

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Zentrale, periphere und
Second-line-Hormontherapie**

Maletzki P

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2017; 24 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 25-27

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2017; 24 (1)

(Ausgabe für Österreich), 24-26

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Zentrale, periphere und Second-line-Hormontherapie

P. Maletzki

■ Zusammenfassung

Beim metastasierten Prostatakarzinom stellt die operative oder medikamentöse Kastration die Therapie der Wahl dar. Die medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) wird mit zentral wirkenden Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Agonisten und Antagonisten oder mit peripher wirkenden Antiandrogenen durchgeführt. Kommt es nach initialem Therapieansprechen (kastrationsnaive Situation) zu einem klinischen oder radiologischen Progress (kastrationsresistente Situation), so haben neuartige antihormonelle Therapien mit Abirateronacetat oder Enzalutamid einen neuen Therapiestandard definiert.

■ Einleitung

Bei Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms zeigen heutzutage ca. 5 % der Patienten eine Metastasierung, wobei die Häufigkeit vor über 20 Jahren bei 20–25 % lag [1]. In den letzten Jahren sind beim metastasierten Prostatakarzinom neue Therapieverfahren erfolgreich geprüft und zugelassen worden. Beim kastrationsnaiven Prostatakarzinom zeigen Studiendaten bezüglich einer chemo-hormonellen Therapie mit frühzeitigem Einsatz einer begleitenden Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens [2]. Nach 1,5–2 Jahren unter ADT kommt es in der Regel aufgrund Tumorzellresistenz zu einer Krankheitsprogression zu einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. In diesem Stadium zeigen 33 % eine ossäre Metastasierung innerhalb von 2 Jahren [3]. Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom besteht die Schwierigkeit, zwischen neuen hormonellen Therapien, Chemotherapie oder neuartigen knochengerichteten Therapien eine für den individuellen Patienten beste Therapie zu definieren.

Dieser Übersichtsartikel gibt einen Überblick hinsichtlich Indikation, Therapieformen und Anwendung der An-

drogendeprivationstherapie unter Berücksichtigung der stadiengerechten Therapie und additiver osteoprotektiver Möglichkeiten.

■ Indikation

Das Ziel einer ADT beim metastasierten Prostatakarzinom ist die medikamentöse oder chirurgische Senkung des Testosteronwertes in den Kastrationsbereich ($< 50 \text{ ng/dl}$ bzw. $< 1,7 \text{ nmol/l}$), um die Prostatakarzinomzellproliferation zu unterbinden.

Indikationen für eine ADT stellen dar:

- Primäre Lymphknotenmetastasen (cN1) mit begleitender Radiotherapie des Beckens,
- Postoperative Lymphknotenmetastasen (pN1) nach kurativ intendierter Therapie,
- Primäre ossäre oder viszerale Fernmetastasen,
- Hochrisiko-Prostatakarzinompatienten ohne Möglichkeit der lokalen Therapie oder mit erheblichen Komorbiditäten, wenn eine PSA-Verdoppelungszeit < 12 Monaten oder ein PSA $> 50 \text{ ng/ml}$ vorliegen,
- Biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg) nach kurativ intendierter Therapie mit PSA $> 0,2 \text{ ng/ml}$ nach Prostatektomie oder PSA 2 ng/ml über dem PSA-Nadir nach externer Radiotherapie oder einer PSA-Verdoppelungszeit < 12 Monate.

■ Operative Therapie – Orchiektomie

Die bilaterale subkapsuläre Orchiektomie stellt die einfachste und kostengünstigste Form der ADT dar. Innerhalb von 12 Stunden wird mit diesem Verfahren am schnellsten das Kastrationsniveau erreicht. Die Operation kann in Voll- oder Teilnarkose durchgeführt werden und verhindert die Notwendigkeit einer lebenslangen Medikamenteneinnahme. Gegenüber der medikamentösen Androgendeprivation konnten Vorteile bezüglich skelettaler Ereignisse und hypogo-

nadaler Nebenwirkungen gezeigt werden [4].

