

Hormonelle Kastration bei Prostatakarzinom

Testosteronspiegel: je tiefer, desto besser?

Die Entwicklung auf dem Gebiet der hormonellen Behandlung des Prostatakarzinoms schreitet voran. Im Rahmen eines von Ferring unterstützten Satellitensymposiums diskutierten die Referenten über die Indikation zur antihormonellen Therapie und präsentierten Daten zum neuen GnRH-Antagonisten Degarelix.

Im Laufe der Zeit hat sich die Hormontherapie des Prostatakarzinoms gewandelt, meinte Professor Laurent Boccon-Gibod vom Departement für Urologie des Universitätsspitals Bichat, Paris. Bis zur Einführung des PSA-Screenings wurde die Indikation zur Hormonbehandlung recht eng gestellt. Nur Patienten mit einem metastasierten oder mit nodal positivem Prostatakarzinom wurden antihormonell behandelt. Nach der Einführung kam es zu einer Erweiterung der Indikation. Behandelt wurden nun auch Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren sowie Patienten mit einem Versagen der Lokaltherapie und solche mit lokalisierten Karzinomen.

IAD besser verträglich

Mit der Zunahme der Überlebenszeit, die nicht mehr in Monaten, sondern in Jahren gemessen werden konnte, rückte vermehrt die Frage nach dem Verhältnis von Nutzen und Nebenwirkungen in den Vordergrund. So kann die antihormonelle Therapie die Lebensqualität negativ beeinflussen, sie kann beispielsweise sexuelle Störungen, Müdigkeit oder auch Hot Flashes verursachen. Potenzielle Langzeitkonsequenzen sind Osteoporose, Anämie oder metabolische Störungen. Die intermittierende Androgen-deprivation (IAD) hingegen wechselt aufgrund der Behandlungsunterbrüche mit der Hormonblockade ab, erlaubt damit eine hormonelle Erholung zwischen den Behandlungszyklen und verbessert dadurch potenziell die Verträglichkeit. Die IAD vermag auch die Entwicklung einer Behandlungsresistenz zu verzögern. Der Therapieerfolg wird hingegen durch die Behandlungsunterbrüche nicht beeinträchtigt und ist der kontinuierlichen Behandlung ebenbürtig. Dies hat auch in die Behandlungsrichtlinien der EAU Einzug gehalten und gilt heute als Behandlungsstandard.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht unterschätzen

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom gilt als Hochrisikoerkrankung und stellt heutzutage ein wichtiges Ein-

satzgebiet der antihormonellen Therapie dar, entweder adjuvant oder gar neoadjuvant und wahlweise je nach Fall in Begleitung einer Radiotherapie oder einer radikalen Prostatektomie. Die alleinige Radiotherapie ist der kombinierten Behandlung deutlich unterlegen. Über die Dauer der kombinierten Behandlung besteht allerdings nach wie vor Uneinigkeit. Wichtig ist die Berücksichtigung der Komorbiditäten wie zum Beispiel eine kardiovaskuläre Erkrankung, die den Einsatz der Kombinationsbehandlung, speziell der Hormonbehandlung, aufgrund potenzieller kardiovaskulärer Zwischenfälle einschränken kann. Inzwischen hat sich gezeigt, dass eine neoadjuvante antihormonelle Therapie vor der Prostatektomie das progressionsfreie Überleben nicht verlängert.

PSA als Richtschnur der antihormonellen Behandlung

Bei Patienten mit einer schlechten Prognose nach einer Prostatektomie ist die Gabe von Hormonen praktisch nutzlos. Nur wenn Hormone frühzeitig gegeben werden, das heisst bei einem PSA unter 0,4 Nanogramm/ml, kann die Behandlung die progressionsfreie Überlebenszeit verlängern. Beim Einsatz der Hormontherapie sollte zudem die Prognose des PSA-Relapses berücksichtigt werden. Bei einer PSA-Verdopplungszeit von 3 bis 9 Monaten stirbt ein beträchtlicher Anteil der Patienten relativ früh. Trotzdem sind nach 10 Jahren immer noch über 60 Prozent am Leben. Somit sollte die antihormonelle Therapie in Betracht dieser langen Überlebenszeiten nicht allzu früh eingesetzt werden. Liegt die PSA-Verdoppelungszeit gar bei über 15 Monaten, sind nach 10 Jahren immer noch über 90 Prozent der betroffenen Patienten am Leben. Laut Boccon-Gibod ist es daher sinnvoll und ratsam, die PSA-Verdoppelungszeit zu messen, bevor eine antihormonelle Therapie begonnen wird.

