

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Intermittierende Hormontherapie
beim PCa - Pro und Kontra**

Zechner O, Hörtl W

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft

5) (Ausgabe für Österreich), 9-11

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

Intermittierende Hormontherapie beim PCa – Pro und Kontra

Pro Intermittierende Hormontherapie

O. Zechner

Die Bedeutung des Androgenentzugs als ein Eckpfeiler in der Therapie des Prostatakarzinoms (PCa) ist seit seiner Entdeckung in den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts außer Streit. Durch die zunächst angewendete Methode der chirurgischen Kastration war dies selbstverständlich eine permanente Maßnahme. Diese kontinuierliche Behandlungsform wurde auch nach Entwicklung der GnRH-Agonisten und deren Übernahme in die klinische Anwendung seit den 70er Jahren eben dieses Jahrhunderts übernommen.

E. N. Bruchovsky hat sich um 1990 mit der Möglichkeit der intermittierenden Applikation dieser Substanzgruppe und der daraus folgenden, zeitlich limitierten, dafür aber wiederholten Testosteronblockade auseinandergesetzt. Sein primärer und in einem Tiermodell mit einer speziellen Tumorzelllinie bewiesener Denkansatz war folgender: Durch kontinuierliche Androgendeprivation kommt es zur Apoptose (Zelltod) androgenabhängiger Zellen, wie es auch die normale Prostatazelle und ein variabler Prozentsatz von Zellen in einem definierten PCa darstellen.

Unbeeindruckt von diesem Testosteronmangel sind aber in ihrem Wachstum hormonunabhängige Zellen! Für dieses „Zellklientel“ stehen daher die durch die Apoptose der hormonsensitiven Zellen freiwerdenden Ressourcen zur Verfügung und begünstigen deren Wachstum. Es erfolgt somit geradezu eine Selektion hormonrefraktärer Zellen durch eine permanente Androgenblockade. Erst eine Zufuhr von Androgenen durch eine Unterbrechung der medikamentösen Blockade sollte eine

Erholung der Kolonisation mit hormonsensitiven Zellen und damit eine kompetitive Verdrängung um die verfügbaren Ressourcen bzw. einen Selektionsdruck hinsichtlich hormonsensitiver Zellen bewirken. An dieser Stelle muss festgestellt werden, dass dieses brillante Konzept in der klinischen Anwendung bis jetzt noch nicht bewiesen werden konnte.

Es gibt allerdings andere Argumente, die den Einsatz der intermittierenden Androgenblockade (IAB) als sinnvoll und nützlich erscheinen lassen und diese liegen in den bekannten Nachteilen und Nebenwirkungen der kontinuierlichen Androgenblockade (CAB) begründet: Neben den bekannten negativen Auswirkungen auf Libido und Potenz treten auch Gynäkomastie, Gewichtszunahme, Muskelschwund, Anämie, Glukoseintoleranz, Osteoporose und Veränderungen des Fettstoffwechsels auf. Ernstzunehmende Nachteile stellen auch depressive Verstimmungen und kognitive Dysfunktionen dar. Insgesamt löst diese umfangreiche Liste von möglichen bzw. zu erwartenden Begleiterscheinungen der CAB eine gerechtfertigte Motivation aus, diese zweifellos erfolgreiche Therapieform zeitlich limitiert, mit entsprechenden Erholungspausen einzusetzen, und damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Grundlegende Voraussetzung für eine IAB muss allerdings sein, dass für den Patienten kein Nachteil aus onkologischer Sicht erwächst.

Eine Reihe von Phase-II-Studien und insgesamt 8 Phase-III-Studien, aus welchen bereits vorläufige Ergebnisse bekannt sind, weisen keinen Nachteil der

IAB im Vergleich zur CAB hinsichtlich progressionsfreiem Verlauf und krankheitsspezifischem Überleben auf. Den Erwartungen nicht vollständig entsprechend sind allerdings die Ergebnisse der Verbesserung der Lebensqualität. Wohl behalten signifikant mehr Männer ihre Potenz im Vergleich zur CAB, dennoch kann kaum jemals eine Erholung der Testosteronspiegel im therapiefreien Intervall auf prätherapeutische Werte beobachtet werden. Dieses Phänomen prägt sich mit jeder Zykluswiederholung weiter aus und dürfte somit hauptverantwortlich für die unter den Erwartungen gebliebene Verbesserung der Lebensqualität sein.

Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser Behandlungsvariante dürfte allerdings die Selektion der Patienten sein: Patienten ohne Knochenmetastasen mit lokal fortgeschrittenem PCa mit bzw. ohne Lymphknotenmetastasen und solche mit biochemischem Relapse nach primär kurativer Therapieoption dürften geeignete Kandidaten dafür sein. Prognostisch wertvoll ist auch der PSA-Nadir nach Beendigung des 1. Zyklus: je tiefer, desto besser! Ungeeignet sind Patienten mit großer Tumorlast und/oder PSA-Doubling-Time < 9 Monate bzw. einem initialen PSA-Wert > 100 ng/ml.

Obwohl diese Therapieform eigentlich bereits 20 Jahre bekannt ist, fehlen noch immer entsprechende Leitlinien für deren Anwendung. Unter Beachtung entsprechender Kriterien sollte dies jedoch eine Behandlungsform sein, die für den Patienten mit nachhaltigen Vorteilen und gleichzeitig geringeren Kosten verbunden ist.

Kontra Intermittierende Hormontherapie

W. Hörtl

Gegen das theoretische Konzept von Bruchovsky spricht die Tatsache, dass in tierexperimentellen Studien fast ausschließlich humane PC-Zelllinien und Xenografts von metastasierten Tumoren verwendet wurden. Die 1:1-Übertragung dieser Erkenntnisse auf den Menschen ist somit mit Unsicherheitsfaktoren behaftet. Weiters ist einzuwenden, dass die von Isaacs und Coffey in den 1980er-Jahren entwickelte Hypothese über die klonale Selektion besagt, dass nur epitheliale Zellen einen Androgenrezeptor besitzen und bei Androgenentzug der Apoptose unterliegen. Es würden demnach die androgenunabhängigen Zellen, im Speziellen die Basalzellen und die neuroendokrinen Zellen, bestehen bleiben. Zusätzlich wurde die Hypothese der molekularen Adaption, dass vor Eintritt der Androgenunabhängigkeit durch Absetzen der antiandrogenen Therapie die Hormonsensitivität prolongiert wird, beim humanen Prostatakarzinom bislang nie bewiesen.

Darüber hinaus mangelt es an einer Definition des „idealen Patienten“ für eine intermittierende Therapie. In der Metaanalyse von Shaw 2007 wurden gepoolte Daten von 10 Phase-II-Studien aufgenommen, die sowohl Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, biochemischem Rezidiv nach kurativer Therapie oder metastasiertem Prostatakarzinom inkludierten. Weiters gibt es keine einheitlichen Empfehlungen für die Dauer der initialen Hormonsuppression. In vielen Studien beträgt die Dauer der Induktionsphase etwa 9 Monate, was jedoch mehr oder weniger willkürlich festgelegt wurde und einer zukünftigen Evaluierung bedarf. Zusätzlich sind die zu erreichenden Nadir-Werte wie auch die Zeitpunkte des Wiedereinsetzens der Therapie willkürlich gewählt.

Weitere Unsicherheiten betreffen den Testosteronspiegel, da Patienten nach Absetzen der Therapie unterschiedlich lange supprimiert bleiben und eine Par-

allelentwicklung von Testosteronnormalisierung und verbesserter Lebensqualität nicht immer zu beobachten ist. Ein therapeutisches Dilemma besteht insofern, als ein rasches Wiedereinsetzen der Testosteronproduktion auch einen früheren PSA-Anstieg und in Folge verkürzte Therapieintervalle nach sich zieht, wodurch im Gegenzug die gewünschte therapiefreie Zeit reduziert wird.

Calais Da Silva zeigte 2009 anhand einer Vergleichsstudie zwischen intermittierender und kontinuierlicher LHRH-Therapie, dass kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens oder der Lebensqualität bestand, sehr wohl jedoch in Hinblick auf die sexuelle Funktion. Allerdings unterlag diese Studie einem „selection bias“, da die Randomisierung erst nach der Induktionsphase durchgeführt wurde. Um die Validität zweier Methoden statistisch korrekt zu untersuchen, müssen jedoch im Rahmen einer „Intention-to-treat“-Analyse alle Patienten berücksichtigt werden.

Auch Albrecht (2003) beobachtete keinen Unterschied in der Lebensqualität zwischen den On- und Off-Treatment-Phasen einer kompletten Androgenblockade.