■ Zentrale Androgendeprivation

Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Agonisten

Die Therapie mit GnRH-Agonisten wie Goserelin (Goserelin Cimex[®], Zoladex[®]), Leuprorelin (Eligard[®], Leurorelin Sandoz[®], Lucrin[®]) oder Triptorelin (Decapetpyl[®], Pamorelin[®]) ist das am häufigsten eingesetzte medikamentöse Verfahren zur Blockade der hypophysären Luteinisierendes-Hormon- (LH) und Follikel-stimulierendes-Hormon- (FSH) Sekretion. Die Verabreichung erfolgt als Depotform subkutan (s.c.) alle 3–6 Monate. Das Kastrationsniveau wird innerhalb von 2–4 Wochen erreicht, nachdem es bei chronischer Überstimulation der GnRH-Rezeptoren zu einer Herunterregulation der Androgenrezeptoren gekommen ist. Zur Prophylaxe der initialen androgenstimulierenden Wirkung („flare up“) ist eine 3-wöchige Therapie mit Antiandrogenen (Bicalutamid 50 mg p.o.) bei Therapiebeginn indiziert.

Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Antagonisten

GnRH-Antagonisten wie Degarelix (Firmagon[®]) binden direkt an den Androgenrezeptor und bewirken hierdurch eine schnelle Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich innerhalb von 3 Tagen. Aufgrund der unmittelbaren antagonisierenden Wirkung ist eine „Flare-up“-Prophylaxe nicht indiziert. Die Verabreichungsform ist 80 mg s.c. alle 4 Wochen – ein langwirksames Depotpräparat ist nicht verfügbar.

■ Periphere Androgendeprivation – Antiandrogene

Nichtsteroidale Antiandrogene wie Bicalutamid (Casodex[®]) kompetieren mit dem Androgenrezeptor und unterdrücken nicht die Testosteronbildung, so-

Tabelle 1: Nebenwirkungen der Androgendeprivationstherapie.

GnRH-Agonisten GnRH-Antagonisten Orchiektomie	Antiandrogene	Abirateronacetat	Enzalutamid
Libidoverlust	Gynäkomastie	Hypokaliämie	Fatigue
Erektile Dysfunktion	Gynäkodynie	Flüssigkeitsretention	Rückenschmerzen
Hitzewallungen	Diarrhö	Ödeme	Arthralgien
Osteoporose		Tachykardie	Krampfanfälle
Anämie		Transaminasenanstieg	

dass Nebenwirkungen der ADT gemindert werden können. Bei einer Bicalutamid-Monotherapie ist aufgrund der Nebenwirkungen eine prophylaktische Mamma-Bestrahlung indiziert. Insgesamt zeigen diese Präparate im Vergleich zu den GnRH-Agonisten und -Antagonisten eine geringere Antitumoraktivität und werden nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen [5].

■ Second-line-Hormontherapie

Neue antihormonelle Therapien

Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom haben Abirateronacetat (Zytiga®) und Enzalutamid (Xtandi®) einen neuen Therapiestandard definiert.

Abirateronacetat (4 × 250 mg p.o.) ist ein Cytochrom-P-17-Inhibitor, der ubiquitär die Androgenbiosynthese innerhalb des Hodens, der Nebenniere und des Tumorgewebes hemmt. Hierdurch konnten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,6 Monate und eine signifikante Verlängerung des radiologisch progressionsfreien Überlebens gezeigt werden [6, 7]. Durch den Eingriff in den Nebennierenhormon-

haushalt mit einem Mineralokortikoid-Überschuss ist eine begleitende Therapie mit 10 mg Prednison p.o. obligat.

