A., Antoch, G., & Kristiansen, G. (2013). 'Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBAST trial', *European urology*, 64: 873-75.
- Assayag, J., Pollak, M. N., & Azoulay, L. (2014). 'Post-diagnostic use of beta-blockers and the risk of death in patients with prostate cancer', *European Journal of Cancer*, 50: 2838-45.
- Betancourt-Albrecht, M., & Cunningham, G. R. (2003). 'Hypogonadism and diabetes', *International journal of impotence research*, 15: S14-S20.
- Bonovas, S., Filioussi, K., & Tsantes, A. (2004). 'Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis', *Diabetologia*, 47: 1071-78.
- Bosetti, C., Rosato, V., Gallus, S., & La Vecchia, C. (2012). 'Aspirin and urologic cancer risk: an update', *Nature Reviews Urology*, 9: 102.
- Cao, L., Zhang, S., Jia, C.-M., He, W., Wu, L.-T., Li, Y.-Q., Wang, W., Li, Z., & Ma, J. (2018). 'Antihypertensive drugs use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 21 observational studies', *BMC urology*, 18: 17.
- Cardwell, C. R., Coleman, H. G., Murray, L. J., O'Sullivan, J. M., & Powe, D. G. (2014). 'Beta-blocker usage and prostate cancer survival: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink cohort', *Cancer Epidemiology*, 38: 279-85.
- Cardwell, C. R., Mc Menamin, Ú. C., Hicks, B. M., Hughes, C., Cantwell, M. M., & Murray, L. J. (2014). 'Drugs affecting the renin-angiotensin system and survival from cancer: a population based study of breast, colorectal and prostate cancer patient cohorts', *BMC medicine*, 12: 28.
- Catalona, W. J., Smith, D. S., & Ornstein, D.K. (1997). 'Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements', *Jama*, 277: 1452-55.
- Chan, J. M., Latini, D. M., Cowan, J., Duchane, J., & Carroll, P. R. (2005). 'History of diabetes, clinical features of prostate cancer, and prostate cancer recurrence-

- data from CaPSURE TM (United States)', *Cancer Causes & Control*, 16: 789-97.
- Chang, S. L., Harshman, L. C., & Presti, J. C. (2010). 'Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey', *Journal of clinical oncology*, 28: 3951-57.
- Chu, J., Lloyd, F. L., Trifan, O. C., Knapp, B., & Rizzo, M. T. (2003). 'Potential involvement of the cyclooxygenase-2 pathway in the regulation of tumor-associated angiogenesis and growth in pancreatic cancer¹', *Molecular cancer therapeutics*, 2: 1-7.
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2001). 'Inflammatory cells and cancer: think different!', *The Journal of experimental medicine*, 193: F23-F26.
- Currie, C. J., Poole, C. D., & Gale, E. A. M. (2009). 'The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes', *Diabetologia*, 52: 1766-77.
- Cyrus, D., Mfon, S., Weinberg, A., Thompson, T., & Kadmon, D. (2005). 'The effect of statins on serum prostate specific antigen levels in a cohort of airline pilots: a preliminary report', *The Journal of urology*, 173: 1923-25.
- D'Amico, A. V., & Roehrborn, C. G. (2007). 'Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial', *The Lancet Oncology*, 8: 21-25.
- Debes, J. D., O Roberts, R., Jacobson, D. J., Girman, C. J., Lieber, M. M., Tindall, D. J., & Jacobsen, S. J. (2004). 'Inverse association between prostate cancer and the use of calcium channel blockers', *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13: 255-59.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). 'S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms', unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html> [abgerufen am 05.11.2020].
- Dew, T., Coker, C., Saadeh, F., Mulvin, D., Coptcoat, M. J., & Sherwood, R. A. (1999). 'Influence of investigative and operative procedures on serum prostate-specific antigen concentration', *Annals of clinical biochemistry*, 36: 340-46.
- Dowling, R.J., Niraula, S., Stambolic, V., & Goodwin, P. J. (2012). 'Metformin in cancer: translational challenges', *Journal of molecular endocrinology*, 48: R31.
- Drago, J. R., Badalament, R. A., Wientjes, M. G., Smith, J. J., Nesbitt, J. A., York, J. P., Ashton, J. J., & Neff, J. C. (1989). 'Relative value of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in diagnosis and management of adenocarcinoma of prostate Ohio State University Experience', *Urology*, 34: 187-92.
- Dupont, A., Cusan, L., Gomez, J.-L., Thibeault, M. M., Tremblay, M., & Labrie, F. (1991). 'Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of carcinoma of the prostate', *The Journal of urology*, 146: 1064-7; discussion 67-8.
- Esch, L., Arsov, C., & Albers, P. (2013). 'PSA-gestützte Früherkennung', *Der Onkologe*, 19: 705-10.
- Etzioni, R. D., Howlader, N., Shaw, P. A., Ankerst, D. P., Penson, D. F., Goodman, P. J., & Thompson, I. M. (2005). 'Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial', *The Journal of urology*, 174: 877-81.

