

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Hormontherapie des
Prostatakarzinoms - LHRHa bleiben
Standard**

Gross A

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft
3) (Ausgabe für Österreich), 3-5*

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

Zusammenfassung des Vortrages von Prof. A. Gross:

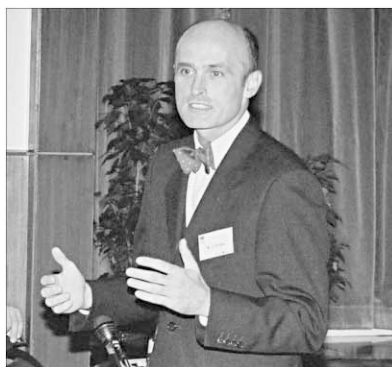
HORMON- THERAPIE DES PROSTATA- KARZINOMS – LHRHA BLEIBEN STANDARD

HORMON-
THERAPIE DES
PROSTATA-
KARZINOMS –
LHRHA BLEIBEN
STANDARD

Klassische Wege der Hormontherapie sind die chirurgische Ablation oder die Therapie mit LHRH-Analoga. Die Indikation für eine Hormontherapie hat sich in den letzten Jahren verändert, nicht zuletzt deshalb, weil durch das PSA-Monitoring der Verlauf der Erkrankung viel besser beurteilt werden kann. Neue oder weiterentwickelte Therapieschemata befinden sich oftmals noch in experimentellen Stadien. Aus dem Bedürfnis, objektivere Kriterien für die Beurteilung von Therapieverfahren zu entwickeln, wurde die Evidenced Based Medicine (EBM) etabliert (Tab. 1).

LHRHa stellen nach wie vor die Standard-Hormontherapie beim fortgeschrittenen PCa und beim PSA-Relapse dar. Antiandrogene sind ausschließlich zur initialen Flare up-Prophylaxe indiziert und werden nach 14–28 Tagen wieder abgesetzt.

Indikation für eine Hormontherapie ist ein primär fortgeschrittenes Karzinom oder ein PSA-Relapse, also das nicht kurable Prostatakarzinom. Darüber hinaus werden ältere Patienten über 70 Jahre ebenfalls palliativ mit LHRHa behandelt, wobei das jedoch oft individuell entschieden wird. Ein weiterer wichtiger Parameter ist ein Karnofsky-Index unter 60. „Die Entscheidung für eine Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist unabhängig vom Gleason-Score und unabhängig vom PSA-Wert. Es ist sinnvoll, auch bei einem niedrigen PSA-Wert zu behandeln“, so **Prof. Dr. Andreas Gross**, Marienkrankenhaus Bergisch-Gladbach. Primär metastasierte Karzinome und Relapse-Fälle sollten unverzüglich behandelt werden. Die Argumentationsschiene für die Ablatio testis reduziert sich auf sehr alte Patienten oder Patienten mit mangelnder Compliance. Solange neue Möglichkeiten wie die intermittierende Androgenblockade diskutiert werden, kann kein definitiver Eingriff durchgeführt werden, zumal die höhere psychische Belastung und das Operationsrisiko bei älteren Patienten berück-



sichtigt werden müssen. Der klassische Weg der Hormonablation hat einen hohen EBM-Level erreicht. Zunächst wird kurzfristig, beispielsweise über einen Zeitraum von 14 bis 28 Tagen, ein Antiandrogen verordnet, um das Flare-up zu verhindern. Ab Tag 8 werden LHRH-Analoga gegeben und der Patient bleibt dann unter dauerhafter LHRHa-Therapie. Das Antiandrogen wird nach spätestens 28 Tagen wieder abgesetzt. Dieses Vorgehen basiert auf EBM-Level IIA, also auf hohem Niveau. Nach den EAU-Guidelines ist die Gabe von synthetischen LHRH-Analoga die Standardtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

NEOAJUVANTE HORMON- THERAPIE VOR OPERATION: 3 MONATE SIND ZU WENIG!

