

# Prostatakrebs: Neues zur antiandrogenen Hormontherapie

Auf einem Astellas-Symposium stellten Experten Möglichkeiten und Grenzen der Androgendeprivation vor

*Die antiandrogene Hormontherapie gehört neben der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie zu den wichtigen Bausteinen in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Ziel des Androgenentzugs ist es, die Progression des Tumors so lange wie möglich aufzuhalten. Auf einem von Astellas veranstalteten Symposium gaben führende Experten über aktuelle Entwicklungen Auskunft.*

**W**enngleich die (chemische) Kastration seit Langem zu den etablierten Therapieverfahren beim Prostatakarzinom gehört, so sind doch wichtige Detailfragen nicht abschliessend beantwortet: Bei welchen Patienten kann sie mit Gewinn eingesetzt werden? Welcher Therapiemodus verspricht die höchste therapeutische Ausbeute bei bestmöglicher Verträglichkeit?

Professor Alberto Bossi, Strahlentherapeut aus dem französischen Villejuif, wusste gleich in einer Frage Klarheit zu schaffen: Die neoadjuvante Hormontherapie vor einer radikalen Prostatektomie scheint keine Erfolg versprechende Option zu sein. Eine Cochrane-Analyse, in der zehn randomisierte Studien ausgewertet wurden, hat laut Bossi eindeutig zeigen können, dass diese Kombination keinen Vorteil für die Patienten bringt. Wahrscheinlich verschlechtert die antiandrogene Hormontherapie sogar die Prognose. Das legt eine kürzlich publizierte Studie nahe, in die die Daten von 6000 Patienten eingingen. Es zeigte sich, dass drei Faktoren mit einer ungünstigen Prognose einhergehen: ein hoher Gleason-Score, ein hoher PSA-Wert und, zur Überraschung der Autoren, eine neoadjuvante Hormontherapie. «Das ist eine ganz wichtige und eindeutige Botschaft an die behandelnden Ärzte», sagte Bossi.

## **Hormontherapie und Strahlentherapie – eine sinnvolle Kombination**

Anders stellt sich die Situation dar für den kombinierten Einsatz von Hormon- und Strahlentherapie – egal, ob die Hormontherapie vor oder nach der Bestrahlung oder begleitend durchgeführt wird. Bossi erinnerte daran, dass diese Kombination einen plausiblen biologischen Hintergrund hat, den die Grundlagenforscher schon vor einem Jahrzehnt erhellt haben: Die Hormontherapie ermöglicht es, die Strahlendosis ohne Wirkungseinbusse zu senken. Es hat sich laut Bossi herausgestellt, dass der Nutzen der Hormontherapie sogar am grössten ist, wenn sie der Be-

strahlung vorausgeht, da die Androgendeprivation offenbar die Strahlensensitivität des Tumors erhöht. Den klinischen Erfolg bestätigte bereits die erste einschlägige randomisierte Studie (RTOG 8610). 465 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom wurden in zwei Gruppen unterteilt: Die eine erhielt eine neoadjuvante Hormontherapie in Kombination mit Strahlentherapie, die andere wurde nur bestrahlt. Nach zehnjähriger Verlaufsbeobachtung zeigte sich, dass alle klinischen Endpunkte unter der Kombinationstherapie günstiger ausfielen; ob allerdings die Überlebenszeit insgesamt verlängert wird, konnte noch nicht unter Beweis gestellt werden. Eine andere wichtige Erkenntnis ist laut Bossi klinisch ebenso bedeutsam: Das kardiovaskuläre Risiko stieg unter der Behandlung nicht an. Weitere Studien haben den klinischen Nutzen inzwischen bestätigen können.

Eine erst kürzlich publizierte Phase-3-Studie (EORTC 22861) mit 415 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom lieferte auch bei adjuvanter Hormontherapie positive Resultate. Die Patienten waren entweder ausschliesslich bestrahlt worden, oder sie unterzogen sich zusätzlich einer Langzeithormontherapie über drei Jahre. Die Unterschiede der Überlebensraten nach zehn Jahren fielen zugunsten der Kombinationstherapie aus (58 vs. 39%). Auch hier fand sich kein Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität.

