

AMB 2012, 46, 82

Antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms: ist weniger besser?

Vor 70 Jahren machte der kanadische Arzt Charles Brenton Huggins die Entdeckung, dass Kastration bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom die Symptome deutlich besserte und die Schmerzen linderte (1). In der Folge etablierte sich die antiandrogene Therapie als ein unverzichtbarer Pfeiler der Behandlung beim Prostatakarzinom. Die ursprüngliche Indikation – nämlich Patienten mit fortgeschrittener, symptomatischer Erkrankung – wandelte sich im Laufe der letzten 70 Jahre bis hin zur Behandlung asymptomatischer Patienten, bei denen die Krebsdiagnose im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen (digitale rektale Untersuchung = DRU, PSA-Test und Biopsien) gestellt worden war. So wie bisher nicht sicher bewiesen ist, dass die Früherkennung durch PSA-Screening oder DRU generell mit Vorteilen für die Patienten verbunden ist – die US Preventive Services Taskforce hat sich gerade dezidiert gegen das PSA-Screening ausgesprochen (2) –, so steht auch die Evidenz für die „prophylaktische“ antiandrogene Therapie auf wackligem Fuß. Der Grund ist der gleiche: die Diagnose „Prostatakarzinom“ sagt noch nichts über den Verlauf der Erkrankung aus. Viele Männer, vor allem ältere, sterben mit und nicht an ihrem Prostatakarzinom. Vielleicht könnte man vielen Männern die unangenehmen Nebenwirkungen einer antiandrogenen Behandlung ersparen.

Eine gerade im N. Engl. J. Med. erschienene kanadische Studie weist in diese Richtung (3). Die Autoren hatten zwar nicht den „Mut“, mit der antiandrogenen Therapie bis zum Auftreten von Symptomen zu warten, aber sie wagten es, unter bestimmten Bedingungen (PSA < 4 ng/ml, kein PSA-Anstieg > 1 ng/ml seit der letzten Kontrolle, keine Symptome einer Progredienz) die antiandrogene Therapie auszusetzen und zu warten, bis das PSA Werte > 10 ng/ml erreichte oder Tumorsymptome auftraten.

Randomisiert wurden 1.386 Männer mit einem PSA-Wert > 3 ng/ml ein Jahr nach Radiotherapie wegen eines lokalisierten Prostatakarzinoms in eine Gruppe mit antiandrogener Dauertherapie (n = 696; Alter median 74,2 Jahre) und eine Gruppe mit intermittierender antiandrogener Behandlung (n = 690; Alter median 74,4 Jahre)

und im Median 6,9 Jahre lang beobachtet. Primäres Zielkriterium waren Letalität und mediane Überlebenszeit. Als sekundäre Zielkriterien wurden die Expositionszeit gegenüber einer antiandrogenen Therapie, die Lebensqualität und die Zeit bis zur Antiandrogen-resistenten Krankheitsprogredienz definiert. Die statistische Studienplanung folgte einem Äquivalenz-Design mit Intention-to-Treat-Analyse.

Bezüglich der Letalität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Unter antiandrogener Dauertherapie starben 256 Patienten im Beobachtungszeitraum, unter intermittierender Therapie 268 (Hazard Ratio: 1,02; CI: 0,86-1,21). Die mediane Überlebenszeit betrug 9,1 Jahre unter Dauertherapie und 8,8 Jahre unter intermittierender Behandlung.

Die Antiandrogen-Exposition war mit durchschnittlich 43,9 Monaten in der Dauertherapie-Gruppe erwartungsgemäß deutlich höher als unter intermittierender Therapie (15,4 Monate). Ebenso erwartungsgemäß traten unter intermittierender Behandlung signifikant weniger Hitzewallungen und Miktionsprobleme auf. Auch der Libidoverlust war signifikant geringer. In der Gruppe mit intermittierender Therapie erlangten immerhin fast 30% der Männer ohne Erektionsstörungen vor Therapiebeginn die Erektionsfähigkeit in den Therapiepausen zurück. Allerdings führten die geringeren unerwünschten Wirkungen nicht zu einer signifikant unterschiedlichen Lebensqualität.

Ein wichtiges Ergebnis der Studie ist die genaue Analyse der Todesursachen: Nur 15% (Dauertherapie) bzw. 18% (intermittierende Therapie) der Männer starben im Beobachtungszeitraum an ihrem Prostatakarzinom. Der weitaus größere Teil der Todesfälle (23% der Patienten mit Dauertherapie und 21% der Patienten mit intermittierender Therapie) war auf andere Ursachen zurückzuführen.

Bei Patienten im Tumorstadium T1-T2, N0M0 mit PSA-Werten bis 50 ng/ml ist auch bloßes Zuwarten und Beobachten ohne Antiandrogentherapie einer sofortigen operativen Therapie nicht signifikant unterlegen und mit viel geringeren UAW assoziiert (4).

Fazit: Beim Prostatakarzinom zeichnet sich nach den Ergebnissen dieser Studie ab, dass eine intermittierende Antiandrogen-Behandlung, die sich am PSA-Wert orientiert, einer Dauertherapie nicht unterlegen und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. In Frühstadien des Prostatakarzinoms kann der Verlauf der Erkrankung auch ohne jede Therapie zunächst beobachtet werden.

Literatur

1. Huggins, C.B., und Hodges, C.V.: Cancer Res. 1941, **19**, 293.
2. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening.htm>
3. Crook, J.M., et al.: N. Engl. J. Med. 2012, **367**, 895.
4. AMB 2012, **46**, 69b.