

Gibt es noch eine Indikation zur alleinigen ADT?

Systemtherapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms

HAMBURG Die medikamentöse Hormonentzugstherapie (Androgendeprivationstherapie, ADT) nimmt eine zentrale Rolle in der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms (PCa) ein. Sie basiert auf der Schlüsselfunktion des Androgenrezeptor-Signalwegs bei der Entstehung und Proliferation der Tumorzellen. Trotz des teils beeindruckenden biochemischen und klinischen Ansprechens bei mehr als 90 Prozent der Patienten kommt es meist binnen zwei Jahren zu einer Tumorprogression, obwohl sich die Testosteronwerte weiterhin im Kastrationsbereich befinden. Ursächlich hierfür sind Mutationen und Amplifikationen des Androgenrezeptors (AR) sowie die Fähigkeit zu einer intrinsischen Androgensynthese über alternative Signalwege. Dieses Krankheitsstadium wird als kastrationsresistentes PCa (CRPC) definiert¹.

Während das metastasierte CRPC jahrelang als therapieresistent galt, konnten in der vergangenen Dekade fünf neue Substanzen mit überlebensverlängerndem Effekt zugelassen werden. Diese Therapien unterliegen unterschiedlichen Wirkmechanismen und lassen sich in AR-Signalweggerichtete Konzepte (Abirateron, Enzalutamid), Chemotherapeutika (Docetaxel, Cabacitaxel) oder Radiopharmazeutika (Radium-223) kategorisieren²⁻⁶. Je nach Wahl der Erstlinientherapie bleiben Folgetherapien als weitere Therapieoptionen optional.

Deutliche Überlebensvorteile bei Kombination

Basierend auf der Hypothese, dass eine Kombination aus ADT und eine der oben genannten Therapien zu einer weiteren Prognoseverbesserung beim primär metastasierten hormonnaiven Prostatakarzinom (HNMP) führen könnte, wurden randomisierte Studien mit hohem Evidenzlevel initiiert, bei denen Patienten mit einem neu entdeckten (De-novo-)HNMP mit einer alleinigen ADT versus einer Kombination aus ADT und Docetaxel oder in anderen Untersuchungen, Abirateron behandelt wurden^{7,8}. Deutliche Überlebensvorteile für die primär kombiniert behandelten Patienten aus diesen Studien führten zu einem Paradigmenwechsel beim primären HNMP. Entsprechend empfehlen nationale wie internationale Leitlinien aktuell den frühen Einsatz von Docetaxel oder Abirateron/Prednison zusätzlich zur ADT bei Patienten mit HNMP^{9,10}.

Ist der Patient fit genug für die Kombinationstherapie?

Nun stellt sich die Frage, ob die alleinige ADT beim HNMP obsolet ist oder für eine selektierte Patientengruppe nach wie vor auch unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kosten der Kombination eine Behandlungsalternative darstellt. Betrachtet man die Empfehlung zur frühen Docetaxel- beziehungsweise Abiraterongabe beim HNMP in der

aktuellen Behandlungsrichtlinie der European Association of Urology (EAU), so wird betont, das Patienten nur für die jeweilige Kombination in Betracht gezogen werden sollten, wenn diese fit genug für die entsprechende Therapie sind. Im Umkehrschluss wird in einem weiteren Statement festgehalten, dass unfitte oder unmotivierte Patienten mit einer alleinigen ADT mit oder ohne Antiandrogen behandelt werden sollten¹⁰.

Zu dieser klinischen Problematik haben sich die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und die Internationale Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) positioniert und schlagen ein geriatrisches Assessment mittels „G8-Screening“ (Abb. 1) vor¹¹. Es besteht aus sieben ausgewählten Fragen des Mini Nutritional Assessment (MNA) und berücksichtigt als achten Punkt das Alter. Wenn