Auf die Frage, ob bei Hochrisikopatienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom überhaupt eine Strahlentherapie notwendig ist oder ob womöglich eine Hormontherapie ausreicht, konnte eine gerade im «Lancet» publizierte Studie der Scandinavian Prostate Group eine eindeutige Antwort geben. Nach zehn Jahren fielen die Mortalitätsraten eindeutig zugunsten der Kombinationstherapie aus: Unter alleiniger Hormontherapie starben 23,9 Prozent der Patienten, unter Kombinationsbehandlung hingegen nur 11,9 Prozent.

Über welchen Zeitraum muss aber eine neoadjuvante Hor-

montherapie durchgeführt werden? Eine Gruppe aus Toronto hat bei 378 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine dreimonatige mit einer achtmonatigen Hormontherapie verglichen. Inzwischen liegen Resultate nach durchschnittlich sechs Jahren Beobachtungszeit vor. Sie machen klar, dass bei Hochrisikopatienten die längere Therapiedauer erforderlich ist.

Auch bei der adjuvanten Hormontherapie sind unterschiedliche Therapiedauern untersucht worden. In einer Studie (EORTC 22961) ging man der Frage nach, ob statt der üblichen drei Jahre auch sechs Monate ausreichend sein könnten. An der Untersuchung nahmen 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko teil. Nach durchschnittlich 6,5 Jahren wies die Gesamtüberlebensrate keine Unterschiede auf (81 vs. 85%). Allerdings war die klinische und biochemische Progression bei Patienten unter Kurzzeittherapie ausgeprägter. Das Fazit von Bossi: Die adjuvante Hormontherapie sollte möglichst über einen langen Zeitraum durchgeführt werden.

Ein ähnliches Ergebnis förderte eine US-amerikanische Studie (RTOG 92) mit 1554 Patienten zutage. Hier wurde eine sehr kurze Hormontherapie über vier Monate mit einer 24-monatigen Langzeittherapie verglichen, wie sie in den USA üblich ist. Nach zehn Jahren liess sich kein Überlebensvorteil für eine der beiden Optionen sichern; allerdings ergaben sich klinische Vorteile für die Langzeithormontherapie bei Hochrisikopatienten mit einem Gleason-Score über 7. Das betrifft zum Beispiel die lokale Krankheitsprogression oder das Auftreten von Fernmetastasen.

### **Intermittierende Hormontherapie – eine brauchbare Alternative?**

Eine Therapieoption, die einen immer grösseren Stellenwert zu erlangen scheint, ist die intermittierende Hormontherapie. Das Prinzip besteht darin, die Androgendeprivation über einen bestimmten Zeitraum auszusetzen und dann neu aufzunehmen. Professor Claude C. Schulman, emeritierter Urologe an der Universität Brüssel, nannte drei Ziele, die man mit der intermittierenden Therapie verfolgt:

- sie soll die Nebenwirkungen begrenzen, die oft erst nach längerer Therapiedauer auftreten
- sie soll die Hormonresistenz hinauszögern, die gleichbedeutend ist mit einem Therapieversagen
- sie soll Kosteneinsparungen ermöglichen.

Laut Schulman gibt es inzwischen eine Reihe von Studien, die für diese Therapieform bei bestimmten Patienten sprechen. Der Urologe verwies zunächst auf eine Metaanalyse, in der zehn jeweils recht kleine Phase-II-Studien mit zusammen knapp 1500 Patienten zusammenfassend bewertet wurden. Fast 40 Prozent von ihnen waren im Studienzeitraum in der «Off»-Phase, also ohne Androgendeprivation. Je nach Krankheitsstadium stellten