- Fornara, P., Fischer, K., Luboldt, H.-J., Doehn, C., & Semjonow, A. (2004). 'Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens', *Deutsches Ärzteblatt*, 101: 1820-22.
- Fowke, J. H., Motley, S. S., Smith, J. A., Cookson, M. S., Concepcion, R., Chang, S. S., & Byerly, S. (2009). 'Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostate specific antigen and prostate volume', *The Journal of urology*, 181: 2064-70.
- Fujita, H., Koshida, K., Keller, E. T., Takahashi, Y., Yoshimoto, T., Namiki, M., & Mizokami, A. (2002). 'Cyclooxygenase - 2 promotes prostate cancer progression', *The Prostate*, 53: 232-40.
- Fukui, M., Tanaka, M., Kadono, M., Imai, S., Hasegawa, G., Yoshikawa, T., & Nakamura, N. (2008). 'Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes', *Diabetes care*, 31: 930-31.
- Geybels, M. S., McCloskey, K. D., Mills, I. G., & Stanford, J. L. (2017). 'Calcium channel blocker use and risk of prostate cancer by TMPRSS2: ERG gene fusion status', *The Prostate*, 77: 282-90.
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (1998). 'Diabetes mellitus and risk of prostate cancer (United States)', *Cancer Causes & Control*, 9: 3-9.
- Gormley, G. J., Stoner, E., Bruskewitz, R. C., Imperato-McGinley, J., Walsh, P.C., McConnell, J. D., Andriole, G. L., Geller, J., Bracken, B. R., & Tenover, J. S. (1992). 'The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia', *New England Journal of Medicine*, 327: 1185-91.
- Grimaldi-Bensouda, L., Klungel, O., Kurz, X., De Groot, M. C. H., Afonso, A. S. M., De Bruin, M. L., Reynolds, R., & Rossignol, M. (2016). 'Calcium channel blockers and cancer: a risk analysis using the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD)', *BMJ open*, 6.
- Grossmann, M., Thomas, M. C., Panagiotopoulos, S., Sharpe, K., Maclsaac, R. J., Clarke, S., Zajac, J. D., & Jerums, G. (2008). 'Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes', *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 93: 1834-40.
- Grytli, H. H., Fagerland, M. W., Fosså, S. D., Taskén, K. A., & Håheim, L. L. (2013). 'Use of β - blockers is associated with prostate cancer - specific survival in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy', *The Prostate*, 73: 250-60.
- Guess, H. A., Gormley, G. J., Stoner, E., & Oesterling, J. E. (1996). 'The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data', *The Journal of urology*, 155: 3-9.
- Guess, H. A., Heyse, J. F., Gormley, G. J., Stoner, E., & Oesterling, J. E. (1993). 'Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial', *The Urologic clinics of North America*, 20: 627.
- Hakamada-Taguchi, R., Uehara, Y., Kuribayashi, K., Numabe, A., Saito, K., Negoro, H., Fujita, T., Toyooka, T., & Kato, T. (2003). 'Inhibition of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development', *Circulation research*, 93: 948-56.
- Hall, S. A., Page, S. T., Travisson, T. G., Montgomery, R. B., Link, C. L., & McKinlay, J. B. (2007). 'Do statins affect androgen levels in men? Results from the Boston area community health survey', *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 16: 1587-94.