Eine neoadjuvante Hormontherapie vor Operation ist wenig gesichert; 3 Monate bringen keinen Nutzen. Ob

vor einer radikalen Prostatektomie eine länger dauernde neoadjuvante Therapie sinnvoll ist, ist derzeit offen. In der Regel wird eine Prostatektomie durchgeführt, wenn der Tumor noch gut operabel ist. Die Inhibition der Angiogenese unter LHRHa-Therapie ist auch für den Operateur ein interessanter Faktor: Wenn das Tumorwachstum von einer guten Gefäßversorgung abhängt, dann könnte eine Inhibition der Angiogenese das Tumorwachstum zum Stillstand bringen. Laut Zincke (J Urol 2001) ist der Nutzen einer Hormontherapie 3 Monate vor operativer Primärtherapie nicht nachgewiesen und die Langzeitergebnisse sind sogar schlechter als bei Primärtherapie alleine.

SOFORTIGE ODER VERZÖGERTE HORMON- THERAPIE – EINE IN- DIVIDUELLE ENTSCHEIDUNG

Die Expertenmeinungen über den besten Zeitpunkt für den Beginn einer Hormontherapie beim fortgeschrittenen PCa sind kontrovers. Walsh (J Urol 2001) empfiehlt, nach Prostatektomie oder Strahlentherapie einen PSA-Anstieg abzuwarten. Seine Argumente gegen eine unverzügliche LHRHa-Therapie sind eine frühere Resistenzentwicklung, eine eingeschränkte Lebensqualität sowie Kostenfaktoren. Bei Befall der Samenblasen oder positiven Lymphknoten nach Primärtherapie befürwortet Zincke die adjuvante Hormontherapie. Für die Be-

Tabelle 1: EBM – level of evidence

Hoch	IA Meta-Analyse randomisierter Untersuchungen
	IB Mindestens 1 randomisierte Untersuchung
	IIA Mindestens 1 kontrollierte Untersuchung ohne Randomisierung
	IIB Mindestens 1 quasi-experimentelle Untersuchung
	III Nicht-experimentelle, deskriptive Untersuchung
	IV Meinungen
Niedrig	

antwortung der Frage, wann der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Hormontherapie ist, ist das Risiko-profil des Patienten ausschlaggebend. Dieses basiert auf dem Tumorstadium, dem Grading und dem PSA-Wert. Patienten, die einer Radiotherapie zugeführt werden, sollten bei lokal fortgeschrittener Erkrankung (T3–4) oder bei einem Gleason-Score von 8–10 als Hochrisikopatienten eingestuft werden und eine unverzügliche Hormontherapie erhalten. Aufgrund zweier randomisierter Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und einer EORTC-Studie kann für diese Patienten eine adjuvante Androgenblockade über die Dauer von 2–3 Jahren empfohlen werden. Wirth propagiert die unverzügliche Therapie, da selbst bei organbegrenzten Tumoren noch 8 % der Patienten einen PSA-Anstieg innerhalb von 5 Jahren haben, bei präparatbegrenztem Tumor steigt diese Zahl auf 35 % und bei R1-Resektion bis auf 65 %. „Objektive Parameter sprechen dafür, frühzeitig zu operieren, jedoch rechtfertigen einige subjektive Parameter, verzögert zu behandeln. Dies muß mit dem Patienten offen besprochen werden. Bei Patienten, mit denen vereinbart wurde, abzuwarten, sollte dies in die Krankenakte eingetragen werden. Es ist kein Kunstfehler, das eine oder das andere zu empfehlen“, faßte Prof. Gross zusammen.

MONOTHERAPIE MIT EINEM ANTIANDROGEN: DERZEIT KEIN ETABLIERTER STANDARD!

Kontrovers diskutiert wird neuerdings die primäre Monotherapie mit einem Antiandrogen beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Gross kritisierte die von Wirth et al. durchgeführten EPC-Studie: „Es wurden beinahe ausschließlich Patienten