sich die Überlebensraten nach fünf Jahren sehr günstig dar: Bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor waren 90 Prozent am Leben, nicht viel weniger (86%) waren es bei jenen, die nach einer tentativ-kurativen Therapie einen PSA-Anstieg erlebt hatten. Selbst bei Patienten mit befallenen Lymphknoten und Metastasen betrug die Überlebensrate 68 Prozent. Nur 10 Prozent der Patienten mit lokal begrenztem Tumor hatten im Lauf der fünf Jahre eine Hormonresistenz entwickelt, 40 Prozent waren es bei bereits vorhandenen Metastasen. Die Lebensqualität erwies sich, vor allem während der Off-Perioden, als gut. Erstes Fazit aus den Untersuchungen: Das Aussetzen der Behandlung beschleunigt die Krankheitsprogression nicht und bedeutet keinen Überlebensnachteil.

Allerdings haben offene Phase-II-Studien eine begrenzte Aussagekraft. Es liegen laut Schulman inzwischen aber auch eine Reihe von Phase-III-Studien vor, die auf einer hinreichend grossen Patientenzahl und einem recht langen Beobachtungszeitraum basieren. Schulman nannte exemplarisch eine Studie der South European Urological Group mit einem Follow-up von 51 Monaten. Die mehr als 600 Patienten waren insgesamt 13 Monate ohne Hormonbehandlung geblieben, ein Drittel befand sich sogar 36 Monate in der Off-Phase. Bei Patienten mit intermittierender Therapie war die Lebensqualität verbessert, und die Nebenwirkungen fielen geringer aus. Hinsichtlich der Überlebensrate gab es keinen Unterschied zur kontinuierlichen Hormonbehandlung. Vielleicht, meinte der Urologe, gebe es sogar einen kleinen Vorteil in Form einer etwas verlängerten progressionsfreien Zeit. Dies lasse sich aber momentan noch nicht abschliessend beurteilen.

Die Hormonbehandlung wird gewöhnlich mit einer Induktionstherapie über sechs oder neun Monate begonnen oder bis der PSA unter 4 ng/ml gefallen ist. Als Therapeutikum reicht laut Schulman die Gabe eines GnRH-Agonisten aus. Fällt der PSA nicht innert sechs Monaten auf unter 4 ng/ml, ist dies ein klarer Hinweis auf eine schlechte Prognose. Die Hormontherapie sollte dann nicht fortgeführt und alternative Strategien sollten ins Auge gefasst werden.

### **Take home messages (1)**

- Eine Hormontherapie vor einer radikalen Prostatektomie kann nicht empfohlen werden. Sie bringt keinen Nutzen, wahrscheinlich schadet sie eher.
- Für die neoadjuvante Hormontherapie vor einer Bestrahlung ist ein Benefit nachgewiesen. Diese Kombination hilft, die klinische Progression des Tumors zu bremsen und die Lebensqualität zu verbessern. Ob die Patienten letztlich einen Überlebensvorteil haben, ist momentan noch unklar.
- Bei Hochrisikopatienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom bringt die adjuvante Hormontherapie in Kombination mit der Strahlentherapie einen Überlebensvorteil. Sicher ist, dass eine Strahlentherapie allein nicht ausreicht.

## Take home messages (2)

- Eine intermittierende Hormontherapie bedeutet weniger Nebenwirkungen und eine bessere Lebensqualität.
- Die progressionsfreie Zeit wird aber nicht beeinflusst, ebenso wenig die Überlebensdauer.
- Die intermittierende Hormontherapie ist heute eine Alternative für eine grosse Zahl von Patienten.

Die Dauer der Off-Phasen ist nicht a priori festgesetzt. Sie hängt vielmehr ab vom Krankheitsstadium, von der Aggressivität des Tumors, vom PSA-Level, vom Vorhandensein von Metastasen und von der Verträglichkeit der Hormontherapie. Als Faustregel gilt, dass die Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom wieder aufgenommen wird, wenn der PSA auf über 20 ng/ml steigt. Bei lokal fortgeschrittenem Tumor ohne Metastasen liegen die Grenzwerte bei einem PSA von 6 bis 10 ng/ml, eventuell auch erst bei 15.

