

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Die intermittierende  
Hormonsuppression beim  
Prostatakarzinom**

Zechner O

*Journal für Urologie und  
Urogynäkologie 2005; 12 (Sonderheft  
3) (Ausgabe für Österreich), 6-8*

Homepage:

**[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Indexed in Scopus**

**Member of the**



**[www.kup.at/urologie](http://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**

# DIE INTERMITTIERENDE HORMONSUPPRESSION BEIM PROSTATAKARZINOM

Durch die intermittierende Hormontherapie erfolgt eine phasenweise Hormonsuppression im Gegensatz zu einer kontinuierlichen Hormonsuppression. Von diesem Therapiekonzept erwartet man sich bei zumindest gleich langem Überleben eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Verzögerung des Auftretens der Androgenunabhängigkeit und eine Reduktion der Therapiekosten.

## DIE WIRKUNG DER ANDROGENE AUF DIE PROSTATAZELLE

Androgene stimulieren die DNA-Synthese und die Zellproliferation. Die Hemmung der Androgene limitiert die Zahl der Prostatazellen. Durch Apoptose werden beim Androgenentzug aktiv Prostatazellen eliminiert. Bei benignen Zellen wie auch bei malignen Tumoren wird die Fähigkeit zur Apoptose unter dem Einfluß der Androgene über die Zelldifferenzierung erworben. Fehlen die Androgene – zum Beispiel im Zustand der permanenten Androgenablation –, ist es für sich teilende Zellen unmöglich zu differenzieren und wiederum in ein präapoptisches Stadium einzutreten. Hypothetisch geht man davon aus, daß bei denjenigen malignen Zellen, welche den Androgenentzug überleben und durch Hormonstimulation wiederum auf den normalen Weg der Differenzierung gebracht werden, auch das apoptotische Potential wieder vorhanden ist und die Basis für das Ansprechen auf einen neuerlichen Hormonentzug besteht.

## VERBESSERTE LEBENSQUALITÄT UNTER INTERMITTIERENDER THERAPIE

Im Rahmen der OFF-Phasen steigt der Testosteronspiegel normalerweise langsam an und kann – je nach Dauer der Vortherapie und Alter des Pati-

enten – wieder normale Werte erreichen. Dieser zwischenzeitliche Anstieg des Testosterons ermöglicht ein besseres subjektives Wohlbefinden im Sinne einer Steigerung der Lebensqualität, eine Aufrechterhaltung der Knochendichte und eine Verzögerung des Erreichens der Androgenunabhängigkeit.

Lane untersuchte den Einsatz der intermittierenden Therapie an 75 Patienten mit Prostatakarzinom. Einschlusskriterium war die Reduzierung des Testosteron < 4 ng/ml oder eine 90 %-ige Senkung des Testosterons unter LHRHa-Therapie. Nach im Median 11 Jahren (134 Monaten) waren 86 % der Patienten am Leben. Erwartungsgemäß zeigte sich unter der Gruppe der Patienten mit primär lokalisiertem oder lokal-fortgeschrittenem Prostatakarzinom ein höheres Überleben (95 Monate) als bei jenen mit primär metastasiertem Prostatakarzinom (87 Monate). Das 5-Jahres-Überleben war 100 % vs. 70 % bei Patienten mit lokalisiertem/ lokal-fortgeschrittenem vs. metastasiertem Stadium.

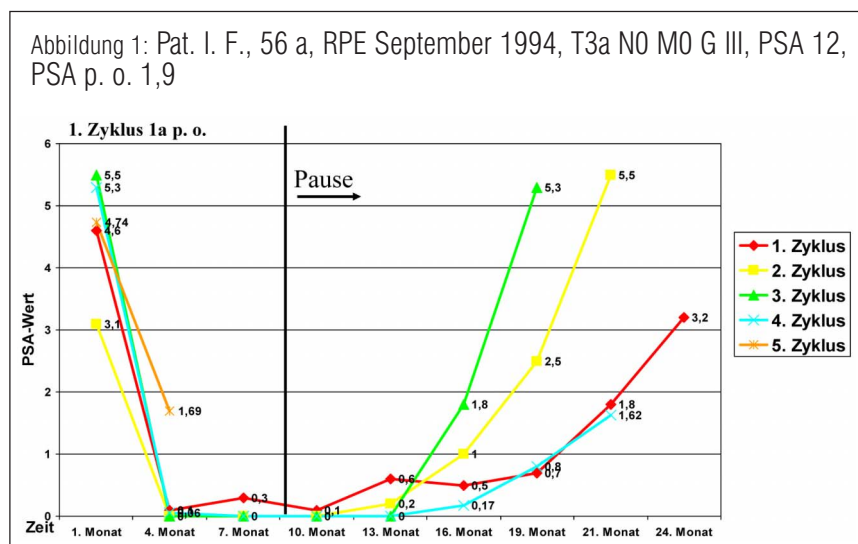
De Leval ermittelte an 68 Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom die Zeit bis zum Anstieg des PSA-Wertes unter kontinuierlicher versus intermittierender Therapie.