Enzalutamid (160 mg p.o.) ist ein hochaffines Antiandrogen gegen den Androgenrezeptor, das zusätzlich den Transport des Androgenrezeptors in den Zellkern und dessen DNA-Bindung hemmt. Hierdurch konnten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,8 Monate und eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden [7, 8]. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des radiologisch progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens mit einer Senkung des Sterberisikos um 23 % [9].

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über typische Nebenwirkungen oben genannter Therapien.

■ Knochenprotektive Therapie

Aufgrund des negativen Einflusses des Testosteronmangels unter ADT auf die Knochendichte ist eine tägliche Vitamin-D- (1000 IU) und Kalzium- (1200 mg) Supplementation obligat. Bei Osteoporose und erhöhtem Frak-

turrisiko ist weiterhin eine osteoprotektive Therapie mit Zoledronat (Zometa®, Aclasta®) i.v. oder Denosumab (Xgeva®, Prolia®) s.c. indiziert, wobei mit Denosumab die Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse im Vergleich zu Zoledronat um 3,6 Monate verlängert ist und keine Anpassung an die Nierenfunktion erfolgen muss. Eine vorherige zahnärztliche Untersuchung aufgrund beschriebener Kiefernekrosen ist obligat.

Bei symptomatischen Knochenmetastasen ist beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine Therapie mit dem Alpharadin Radium-223 (Xofigo®) möglich, für das eine signifikante Abnahme von Knochenschmerzen, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 3,6 Monate und eine Verzögerung des Auftretens skelettaler Ereignisse um 5,8 Monate gezeigt werden konnten [10].

■ Wann welche Therapie?

Der typische Krankheitsverlauf eines Prostatakarzinoms mit einer Übersicht der stadiengerechten Therapie wird in Abbildung 1 dargestellt.

Therapiezeitpunkt

Bei asymptomatischen Patienten ist eine verzögerte ADT möglich, um die Patienten vor potenziellen Nebenwirkungen der Therapie zu bewahren.

Bei symptomatischen Patienten ist eine sofortige ADT obligat. Im Falle einer akuten metastasenbedingten Myelomkompression sollte aufgrund des schnellen Wirkungseintritts eine GnRH-Antagonisten-Therapie oder Orchiektomie erfolgen. Durch einen umgehenden Therapiebeginn konnte eine signifikante Senkung der Krankheitsprogression und assoziierter Komplikationen nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich bei einem PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie oder primär nicht kurativem Therapieansatz eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei sofortiger ADT [11].

Therapiedauer

Die medikamentöse ADT wird prinzipiell als Dauertherapie fortgeführt. Bei gutem PSA-Ansprechen auf < 4 ng/ml oder bei ausgeprägten Nebenwirkungen besteht nach mindestens 6-monatiger Therapie die Möglichkeit einer intermittierenden ADT mit Therapieunter-

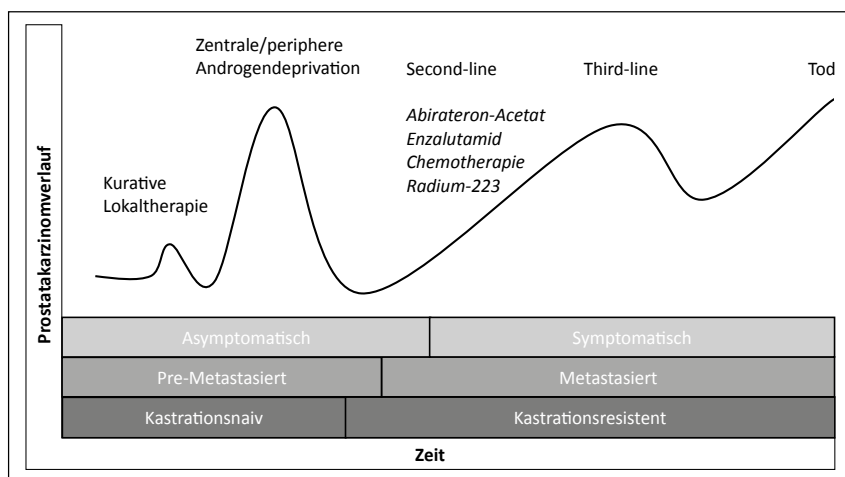


Abbildung 1: Krankheitsverlauf und stadiengerechte Therapie des Prostatakarzinoms.

bruch, bis es zu einem PSA-Wiederanstieg > 10 ng/ml oder klinischer Befundänderung unter regelmäßigen Kontrollen kommt.