inkludiert, welche auch ohne Hormontherapie eine ausgezeichnete Prognose hatten.“ Der Gleason-Score lag bei den meisten Patienten unter 6. Lediglich 2 % der Patienten hatten positive Lymphknoten, 72 % waren kurativ vorbehandelt. Einer Gruppe dieser Patienten wurde Bicalutamid gegeben und mit denjenigen Patienten verglichen, welche keine weitere Therapie bekommen hatten. Ein Vergleich z. B. mit LHRHa, welcher eine aussagekräftigere Einschätzung der Wirksamkeit von Bicalutamid ermöglicht hätte, wurde in der Studie leider nicht durchgeführt. Aufgrund der sehr kurzen Nachbeobachtungszeit von derzeit nur ca. 3 Jahren liegen überhaupt keine Daten zur medianen Überlebenszeit vor. Bislang sind erst 6 % der Patienten verstorben, davon zwei Drittel (!) nicht am Prostatakarzinom. Prof. Gross betonte, daß die Daten nur einen äußerst begrenzten Aussagewert haben: „Die antiandrogene Monotherapie stellt daher zur Zeit keine etablierte Behandlung dar. Nicht umsonst hat die FDA die Zulassung für Bicalutamid 150 mg für die USA im Juni 2002 verweigert. Die antiandrogene Monotherapie ist derzeit auch in den meisten europäischen Ländern nicht zugelassen.“

NICHTSTEROIDALE ANTIANDROGENE: RADIATIO DER BRUST ZUR VERHINDERUNG VON GYNÄKOMASTIE STELLT EINEN ERHEBLICHEN EINGRIFF DAR

Die Nebenwirkungen aller Hormontherapien sind Osteoporose, Gynäkomastie, Hitzewallungen und Depression. Gewichtszunahme und Müdigkeit, sowie depressive Verstimmung sind ebenfalls von Bedeutung. Hitzewallungen und erektile Dysfunktion/Libidoverlust sind bei Antiandrogenen

weniger ausgeprägt. Gelegentlich treten bei LHRHa kleinere Probleme an der Einstichstelle in Form von sterilen, lokalen Fremdkörperreaktionen auf; echte allergische Reaktionen sind jedoch sehr selten. Gynäkomastie ist bei LHRHa ebenfalls selten zu beobachten, stellt jedoch bei Antiandrogenen mit bis zu 70 % ein massives Problem dar. Die empfohlene Zerstörung des Brustdrüsengewebes durch Radiatio ist ein erheblicher Eingriff, der zudem bei 30 % der Patienten umsonst durchgeführt wird. Das Nebenwirkungsspektrum geht ansonsten parallel. Die Therapie mit Antiandrogenen verursacht im Unterschied zu LHRHa einen Anstieg von Testosteron. Antiandrogene hemmen kompetitiv periphere und zentrale Testosteronrezeptoren, wobei nur die periphere Hemmung erwünscht ist. Die aus einer Blockade der hypophysären Rezeptoren resultierende FSH-Ausschüttung ist problematisch, da diese einen unerwünschten Testosteronanstieg verursacht, welcher zu Therapieausreißern führen kann.

DIE NÄCHSTE THERAPIESTUFE NACH PROGRESS UNTER LHRHA-THERAPIE: MAXIMALE ANDROGENBLOCKADE

Irgendwann wird bei einem Patienten unter LHRHa-Therapie das PSA wieder ansteigen. Dann ist der Zeitpunkt für einen zweiten Einsatz von Antiandrogenen, zusätzlich zur LHRHa-Therapie, gekommen: Es wird eine maximale Androgenblockade (MAB) durchgeführt. Altwein weist auf die notwendige, sorgfältige Patientenselektion nach Grading, Tumoranamie, alkalischer Phosphatase, Schmerzscore und T-Stadium hin. Im Ergebnis bringt die MAB eine um 3–6 Monate höhere maximale Überlebenszeit, nur 10 % der Patienten mit metasta-