7 % ± 4,8 % der Patienten unter kontinuierlicher Therapie im Vergleich zu 38,9 % ± 11,2 % unter intermittierender Therapie zeigten innerhalb von 3 Jahren einen Progreß. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, daß unter der intermittierenden Therapie die Androgenunabhängigkeit der Prostatakarzinomzellen hinausgezögert werden kann.

Eine weitere Studie aus Vancouver zeigte, daß nach einem durchschnittlichen Follow-up von 219 Wochen lediglich 28,4 % der Patienten unter intermittierender Therapie einen Progreß erlitten. Die durchschnittliche Dauer der Off-Treatment-Phasen für die Zyklen 1, 2, 3 und 4 waren 13 Monate (53 %), 11 Monate (51 %), 10 Monate (47 %) und 8 Monate (45 %). Verlängerte Off-Treatment-Phasen mit einer Dauer über 72 Wochen wurden bei 18 % aller Therapiezyklen beobachtet.

## FALLBEISPIELE: PROSTATAKARZINOMPATIENTEN UNTER INTERMITTIERENDER THERAPIE

Ein 56 Jahre alter Patient wurde 1994 radikal prostatektomiert. Der präoperative PSA-Wert betrug 12 ng/



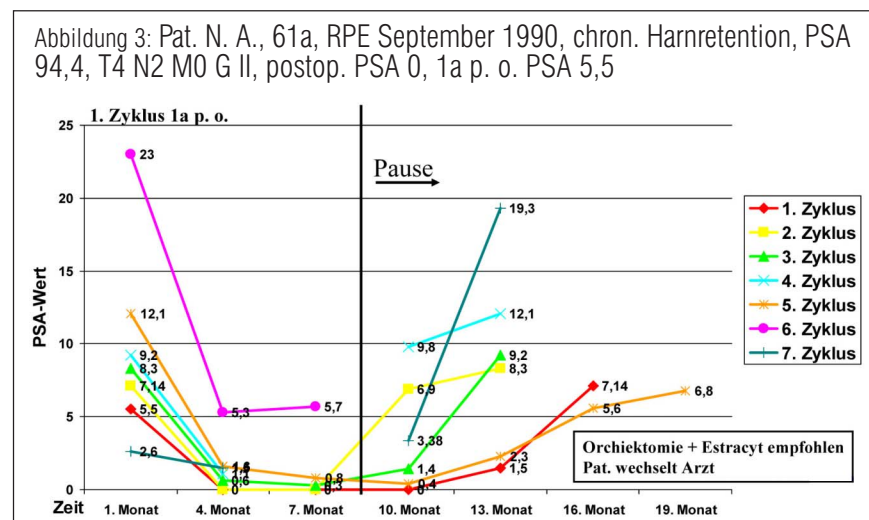
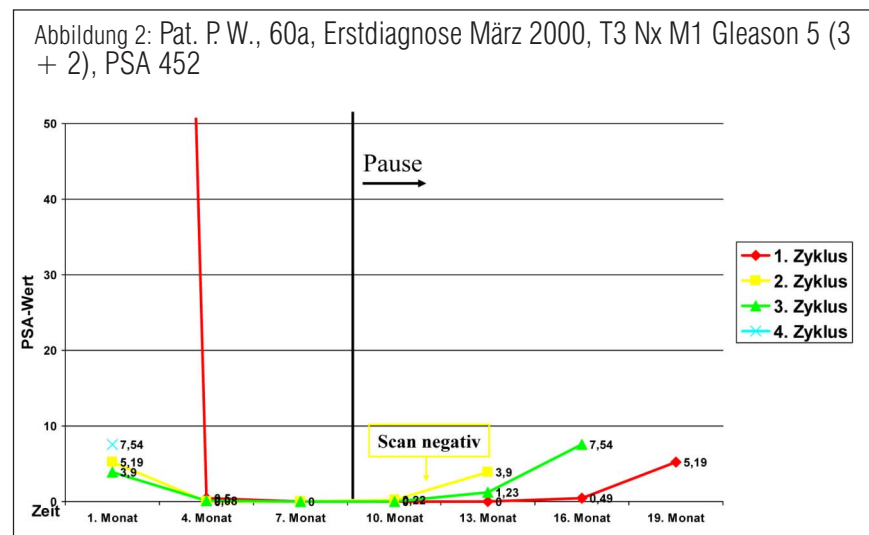
ml, der Tumor zeigte ein T3a-Stadium, ein wenig differenziertes Gewebe G3 und einen relativ hohen postoperativen PSA-Wert von 1,9 ng/ml. 1 Jahr post operationem wurde eine maximale Androgenblockade mit intermittierender Gabe initiiert. Der Nadir erreichte fast immer Werte um 0 ng/ml und die einzelnen Therapiezyklen zeigten keine Tendenz, kürzer zu werden (Abb. 1).