- Hamilton, R. J., Goldberg, K. C., Platz, E. A., & Freedland, S. J. (2008). 'The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels', *Journal of the National Cancer Institute*, 100: 1511-18.
- Hara, M., Koyanagi, Y., Inoue, T., & Fukuyama, T. (1971). 'Some physico-chemical characteristics of"-seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII', *Nihon hōigaku zasshi= The Japanese journal of legal medicine*, 25: 322.
- Harris, R. E., Beebe-Donk, J., Doss, H., & Doss, D. B. (2005). 'Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade', *Oncology reports*, 13: 559-83.
- Hedelin, H., Johansson, N., & Ströberg, P. (2005). 'Relationship between benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms and correlation between prostate volume and serum prostate-specific antigen in clinical routine', *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 39: 154-59.
- Henttu, P., & Vihko, P. (1989). 'cDNA coding for the entire human prostate specific antigen shows high homologies to the human tissue kallikrein genes', *Biochemical and biophysical research communications*, 160: 903-10.
- Hitron, A., Adams, V., Talbert, J., & Steinke, D. (2012). 'The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer', *Cancer Epidemiology*, 36: e243-e50.
- Holmes, S., Griffith, E. J., Musto, G., & Minuk, G. Y. (2013). 'Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: a population-based retrospective cohort study', *Cancer Epidemiology*, 37: 881-85.
- Hsing, A. W., Chua Jr, S., Gao, Y.-T., Gentschein, E., Chang, L., Deng, J., & Stanczyk, F. Z. (2001). 'Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study', *Journal of the National Cancer Institute*, 93: 783-89.
- Hugosson, J., Roobol, M. J., Månsson, M., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Carlsson, S. V., & Talala, K. M. (2019). 'A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer', *European urology*, 76: 43-51.
- Ishikawa, S., Soloway, M. S., Van Der Zwaag, R., & Todd, B. (1989). 'Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer', *The Journal of urology*, 141: 1139-42.
- Jacobs, E. J., Thun, M. J., Bain, E. B., Rodriguez, C., Henley, S. J., & Calle, E. E. (2007). 'A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence', *Journal of the National Cancer Institute*, 99: 608-15.
- Jayalath, V. H., Ireland, C., Fleshner, N. E., Hamilton, R. J., & Jenkins, D. J. A. (2016). 'The Relationship Between Metformin and Serum Prostate - Specific Antigen Levels', *The Prostate*, 76: 1445-53.
- Kamoshida, S., & Tsutsumi, Y. (1990). 'Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen: Distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex-dependent expression in human anal gland', *Human pathology*, 21: 1108-11.
- Kang, H. W., Chae, M. H., Park, S. H., Seo, S. P., Kim, W. T., Kim, Y.-J., Yun, S.-J., Lee, S.-C., Yoon, T. Y., & Kim, W.-J. (2017). 'Change in Prostate Specific Antigen Concentration in Men with Prostate Specific Antigen Less than 2.5 ng/ml Taking Low Dose Finasteride or Dutasteride for Male Androgenetic Alopecia', *The Journal of urology*, 198: 1340-45.