Abbildung 1: Was bleibt? Teil 1: Bewiesenes und Bewährtes

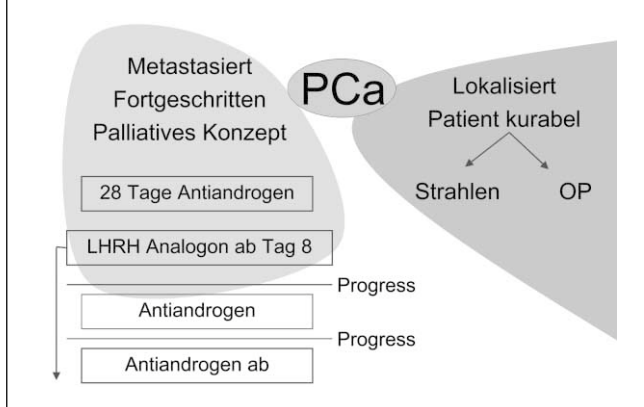
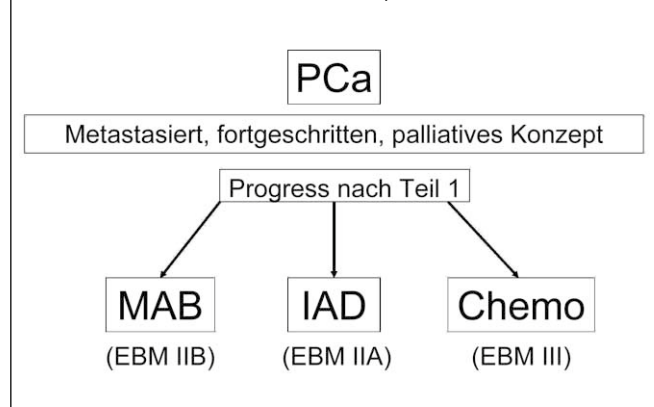


Abbildung 2: Was bleibt? Teil 2: Erprobtes und Erhofftes



siertem Tumor sprechen an. Nach 6–8 Monaten kommt es unweigerlich wieder zum Progreß. Die MAB führt zu einer stärkeren Kompromittierung der Lebensqualität. Das ist wieder offen anzusprechen. Wenn trotz MAB das PSA wieder ansteigt, liegt im Absetzen des Antiandrogens unter Beibehaltung der LHRHa-Therapie eine Chance, nochmals einen PSA-Abfall zu erreichen, das sogenannte „Withdrawal-Phänomen“. Breul hat dies an 12 Patienten untersucht und fand eine Ansprechrate von 30 % (EBM-Level III, Akt Urol 1996).

INTERMITTIERENDE THERAPIE: ZUR ZEIT EINE INDIVIDUAL- THERAPIE

Die intermittierende Therapie wird ebenfalls häufig diskutiert und bereits vielfach durchgeführt. Die Literatur ist unbefriedigend; letztendlich sind die Protokolle der intermittierenden Therapie extrem schwierig zu vergleichen. Manche Protokolle richten sich nach dem PSA-Nadir, man-

che nach dem PSA-Ausgangswert. Das große Argument für die intermittierende Therapie ist natürlich die Lebensqualität, die Ergebnisse sind derzeit noch nicht überschaubar. Auch hier ist mit dem Patienten zu besprechen, daß es sich um eine Individualtherapie handelt.

Zusammenfassend sind in den Abbildungen 1 und 2 die diskutierten Möglichkeiten in der Behandlung des Prostatakarzinoms aufgeführt. Abbildung 1 zeigt das bewährte therapeutische Vorgehen, basierend auf EBM-Daten auf hohem Niveau. Abbildung 2 zeigt Therapieformen, welche sich in Erprobung befinden und als Individualtherapie zu bezeichnen sind.

Literatur:

Altwein JE, Mohandessi B. Maximale Androgenblockade. *Urologe A* 2000; 39: 27–35.
 Bolla M et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103–8.
 Breul J, Paul R. Das „Antiandrogen-Entzugssyndrom“. *Urologe A* 1998; 37: 156–8.
 Chodak GW et al. Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 2002; 60: 201–6.

Culig Z et al. Switch from antagonist to agonist of the androgen receptor bicalutamide is associated with prostate tumour progression in a new model system. *Br J Cancer* 1999; 81: 242–51.

Han et al. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 416–9.

Iversen P et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000; 164: 1579–82.

Lawton CA et al. Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavourable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 49: 937–46.

Pilepich MV et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 50: 1243–52.

Tyrell C et al. Prophylactic breast irradiation significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *J Urol* 2002; 167 (Suppl): 1422.

Wirth M, Fröhner M. PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie. *Urologe A* 2000; 39: 3–8.

Wirth M et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001; 58: 146–51.

Zincke H et al. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 2208–15.

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](#)