Ein weiterer Patient wurde im März 2000 im Alter von 60 Jahren vorgestellt. Der PSA-Wert betrug 452 ng/ml, der Knochenscan zeigte ubiquitär Metastasen. Die Tumorausdehnung zeigte ein cT3-Stadium, der Gleason-score betrug 5. Der Knochenscan war nach 4 Therapiezyklen negativ, der Patient klinisch und palpatorisch unauffällig (Abb. 2).

Abschließend soll noch ein weiterer Patient vorgestellt werden, der als erster im Jahr 1990 an der Abteilung, im Anschluß an eine radikale Prostatektomie, einer intermittierenden Therapie zugeführt wurde. Er präsentierte sich mit einem Dauerkatheter aufgrund einer tumorbedingten Harnretention und einem Ausgangs-PSA-Wert von 94,4 ng/ml. Das postoperative Tumorstadium war T4N2M0G2 und der PSA-Wert 0 ng/ml. Ein Jahr später war der PSA-Wert bereits auf 5,5 ng/ml angestiegen. Der Patient erhielt eine intermittierende Hormonsuppression, zwischenzeitlich wurde er zusätzlich bestrahlt. 13 Jahre später präsentierte sich der Patient mit einem PSA-Wert 7 ng/ml – in Anbetracht des Ausgangsbefundes ein sehr positiver Krankheits- und Therapieverlauf (Abb. 3).

#### BENEFIT DER INTERMITTIERENDEN THERAPIE AUF DEN KNOCHENSTOFFWECHSEL

Ein weiterer Benefit der intermittierenden Therapie ist der positive Einfluß auf den Knochenstoffwechsel. Ein gesunder Mann verliert durch-



schnittlich 0,5–1 % der Knochendichte pro Jahr. Unter einer hormonsuppressiven Therapie steigt der Knochendichteverlust auf bis zu 4 % pro Jahr an. Aufgrund des zwischenzeitlichen Anstiegs der Testosteronwerte kann durch eine intermittierende Therapie die Knochendichte weitgehend aufrechterhalten werden. Serum-Crosslaps sind ein Abbauprodukt des C-terminalen Telopeptids des Kollagen Typ-1 und ein Indikator für die Knochenresorption. Ein weiterer Indikator für den Knochenstoffwechsel ist das P1NP, das N-terminale

Propeptid des Typ-I-Prokollagens, und das Parathormon, ein Marker für den Kalziumumsatz.

Eigene Daten, wie auch Ergebnisse von Tunn, belegen den positiven Einfluß der intermittierenden Therapie auf den Knochenstoffwechsel. Unter der intermittierenden Therapie schwanken die Werte der Serum-Crosslaps gegengleich zu den Testosteronwerten. Insgesamt werden weniger Serum-Crosslaps als im Rahmen der kontinuierlichen Therapie ausgeschieden, ein Indikator für eine

stabile Knochendichte. Hingegen unterliegen die Knochenaufbau-Parameter P1NP und Parathormon keinen Schwankungen.

Neben dem positiven Einfluß auf die Knochendichte bietet die intermittierende Therapie auch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Daten der Studie von Tunn belegen den Benefit in bezug auf die Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ30-Lebensqualitätsfragebogens.

---

#### OFFENE FRAGEN BEZÜGLICH DER INTERMITTIERENDEN THERAPIE

---

Bis dato sind jedoch noch einige Punkte die intermittierende Therapie betreffend offen. Erstens ist die Frage nach der optimalen Patientenselektion noch nicht gänzlich geklärt. Trotz überzeugender Daten auch bei bereits metastasierten Patienten wird die intermittierende Therapie momentan primär bei Patienten mit nicht-metastasierten Tumoren eingesetzt. Hilfreich ist diesbezüglich die Beobachtung des Verlaufes der PSA-Werte unter der hormonsuppressiven Therapie. Optimal für den Einsatz der intermittierenden Therapie sind Patienten, deren PSA-Werte im ersten Therapiezyklus 0 oder beinahe 0 erreichen oder um mindestens 90 % fallen.