Voraussetzung für die intermittierende Behandlung ist laut Schulman, dass der PSA-Wert nach kurativer Strahlentherapie oder Radikaloperation auf unter 0,5 ng/ml fällt. Bei nicht vorbehandeltem Tumor oder bei vorhandenen Metastasen sollte der PSA unter 4 ng/ml liegen. Es gibt Patienten, bei denen keine intermittierende Therapie empfohlen werden kann. Das ist der Fall bei sehr hohem PSA, bei Vorliegen zahlreicher Metastasen und hohem Gleason-Score.

## Take home messages (3)

- Eine patientenorientierte Behandlung des Krebspatienten ist erforderlich. Sie schliesst ein genaues Abwägen von Nutzen und Risiken der Therapie in der speziellen Situation des Patienten ein.
- Der Arzt sollte Nebenwirkungen behandeln und dem Patienten Ratschläge geben, was er selbst zu seiner Gesundheit beitragen kann.

### **Patientenzentrierte Behandlung ist wichtig**

Professor Axel Heidenreich, Urologe an der Universität Aachen, hob die Bedeutung einer patientenzentrierten Betreuung hervor. Am Beispiel der Hormontherapie verdeutlichte er, dass es keinen therapeutischen Automatismus geben könne. Bei allem erwiesenen Nutzen der Androgendeprivation gelte es, stets die potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen ins Kalkül zu ziehen. Neben dem häufig auftretenden Hot Flush, dem unter Umständen erhöhten kardiovaskulären Risiko und der Osteoporosegefahr nannte Heidenreich auch ein mögliches Nachlassen der kognitiven Funktionen unter der Hormontherapie. Vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom



Abbildung: Ergebnisse einer Befragung bei 70 Prostatakrebspatienten (Schulman C, *BJU Int*, 2007; 100 [Suppl 1]: 6–11).

müsse man also sehr sorgfältig Nutzen und Risiken mit dem Patienten abwägen. «Nicht jeder Patient, dessen PSA ansteigt, wünscht, mit Hormonen behandelt zu werden», sagte Heidenreich.

Vieles hänge von einer guten Arzt-Patienten-Kommunikation ab. Der behandelnde Arzt sollte sich sehr genau über die Erwartungen des Patienten, seine Lebenseinstellung und seine Sorgen um Nebenwirkungen informieren. Das Credo von Heidenreich: Wer genau über die Nebenwirkungen Bescheid weiss, wird auch besser mit unangenehmen Folgeerscheinungen zurechtkommen. Vom Arzt müsse erwartet werden, dass er dazu beiträgt, Nebenwirkungen zu verhindern oder zu lindern und den Patienten darin zu beraten, Strategien zu entwickeln, mit ihnen fertig zu werden (Coping). Nach den Erfahrungen von Heidenreich wollen Patienten oft wissen: Was kann ich selbst tun, um meine Krankheit günstig zu beeinflussen? Aktive Beteiligung stärke die Zufriedenheit mit der Behandlung. Der Arzt solle den Patienten deshalb ermuntern, durch physische Aktivität und eine fettarme Ernährung dazu beizutragen, das kardiovaskuläre Risiko zu senken.

Als sehr hilfreich für den Patienten bewertete Heidenreich die GnRH-Depotinjektionen. Er hob hervor, dass alle drei Formulierungen von Leuprorelin (Eligard®) den Testosteronspiegel unter 20 ng/dl senken. Damit sei die Effizienz einer Orchidektomie erreicht, meinte der Urologe. Offenbar bevorzugen fast die Hälfte der Patienten die halbjährlichen Injektionsfristen (Abbildung). Trotzdem, so Heidenreich, sollten sich die Patienten alle sechs oder zwölf Wochen bei ihrem Arzt zur Kontrolle vorstellen.

**Uwe Beise**

**Interessenlage:** Die Berichterstattung wurde von Astellas finanziell unterstützt.

### **Astellas-Symposium:**

Prostate cancer: Closing the gap between science and practice.