- Kao, L.-T., Huang, C.-C., Lin, H.-C., & Huang, C.-Y. (2018). 'Antiarrhythmic drug usage and prostate cancer: a population-based cohort study', *Asian Journal of Andrology*, 20: 37.
- Kasper, J. S., & Giovannucci, E. (2006). 'A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer', *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15: 2056-62.
- Kaufman, K. D., Olsen, E. A., Whiting, D., Savin, R., DeVillez, R., Bergfeld, W., Price, V.H., Van Neste, D., Roberts, J. L., & Hordinsky, M. (1998). 'Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39: 578-89.
- Kim, Y. D., Park, K.-G., Lee, Y.-S., Park, Y.-Y., Kim, D.-K., Nedumaran, B., Jang, W. G., Cho, W.-J., Ha, J., & Lee, I.-K. (2008). 'Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP', *Diabetes*, 57: 306-14.
- Kulkarni, G. S., Al-Azab, R., Lockwood, G., Toi, A., Evans, A., Trachtenberg, J., Jewett, M. A. S., Finelli, A., & Fleshner, N. E. (2006). 'Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands', *The Journal of urology*, 175: 505-09.
- Laino, C. (2006). 'Rapid Rise in PSA May Signal Prostatitis', *Oncology Times*, 28: 27.
- Lee, D. W., Sung, M.-W., Park, S.-W., Seong, W.-J., Roh, J.-L., Park, B., Heo, D.-S., & Kim, K. H. (2002). 'Increased cyclooxygenase-2 expression in human squamous cell carcinomas of the head and neck and inhibition of proliferation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs', *Anticancer research*, 22: 2089-96.
- Lee, S.-Y., Song, C.-H., Xie, Y.-B., Jung, C., Choi, H.-S., & Lee, K. (2014). 'SMILE upregulated by metformin inhibits the function of androgen receptor in prostate cancer cells', *Cancer letters*, 354: 390-97.
- Lehrer, S., Diamond, E. J., Stagger, S., Stone, N. N., & Stock, R.G. (2002). 'Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence', *The Prostate*, 50: 1-3.
- Leung, W. K., To, K. F., Go, M. Y. Y., Chan, K.-K., Chan, F. K. L., Ng, E. K.W, Chung, S.C., & Sung, J. J. Y. (2003). 'Cyclooxygenase-2 upregulates vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in human gastric carcinoma', *International journal of oncology*, 23: 1317-22.
- Libby, G., Donnelly, L. A., Donnan, P. T., Alessi, D. R., Morris, A. D., & Evans, J. M. M. (2009). 'New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes', *Diabetes care*, 32: 1620-25.
- Lilja, H. (1985). 'A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein', *Journal of Clinical Investigation*, 76: 1899.
- Lilja, H., Oldbring, J., Rannevik, G., & Laurell, C. B. (1987). 'Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen', *Journal of Clinical Investigation*, 80: 281.
- Liu, X.-H., Yao, S., Kirschenbaum, A., & Levine, A. C. (1998). 'NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis and down-regulates bcl-2 expression in LNCaP cells', *Cancer research*, 58: 4245-49.
- Lolli, F., Pallotti, F., Rossi, A., Fortuna, M. C., Caro, G., Lenzi, A., Sansone, A., & Lombardo, F. (2017). 'Androgenetic alopecia: a review', *Endocrine*, 57: 9-17.
- Loughlin, K. R. (2014). "PSA velocity: a systematic review of clinical applications." In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 1116-25. Elsevier.
- Lundwall, Å., & Lilja, H. (1987). 'Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA', *FEBS letters*, 214: 317-22.

- Mahmud, S. M., Franco, E. L., & Aprikian, A. G. (2010). 'Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a meta-analysis', *International journal of cancer*, 127: 1680-91.
- Mao, Y., Xu, X., Wang, X., Zheng, X., & Xie, L. (2016). 'Is angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers therapy protective against prostate cancer?', *Oncotarget*, 7: 6765.
- Marks, L. S., Andriole, G. L., Fitzpatrick, J. M., Schulman, C. C., & Roehrborn, C. G. (2006). 'The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations', *The Journal of urology*, 176: 868-74.
- McGinty, A., Chang, Y.-W. E., Sorokin, A., Bokemeyer, D., & Dunn, M. J. (2000). 'Cyclooxygenase-2 expression inhibits trophic withdrawal apoptosis in nerve growth factor-differentiated PC12 cells', *Journal of Biological Chemistry*, 275: 12095-101.
- Mella, J. M., Perret, M. C., Manzotti, M., Catalano, H. N., & Guyatt, G. (2010). 'Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review', *Archives of dermatology*, 146: 1141-50.
- Mener, D. J., Cambio, A., Stoddard, D. G., Martin, B. A., & Palapattu, G. S. (2010). 'The impact of HMG-CoA reductase therapy on serum PSA', *The Prostate*, 70: 608-15.
- Müller, H., Raum, E., Rothenbacher, D., Stegmaier, C., & Brenner, H. (2009). 'Association of diabetes and body mass index with levels of prostate-specific antigen: implications for correction of prostate-specific antigen cutoff values?', *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18: 1350-56.
- Murata, H., Kawano, S., Tsuji, S., Tsujii, M., Sawaoka, H., Kimura, Y., Shiozaki, H., & Hori, M. (1999). 'Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma', *The American journal of gastroenterology*, 94: 451-55.
- Nithipatikom, K., Isbell, M. A., Lindholm, P. F., Kajdacsy-Balla, A., Kaul, S., & Campell, W. B. (2002). 'Requirement of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandins for human prostate cancer cell invasion', *Clinical & experimental metastasis*, 19: 593-601.
- Nordström, T., Clements, M., Karlsson, R., Adolfsson, J., & Grönberg, H. (2015). 'The risk of prostate cancer for men on aspirin, statin or antidiabetic medications', *European Journal of Cancer*, 51: 725-33.
- O'Byrne, K. J., & Dalglish, A. G. (2001). 'Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy', *British journal of cancer*, 85: 473-83.
- Oesterling, J. E. (1991). 'Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate', *The Journal of urology*, 145: 907-23.
- Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., Guess, H. A., Girman, C. J., Panser, L. A., & Lieber, M. M. (1993). 'Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges', *Jama*, 270: 860-64.
- Oesterling, J. E., Rice, D. C., Glenski, W. J., & Bergstralh, E. J. (1993). 'Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration', *Urology*, 42: 276-82.
- Oesterling, J. E., Tekchandani, A. H., Martin, S. K., Bergstralh, E. J., Reichstein, E., Diamandis, E. P., Yemoto, C., & Stamey, T. A. (1996). 'The periurethral glands