Results“ (SEER) des US-amerikanischen National Cancer Institute deutlich. Hier wurden 3876 Patienten im Alter ab 65 Jahren analysiert, die mit Abirateron oder Enzalutamid aufgrund eines metastasierten PCa behandelt wurden und CV Probleme aufwiesen¹². Betrachtet man die Sechs-Monats-Mortalität nach Beginn der AR-gerichteten Therapie, so erhöht sich diese signifikant bei Patienten mit einem bis zwei CV Pro-

forme Therapieformen angesehen werden, die das Gesamtüberleben von Männern mit einem HNMP signifikant verlängern können. Aufgrund ihrer spezifischen Nebenwirkungen sollten sowohl die



Steuber
Thomas Steuber

AR-gerichtete Therapie als auch die Docetaxel-Gabe Urologen mit urologischer Erfahrung vorbehalten sein. Insbesondere Patienten mit CV Komorbidität wie Hypertonus, Herzrhythmusstörungen oder Koronarer Herzkrankheit (KHK) sollten sorgfältig klinisch untersucht werden. Patienten im fortgeschrittenen Alter oder mit relevanter gesundheitlicher Einschränkung sollten durch den geriatrischen G8-Score erfasst werden und gegebenenfalls im Rahmen eines geriatrischen/hausärztlichen Netzwerkes mitbetreut werden. Nach dem Motto „manchmal ist weniger mehr“ bleibt die alleinige ADT bei kritischen Patienten eine sinnvolle Therapieoption beim HNMP. ■

Zuordnung im MNA	Aspekt	Punktwert der möglichen Antwort
A	Hat die Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten infolge Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Schwierigkeiten beim Kauen und Schlucken abgenommen?	0 = Nahrungsaufnahme stark reduziert 1 = Nahrungsaufnahme moderat reduziert 2 = Nahrungsaufnahme normal
B	Gewichtsabnahme in den letzten 3 Monaten?	0 = Gewichtsabnahme ≥3 kg 1 = weiß nicht 2 = Gewichtsabnahme 1–3 kg 3 = keine Gewichtsabnahme
C	Mobilität	0 = kann nur sitzen oder liegen 1 = steht auf, geht aber nicht nach draußen 2 = geht nach draußen
E	Neuropsychologische Probleme	0 = schwere Demenz oder Depression 1 = leichte Demenz oder Depression 2 = keine psychologischen Probleme
F	Body-Mass-Index (BMI)	0 = BMI < 19 1 = 19 ≤ BMI < 21 2 = 21 ≤ BMI < 23 3 = BMI ≥ 23
H	Medikamenteneinnahme ≥3 Präparate?	0 = ja 1 = nein
P	Einschätzung des eigenen Gesundheitszustands im Vergleich zu Gleichaltrigen	0,0 = weniger gut 0,5 = weiß nicht 1,0 = gleich gut 2,0 = besser
-	Alter	0 = >85 1 = 80–85 2 = <80
	Gesamt-Score	0 – 17

Abb. 1: Das G8-Screening besteht aus sieben ausgewählten Fragen des Mini Nutritional Assessment (MNA) und berücksichtigt als achten Punkt das Alter. Aus den Einzelpunktwerten wird der Gesamtscore (0–17) ermittelt. Der Cut-off-Wert für Gebrechlichkeit liegt bei <14 (übersetzt und modifiziert nach Bellera et al.)¹¹.

Lehnt ein Patient die primäre Kombinationstherapie aus Sorge um Gesundheit und Lebensqualität ab, stellen die alleinige ADT oder ein aufmerksames Zuwarten („watchful waiting“) bei symptomfreien Patienten in der Tat Alternativen dar. Der Patient sollte jedoch sorgfältig über die Unterlegenheit in Bezug auf das Überleben aufgeklärt werden.

Die objektive Nutzen-Risiko-Abwägung der Kombinationstherapie bei motivierten Patienten ist wiederum komplexer. Die Einschätzung „fit für Therapie“ ist zum einen abhängig von den Nebenwirkungen der angestrebten Therapie, zum anderen vom Gesundheitszustand und Alter des Betroffenen.

Nebenwirkungen der Docetaxel-Chemotherapie

Zu den gefürchteten Nebenwirkungen der Docetaxel-Chemotherapie zählen die Hämatotoxizität mit febriler bis hin zu septischer Neutropenie, Polyneuropathie sowie gastrointestinale Probleme. Je nach Studie werden therapiebezogene Sterbefälle bis zu zwei Prozent berichtet.