Eine weitere ungeklärte Frage ist die Dauer der hormonsuppressiven Therapie. Weltweit wird vornehmlich eine Therapiedauer von 9 Monaten propagiert, jedoch auch ein kürzeres Intervall von 6 Monaten wird diskutiert. Schließlich stellt sich die Frage, bei Erreichen welchen PSA-Wertes die Hormonsuppression wieder begonnen werden soll. Auch hier hat sich in der Literatur noch kein einheitlicher Cut-off-Wert durchgesetzt. Eine wichtige Voraussetzung für das intermittierende Therapieschema ist eine gute Patient compliance. Auf keinen Fall

dürfen sich die On- und Off-Phasen willkürlich ergeben. Der Patient muß aktiv geführt werden können, so daß entsprechende Untersuchungen regelmäßig möglich sind.

Wie weit Einzelschicksale von statistischen Wahrscheinlichkeiten abweichen können, sollen die folgenden zwei Fallbeschreibungen verdeutlichen:

Im März präsentierte sich ein Patient mit einem PSA-Wert 2 ng/ml und positiver Histologie, nachdem er einige Zeit auswärts wegen einer Prostatitis behandelt wurde. Der daraufhin veranlaßte Knochenscan war positiv, der Patient verstarb wenige Monate später im Juli.

Ein anderer Patient kam hustend von einer Asienreise zurück. Es wurden Lungenmetastasen und in Folge Knochenmetastasen aufgrund eines Prostatakarzinoms diagnostiziert. Der Patient erhielt ab diesem Zeitpunkt eine hormonsuppressive Therapie. Die Erstdiagnose war vor nunmehr 22 Jahren. Der PSA-Wert des Patienten ist momentan 2,5 ng/ml, der Knochenscan negativ.

---

#### KONKLUSION

---

- Die einzige, prospektive, randomisierte Studie EC507 (Tunn) an Patienten mit PSA-Relapse nach radikaler Prostatektomie zeigt ein vergleichbares progressionsfreies Überleben unter kontinuierlicher und intermittierender Hormonsuppression.
- Die Knochendichte wird unter intermittierender Therapie weitgehend aufrechterhalten.
- Patienten unter intermittierender Therapie geben eine höhere Lebensqualität an, als unter kontinuierlicher Therapie.
- Fragen nach der optimalen Patientenselektion, der Dauer der An-

drogensuppression, dem PSA-Wert für die Wiederaufnahme der Therapie müssen im Rahmen zukünftiger Studien geklärt werden.

#### Literatur:

- Bruchovsky N, Snoek R, Rennie PS, Akakura K, Goldenberg LS, Gleave M. Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate* 1996; 6 (suppl): 13–21.
- Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993; 71: 2782–90.
- Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998; 34 (Suppl 3): 37–41.
- Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 530–4.
- Calais da Silva F, Bono A, Whelan P, Brausi M, Queimadelos M, Portillo J, Kirkali Z, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced prostate cancer. Preliminary experience from an ongoing randomized controlled study of the South European urooncological group. *Oncology* 2003; 65 (Suppl 1): 24–8.
- Wolff JM. Intermittent androgen ablation as a treatment for prostate cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2002; 36: 66.
- Lane TM, Ansell W, Farrugia D, Wilson P, Williams G, Chingwundoh F, Philp T, Hines J, Oliver RT. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004; 73: 117–22.
- De Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffieux C, Coppens L, Bonnet P, Andrienne R, Wlatregny D. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1: 163–71.
- Pether M, Goldenberg SL, Bhagirath K, Gleave M. Intermittent androgen suppression in prostate cancer: an update of the Vancouver experience. *Can J Urol* 2003; 10: 1809–14.
- Tunn U, Kurek R, Kienle E, Maubach L. Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy. 04-AB-5590-AUA
- Smith MR. Diagnosis and management of treatment-related osteoporosis in men with prostate carcinoma. *Cancer*. 2003; 97 (Suppl): 789–95.

#### Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof.  
Dr. Othmar Zechner  
Wilhelminenspital,  
Urologische Abteilung  
A-1160 Wien, Montleartstraße 37  
E-mail: othmar.zechner@wienkav.at

# 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](#)