- do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration', *The Journal of urology*, 155: 1658-60.
- Papsidero, L. D., Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., & Chu, T. M. (1980). 'A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients', *Cancer research*, 40: 2428-32.
- Peehl, D. M., & Stamey, T. A. (1986). 'Serum-free growth of adult human prostatic epithelial cells', *In vitro cellular & developmental biology*, 22: 82-90.
- Perron, L., Bairati, I., Harel, F., & Meyer, F. (2004). 'Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada)', *Cancer Causes & Control*, 15: 535-41.
- Polascik, T. J., Oesterling, J. E., & Partin, A. W. (1999). 'Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going', *The Journal of urology*, 162: 293-306.
- Polychronakos, C., Janthly, U., Lehoux, J.-G., & Koutsilieris, M. (1991). 'Mitogenic effects of insulin and insulin - like growth factors on PA - III rat prostate adenocarcinoma cells: characterization of the receptors involved', *The Prostate*, 19: 313-21.
- Powell, C.S., Fielding, A. M., Rosser, K., Ames, A. C., & Vaughton, K. C. (1989). 'Prostate specific antigen—a screening test for prostatic cancer?', *British journal of urology*, 64: 504-06.
- Prehn, R. T. (1999). 'On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration', *Cancer research*, 59: 4161-64.
- Price, C. P., Allard, J., Davies, G., Dawnay, A., Duffy, M. J., France, M., Mandarino, G., Ward, A. M., Patel, B., & Sibley, P. (2001). 'Pre-and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer', *Annals of clinical biochemistry*, 38: 188-216.
- Pruthi, R. S., Derksen, E., & Gaston, K. (2003). 'Cyclooxygenase-2 as a potential target in the prevention and treatment of genitourinary tumors: a review', *The Journal of urology*, 169: 2352-59.
- Randazzo, M., Beatrice, J., Huber, A., Grobholz, R., Manka, L., Wyler, S. F., Chun, F. F., Recker, F., & Kwiatkowski, M. (2015). 'Influence of metformin use on PSA values, free-to-total PSA, prostate cancer incidence and grade and overall survival in a prospective screening trial (ERSPC Aarau)', *World journal of urology*, 33: 1189-96.
- Robert Koch Institut. 'Herz-Kreislauf-Erkrankungen', unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/HKK/HKK_node.html;jsessionid=0B9B0776463AF4D382C49562E661504C.internet101 [abgerufen am 14.12.2020].
- . 'Zentrum für Krebsregisterdaten - Prostatakrebs (Prostatakarzinom)', unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html [abgerufen am 30.09.2020].
- Rodriguez, C., Patel, A. V., Mondul, A. M., Jacobs, E. J., Thun, M. J., & Calle, E. E. (2005). 'Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men', *American journal of epidemiology*, 161: 147-52.
- Roehrborn, C. G., Boyle, P., Nickel, J. C., Hoefner, K., & Andriole, G. (2002). 'Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia', *Urology*, 60: 434-41.
- Ronquist, G., Rodríguez, L. A. G., Ruigómez, A., Johansson, S., Wallander, M.-A., Frithz, G., & Svärdsudd, K. (2004). 'Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer', *The Prostate*, 58: 50-56.