Eine Hormontherapie bei einem lokalisierten Prostatakarzinom ist gemäss einer Studie von Prof. Urs Studer, Bern, nur bei Patienten mit hohem Risiko wie beispielsweise Alter unter 70, PSA über 50, DT unter 12 Monaten und Glea-

son-Score 8 und höher sinnvoll, das heisst, dass diese Patienten, die nicht chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt werden können, früh antihormonell therapiert werden sollten.

Welche Bedeutung haben Microsurges?

Im Rahmen der Behandlung mit LHRH-Agonisten kann es zwischendurch immer wieder zu kleinen Anstiegen des Testosterons kommen. Dies wird als Microsurge bezeich-

net. Niedrige Testosteronspiegel sind laut Professor Juan Morote Robles, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, nach den NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology wichtig, um das Auftreten eines hormonresistenten Prostatakarzinoms zu verzögern. Deshalb sollten nichtsteroidale Antiandrogene zu Beginn einer Therapie mit LHRH-Agonisten eingesetzt werden, wenn es zu Microsurges kommt und diese mehr als 50 Nanogramm/dl betragen. Der klinische Nutzen dieser Massnahme ist allerdings bis heute nicht belegt. Mittlerweile können mit verfeinerten

Messmethoden bereits 2 Nanogramm/dl nachgewiesen werden. Die mittleren Testosteronspiegel nach einer Orchiektomie liegen bei 20 Nanogramm/dl. Somit stellt sich die Frage, welche Testosteronspiegel klinisch relevant sind. In einer eigenen Studie konnte Robles zeigen, dass Patienten mit Testosteronspiegeln unter 20 Nanogramm/dl ein deutlich längeres PSA-progressionsfreies Überleben zeigten als Patienten mit höheren Testosteronspiegeln, das heisst Microsurges (< 20 ng/dl mittlere Dauer: 106 Wochen, 20–50 ng/dl mittlere Dauer: 90 Wochen, > 50 ng/dl mittlere Dauer: 55 Wochen). Schliesslich fand die Studie, dass ab einem minimalen Spiegel von 32 Nanogramm/dl eine klinisch relevante Wirkung auf das androgenunabhängige progressionsfreie Überleben besteht. Weiter konnte gezeigt werden, dass eine maximale Androgenblockade mit Bicalutamid erst bei Microsurges ab einem Serumspiegel von über 50 Nanogramm/dl einen Nutzen bringt.

Testosteron: anhaltend und vollständig supprimiert

Professor Hein van Poppel aus Leuven, Belgien, präsentierte in seinem Vortrag die Ergebnisse der Phase-III-Studie CS21, die Degarelix (Startdosis: 240 mg, d.h. 2 x 3 ml s.c.; Erhaltungsdosis 80 mg, d.h. 1 x

4 ml s.c. oder 160 mg, d.h. 1 x 4 ml s.c.) mit Leuprolid (7,5 mg i.m.) bei der Behandlung des Prostatakarzinoms in Bezug auf die Kontrolle der Testosteronspiegel, des PSA sowie des S-ALP verglichen. Bei Degarelix handelt es sich um eine neue Klasse von Therapeutika, die den GnRH-Rezeptor sofort und direkt blockieren und damit durch die Unterdrückung von LH eine schnelle, vollständige und anhaltende Suppression des Testosterons bewirken. Damit fällt der Surge zu Beginn weg, und es kommt auch nicht zu kleineren aufflackernden Episoden der Testosteronproduktion (Mikrosurges), wie es bei den GnRH-Agonisten beobachtet werden kann. Damit entfällt zudem der Einsatz von Antiandrogenen. Der primäre Endpunkt der Studie betraf die Suppression des Testosterons unter 0,5 Nanogramm/ml während der Erhaltungsdosis. Unter der Einnahme von Degarelix kam es innerhalb von 24 Stunden zu einer Suppression des Testosterons. Bei Leuprolid hingegen wurden diese Werte erst nach vier Wochen erreicht ($p < 0,001$).