Generell ist zu sagen, dass der Wechsel zwischen Therapie- und therapiefreien Intervallen wohl PSA-gesteuert erfolgt, eine erhöhte Lebensqualität und geringere Nebenwirkungen jedoch nur nach Wiedererlangung normaler Testosteronspiegel möglich sind. So sollte im Idealfall eine intermittierende Therapie auch eine Verminderung der Knochenresorption nach sich ziehen, was bei Tunn 2007 dokumentiert wurde. Da nach Absetzen der medikamentösen Kastration ein Testosteronspiegel im Normbereich in höchst unterschiedlichem zeitlichen Rahmen erreicht wird, ist der potenzielle Benefit der intermittierenden Therapieform beim einzelnen Patienten sehr individuell ausgeprägt.

Folgende Empfehlungen für die Indikation einer intermittierenden Therapie werden gegeben (Zechner):

- T3–T4, N0–N1, M0
- Relapse nach kurativer Therapie
- Gutes Ansprechen im 1. Zyklus (Nadir < 1 ng/ml)

Folgende Parameter sprechen gegen eine intermittierende Therapie (Zechner):

- Initial große Tumorload (massive Metastasierung)
- Initiales PSA > 100 ng/ml
- PSA-Doubling-Time < 9 Monate
- Schlechtes Ansprechen auf Therapie (Nadir > 4 ng/ml)

Folgende Punkte sprechen allgemein gegen eine intermittierende Therapie (Hörtl):

- Unzureichende experimentelle Daten
- Dauer des Induktionskurses nicht bekannt
- PSA-Nadir nicht definiert
- PSA bei Therapiewiederbeginn unklar
- QOL und Sexualfunktion im Intervall schlechter als erwartet
- Studien sind PSA- statt Testosterongesteuert
- Studien sind „underpowered“
- „Intention-to-treat“ nicht befolgt
- Per-protocol-Analysen sind statistisch nicht korrekt
- Phase-III-Studie IAB vs. Surveillance wäre dringlich notwendig

Literatur:

- Bruchovsky N, Snoek R, Rennie PS, Akakura K, Goldenberg LS, Gleave M. Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate Suppl* 1996; 6: 13–21.
- Bruchovsky N, Sadar MD, Akakura K, Goldenberg SL, Matsuoka K, Rennie PS. Characterization of 5alpha-reductase gene expression in stroma and epithelium of human prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59: 397–404.
- 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.

Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010; 57: 49–59.

Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. *BJU Int* 2007; 99 (Suppl 1): 19–22; discussion 23–4. Review.

Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55: 1269–77.

Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostate cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981; 41: 5070–5.

Arnold JT, Isaacs JT. Mechanisms involved in the progression of androgen-independent prostate cancers: it is not only the cancer cell's fault. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9: 61–73.

Uzgare AR, Isaacs JT. Prostate cancer: potential targets of anti-proliferative and apoptotic signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 707–14.

Miki J, Furusato B, Li H, Gu Y, Takahashi H, Egawa S, Sesterhenn IA, McLeod DG, Srivastava S, Rhim JS. Identification of putative stem cell markers, CD133 and CXCR4, in hTERT-immortalized primary nonmalignant and malignant tumor-derived human prostate epithelial cell lines and in prostate cancer specimens. *Cancer Res* 2007; 67: 3153–61.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 366–81.

Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, Oliver T. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007; 99: 1056–65.

Gulley JL, Figg WD, Steinberg SM, Carter J, Sartor O, Higano CS, Petrylak DP, Chatta G, Hussain MH, Dahut WL. A prospective analysis of the time to normalization of serum androgens following 6 months of androgen deprivation therapy in patients on a randomized phase III clinical trial using lim-

ited hormonal therapy. *J Urol* 2005; 173: 1567–71. Erratum in: *J Urol* 2005; 174: 796.

Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007; 178: 1290–5.

Bruchovsky N, Klotz L, Crook J, Goldenberg SL. Locally advanced prostate cancer – biochemical results from a pro-

spective phase II study of intermittent androgen suppression for men with evidence of prostate-specific antigen recurrence after radiotherapy. *Cancer* 2007; 109: 858–67.

Albrecht W, Collette L, Fava C, Kariakine OB, Whelan P, Studer UE, De Reijke TM, Kil PJ, Rea LA. Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study. *Eur Urol* 2003; 44: 505–11.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Othmar Zechner

Vorstand der Urologischen Abteilung am Wilhelminenspital der Stadt Wien.

Korrespondenzadresse:

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



Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Hörtl

Vorstand der Urologischen Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals Wien

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Hörtl
Urologische Abteilung, Kaiser-Franz-Josef-Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: wolfgang.hoertl@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](#)