- Rothwell, P. M., Fowkes, F. G. R., Belch, J. F. F., Ogawa, H., Warlow, C. P., & Meade, T. W. (2011). 'Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials', *The Lancet*, 377: 31-41.
- Rothwell, P. M., Wilson, M., Price, J. F., Belch, J. F. F., Meade, T. W., & Mehta, Z. (2012). 'Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials', *The Lancet*, 379: 1591-601.
- Saisho, Y. (2015). 'Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect', *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 15: 196-205.
- Schatzl, G., Madersbacher, S., Haitel, A., Gsur, A., Preyer, M., Haidinger, G., Gassner, C., Ochsner, M., & Marberger, M. (2003). 'Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer', *The Journal of urology*, 169: 1312-15.
- Schröder, F. H., Hugosson, J., Roobol, M. J., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Mänttinen, L., & Lilja, H. (2014). 'Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up', *The Lancet*, 384: 2027-35.
- Seamonds, B., Yang, N., Anderson, K., Whitaker, B., Shaw, L. M., & Bollinger, J. R. (1986). 'Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers', *Urology*, 28: 472-79.
- Shawish, M. H. D. (2020). 'The effects of atorvastatin on testosterone levels in males and females: a systematic review and meta-analysis', University of British Columbia.
- Shi, Y., Fung, K. Z., Freedland, S. J., Hoffman, R. M., Tang, V. L., & Walter, L. C. (2014). 'Statin medications are associated with a lower probability of having an abnormal screening prostate-specific antigen result', *Urology*, 84: 1058-65.
- Siltari, A., Murtola, T. J., Talala, K., Taari, K., Tammela, T. L. J., & Auvinen, A. (2018). 'Antihypertensive drugs and prostate cancer risk in a Finnish population-based cohort', *Scandinavian Journal of Urology*, 52: 321-27.
- Sindhwani, P., & Wilson, C. M. (2005). 'Prostatitis and serum prostate-specific antigen', *Current urology reports*, 6: 307-12.
- Singer, E. A., Palapattu, G. S., & Van Wijngaarden, E. (2008). 'Prostate - specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti - inflammatory drugs and acetaminophen', *Cancer*, 113: 2053-57.
- Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S., & Redwine, E. (1987). 'Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate', *New England Journal of Medicine*, 317: 909-16.
- Sun, H., Li, T., Zhuang, R., Cai, W., & Zheng, Y. (2017). 'Do renin-angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients?: evidence from a meta-analysis including 55 studies', *Medicine*, 96.
- Tseng, C.-H. (2012). 'Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan', *European journal of endocrinology*, 167: 409.
- Tsuji, M., Kawano, S., & DuBois, R. N. (1997). 'Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94: 3336-40.

- Vesey, S. G., Goble, N. M., Stower, M. J., Hammonds, J. C., & Smith, P. J. B. (1988). 'The effects of transurethral prostatectomy on serum prostate specific antigen', *British journal of urology*, 62: 347-51.
- Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., & Chu, T. M. (1979). 'Purification of a human prostate specific antigen', *Investigative urology*, 17: 159-63.
- Wang, Y., Liu, G., Tong, D., Parmar, H., Hasenmayer, D., Yuan, W., Zhang, D., & Jiang, J. (2015). 'Metformin represses androgen - dependent and androgen - independent prostate cancers by targeting androgen receptor', *The Prostate*, 75: 1187-96.
- Weitzman, S. A., & Gordon, L. I. (1990). 'Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis'.
- Werny, D. M., Saraiya, M., & Gregg, E. W. (2006). 'Prostate-specific antigen values in diabetic and nondiabetic US men, 2001–2002', *American journal of epidemiology*, 164: 978-83.
- Whiting, D. A. (2001). 'Advances in the treatment of male androgenetic alopecia. A brief review of finasteride studies', *European Journal of Dermatology*, 11: 332-4.
- Williams, C. S., Tsujii, M., Reese, J., Dey, S. K., & DuBois, R. N. (2000). 'Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth', *The Journal of clinical investigation*, 105: 1589-94.
- World Health Organization. 'BMI classification', unter: https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/ [abgerufen am 30.09.2020].
- Wulffelé, M. G., Kooy, A., De Zeeuw, D., Stehouwer, C. D. A., & Gansevoort, R. T. (2004). 'The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review', *Journal of internal medicine*, 256: 1-14.
- Zingales, V., Distefano, A., Raffaele, M., Zanghi, A., Barbagallo, I., & Vanella, L. (2017). 'Metformin: a bridge between diabetes and prostate cancer', *Frontiers in Oncology*, 7: 243.