Kastrationsnaives metastasiertes Prostatakarzinom

Die Erstlinientherapie eines metastasierten Prostatakarzinoms stellt die medikamentöse ADT mit GnRH-Agonisten/Antagonisten oder die chirurgische Kastration dar. Fällt das Testosteron hierunter in den Kastrationsbereich, liegt eine kastrationsnaive Situation vor. Bei Nichterreichen des Kastrationsbereichs muss zunächst ein Präparatwechsel evaluiert werden. Neueste Studiendaten konnten einen Vorteil einer begleitenden Chemotherapie im Sinne einer chemo-hormonellen Therapie zeigen, worauf im Folgeartikel näher eingegangen wird.

Für die osteoprotektive Therapie wird Denosumab (Prolia® 60 mg) 6-monatlich s.c. empfohlen.

Kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom

Eine kastrationsresistente Situation liegt vor, wenn es unter ADT trotz eines Testosteronwerts im Kastrationsbereich zu einem dreimaligen konsekutiven PSA-Anstieg kommt (biochemischer Progress) oder sich neue ossäre oder viszerale Metastasen zeigen (radiologischer Progress).

Neben der bisherigen Möglichkeit einer Chemotherapie mit Docetaxel hat sich als Therapiestandard die Gabe von

Abirateronacetat oder Enzalutamid etabliert. Beide täglich oral eingenommenen Präparate zeigen die gleiche Wirksamkeit unter fortgeführter ADT mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten. Die frühere Form der maximalen Androgenblockade mit zusätzlichem Bicalutamid wird nicht mehr empfohlen.

Die osteoprotektive Therapie sollte bevorzugt mit Denosumab (Xgeva® 120 mg) s.c. oder alternativ mit Zoledronat (Zometa® 4 mg) i.v. jeweils alle 4 Wochen erfolgen.

Bei Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ist weiterhin der Einsatz von Radium-223 (Xofigo®) als sechsmalige Infusion alle 4 Wochen möglich.

■ Schlussfolgerung

In den letzten Jahren haben sich erfolgreiche neue Therapiestrategien beim metastasierten Prostatakarzinom entwickelt, für die in den unterschiedlichen Phasen der Krankheitsprogression Vorteile nachgewiesen werden konnten. Die Herausforderung besteht in der Auswahl und Sequenz der Therapie, für die bisher keine eindeutige Empfehlung gegeben werden kann. Zu berücksichtigende Faktoren in der Therapiewahl sollten die bisherige Therapie, klinische Symptomatik, Komorbiditäten und Nebenwirkungen sowie auch Performance-Status, Metastasierungstyp und letztlich der Patientenwunsch darstellen. Aufgrund der Komplexität der Therapiealternativen wird die Entscheidungsfindung im Rah-

men eines interdisziplinären uroonkologischen Tumorboards empfohlen.

Literatur:

- Ryan CJ, Small EJ. Early versus delayed androgen deprivation for prostate cancer: new fuel for an old debate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8225–31.
- van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. *BMC Med* 2015; 13: 304.
- Smith MR, Kabbinnavar R, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–25.
- Sun M, Choueiri TK, Hannik OP, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2016; 2: 500–7.
- Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016; 387: 70–82.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.
- Crawford ED, Higano CS, Shore ND, et al. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: a comprehensive review of available therapies. *J Urol* 2015; 194: 1537–47.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–97.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017; 71: 151–4.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
- Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 727–37.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Philipp Maletzki
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: philipp.maletzki@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)