Anhaltende Senkung des PSA

Mit der schnellen Reduktion des Testosterons unter Degarelix tritt im Vergleich zu Leuprolid auch eine sofortige und damit schnellere Reduktion des PSA ein ($p < 0,001$). Beim sekundären Endpunkt des PSA-progressionsfreien Überlebens schnitt Degarelix signifikant besser ab als Leuprolid ($p = 0,0495$). Für Degarelix liegt die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Versagens bei Patienten mit einem Ausgangs-PSA von unter 20 Nanogramm/dl signifikant tiefer als für Leuprolid ($p = 0,0436$). Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom konnte das PSA in den ersten 28 Behandlungstagen unter Degarelix schneller und tiefer gesenkt werden als unter Leuprolid.

Warum eine S-ALP-Analyse?

Bei Patienten mit Knochenmetastasen ist der normale Knochenstoffwechsel gestört. S-ALP ist ein Marker für die Knochenbildung, der für die Diagnose und das Follow-up von Knochenmetastasen eingesetzt werden kann. Eine initiale Erhöhung der S-ALP gilt als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Behandlung, und erhöhte S-ALP sind mit einem Fortschreiten der Knochenmetastasen und einem verminderten Gesamtüberleben assoziiert. Beim

metastasierten Prostatakarzinom kommt es unter Degarelix im Vergleich zu Leuprolid zu einer geringeren Erhöhung des S-ALP und anschliessend zu einem stärkeren und konstant anhaltenden Abfall. Dies lässt gemäss van Poppel darauf schliessen, dass es unter Degarelix zu einer Verzögerung der Progression des kastrationsresistenten Karzinoms kommt. Somit konnte die Studie CS21 zeigen, dass es unter Degarelix nicht zu einem Anstieg des Testosterons kommt (Surge und Mikrosurge) und dass auch die PSA-Spiegel wirksamer vermindert werden als mit Leuprolid. Insgesamt zeigten Leuprolid und Degarelix ein ähnliches Verträglichkeitsprofil.

Thomas Ferber

Interessenlage:

Die Berichterstattung wurde von der Firma Ferring unterstützt.

EAU-Satellitensymposium

New perspectives and challenges in androgen deprivation therapies: Can we improve the treatments further? Sponsor: Ferring Pharmaceuticals. Barcelona, 18. April 2010.

Kurzfachinformation FIRMAGON® (Degarelix):

Zusammensetzung: 80 bzw. 120 mg Degarelix. **Indikation:** Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom, als alternative Behandlung, wenn Orchiektomie oder Östrogengaben nicht indiziert oder nicht zumutbar sind. **Dosierung:** 2x 120 mg als s.c. Injektion in die Bauchhaut als Initialdosis, danach monatlich 1x 80mg als s.c. Injektion in die Bauchhaut. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Degarelix oder einen der sonstigen Bestandteile, Frauen, Kinder. **Vorsichtsmassnahmen:** Mögliche Beeinträchtigung des QT/QTc-Intervalls bei Langzeitandrogendeprivation, eine Komedikation mit die QT Zeit-verlängernden Substanzen ist zu vermeiden. **Interaktionen:** Bisher keine bekannt. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Gegenstandslos aufgrund der Indikation. **UAW:** Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (31%), Hitzewallungen. Häufig: Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Anstieg der Lebertransaminasen, Nachtschweiss, Schüttelfrost, Fieber, Schwäche, Erschöpfung Gewichtszunahme. Gelegentlich: Anämie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Libidoverlust, Hypertonie, Durchfall, Urtikaria, Hyperhidrosis, Hyperpigmentierung der Haut, erektile Dysfunktion, Hodenatrophie, Gynäkomastie, grippeähnliche Symptome. **Überdosierung:** Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei einer Überdosierung ist der Patient zu überwachen, und falls erforderlich sind entsprechende unterstützende Massnahmen einzuleiten. **Packungen:** Firmagon 120 mg x 2 Durchstechflaschen Lyophilisat und Lösungsmittel, sowie Spritzen und Kanülen (A). Firmagon 80 mg x 1 Durchstechflasche Lyophilisat und Lösungsmittel, sowie Spritzen und Kanülen (A). Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

Ferring AG, 6340 Baar