7 Publikationen

Die Ergebnisse vorliegender Studie wurden vielfach auf nationalen sowie internationalen Kongressen vorgestellt.

Die erstmalige Publikation erfolgte als Vortrag im Rahmen des „70. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.“ in Dresden am 26. September 2018:

Einfluss aktueller Medikation auf das prostataspezifische Antigen (PSA) im Serum 45-jähriger Männer – Ergebnisse der PROBASE-Studie

Meissner V., Ertlav Z., Kron M., Schulwitz H., Goethe V., Arsov C., Hadaschik B., Imkamp F., Gschwend J., Herkommer K.

Internationale Präsentation als Vortrag auf dem jährlichen Kongress der „European Association of Urology“ in Barcelona, 15. bis 19. März 2019:

Association of common medication with prostate-specific antigen level in 45-year-old German men: Results of the PROBASE trial

Meissner V., Ertlav Z., Kron M., Schulwitz H., Albers P., Arsov C., Kuczyk M., Imkamp F., Hohenfellner M., Hadaschik B., Gschwend J., Herkommer K.

Internationale Präsentation als Vortrag auf der „American Urological Association“ in Chicago am 4. Mai 2019:

Association of common medication with prostate-specific antigen level in 45-year-old German men: Results of the PROBASE trial

Herkommer K., Meissner V., Ertlav Z., Kron M., Schulwitz H., Albers P., Arsov C., Kuczyk M., Imkamp F., Hohenfellner M., Hadaschik B., Gschwend J.

Einreichung und Review-Prozess des Artikels im „Journal of Urology“ im April 2020:

Association of Medications, Comorbidities, and Lifestyle Factors with Prostate-Specific Antigen Levels in Middle-Aged Men: Results from the PROBASE Trial.

Meissner V., Ertlav Z., Semjonov A., Kron M., Schiele S., Albers P., Arsov C., Kuczyk M., Imkamp F., Hohenfellner M., Schütz V., Hadaschik B., Gschwend J., Herkommer K.

8 Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Jürgen E. Gschwend, dem ärztlichen Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Möglichkeit bedanken in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Kathleen Herkommer, für die Bereitstellung meines Promotionsthemas sowie die hervorragende Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Ich danke ihr herzlich für ihre unermüdliche Unterstützung in jeder Hinsicht, die konstruktive Kritik und anregenden Diskussionen sowie ihr außerordentliches Engagement, was nicht selbstverständlich ist. Mit unerschöpflichem Einsatz stand sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Ihre Expertise sowie offene und herzliche Art waren eine unersetzliche Hilfe und haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Sowohl fachlich als auch zwischenmenschlich hätte ich mir keine bessere Betreuung wünschen können. Vielen Dank dafür nochmals an dieser Stelle.

Auch gilt mein Dank Frau Prof. Donna Ankerst, meiner Mentorin, sowie Frau Prof. Martina Kron für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung darüber hinaus.

Sehr herzlich möchte ich mich auch bei Frau Helga Schulwitz für ihre stete Hilfe in allen Belangen bedanken.

Weiterhin danke ich allen Probanden der PROBASTE-Studie, ohne deren Teilnahme diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Vielen Dank an dieser Stelle auch an das gesamte PROBASTE-Team und die Mitarbeiter der weiteren Arbeitsgruppen. Die stets kameradschaftliche und humorvolle Zusammenarbeit hat den Entstehungsprozess dieser Arbeit deutlich erleichtert.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie für ihre bedingungslose Liebe, unerschöpfliche Unterstützung und Motivation während des gesamten Studiums und der Promotion.