Klar ist, dass mit zunehmendem Alter das Risiko für Nebenwirkungen der Docetaxel-Therapie steigt. Eine einheitliche Definition der „Fitness“ für eine Chemotherapie oder aber eine Altersgrenze existieren jedoch nicht!

die Patienten 14 oder weniger der insgesamt 17 möglichen Punkte erhalten, ist das Überleben beeinträchtigt – die 14 Score-Punkte gelten auch als Cut-off-Wert für Gebrechlichkeit. Diese Patienten sollten weitere geriatrische Einschätzungen erfahren und stellen womöglich keine geeigneten Kandidaten für eine belastende Kombinationstherapie zum Beispiel mit Docetaxel dar.

Nebenwirkungen von AR-gerichteten Therapien

Mit einem vermeintlich günstigeren Nebenwirkungsprofil scheinen die AR-gerichteten Therapien mit Abirateron oder Enzalutamid behaftet zu sein. Während Enzalutamid Einfluss auf Blutdruck und zentralnervöse Funktionen wie Fatigue und Fallneigung hat, werden bei der Therapie mit Abirateron gehäuft kardiovaskuläre (CV) Beeinträchtigungen beobachtet^{4,6}. In der täglichen Routine werden AR-gerichtete Therapien wegen ihrer oralen Gabe und dem günstigeren Nebenwirkungsprofil bei gleicher Effizienz häufig einer Chemotherapie vorgezogen und kommen vor allem bei älteren oder krankeren Patienten zum Einsatz.

Dass die Gabe von AR-gerichteten Therapien bei Patienten mit CV Komorbidität keinesfalls so unbedenklich ist, macht eine kürzlich publizierte Analyse der Datenbank „Surveillance, Epidemiology, and End

blems gegenüber solchen ohne CV Probleme (relatives Risiko 1,16; 1,00–1,36); bei drei oder mehr CV Problemen versus keinen erhöht sich das relative Risiko auf 1,56 (1,29–1,88). Unterschiede zwischen Abirateron und Enzalutamid wurden nicht beobachtet. In absoluten Zahlen ausgedrückt, liegt die Sechs-Monats-Mortalität nach Beginn einer AR-gerichteten Therapie für Patienten ohne Begleiterkrankungen bei 18 Prozent. Im Vergleich dazu erhöht sich diese bei Patienten zum Beispiel mit Z. n. Myokardinfarkt auf 25 Prozent (p=0,001).

Werden therapieassoziierte Sterbefälle auch im Rahmen von Studien berichtet? In der STAMPEDE-Studie, bei der Männer mit einer Standardtherapie (SOC) allein oder mit einer zusätzlichen Abirateron-Gabe aufgrund eines HNMP behandelt wurden, lag die Rate aller Grad-3- bis -5-Komplikationen bei 33 Prozent in der SOC-Gruppe und erhöhte sich auf 47 Prozent in der Gruppe mit SOC plus Abirateron. Es wurden sogar neun Todesfälle in der Kombinationsgruppe dokumentiert (1%) gegenüber <1% in der SOC Gruppe¹³.

Zusammenfassung und Empfehlung

Zusammenfassend dürfen die Kombinationstherapien mit Abirateron oder Docetaxel zusätzlich zur ADT nach wie vor als sinnvolle, leitlinienkon-

Literatur:

- Harris WP et al. Nat Clin Pract Urol 2009; 6(2):76–85.
- Tannock IF et al. N Engl J Med 2004; 351(15):1502–1512.
- de Bono JS et al. Lancet 2010;376(9747):1147–1154.
- Scher HI et al. N Engl J Med 2012; 367(13):1187–1197.
- Parker C et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369(3):213–223.
- Ryan C et al. N Engl J Med 2013 Jan 10;368(2):138–148.
- Fizazi K et al. N Engl J Med 2017 Jul 27;377(4):352–360.
- Kyriakopoulos CE et al. J Clin Oncol 2018 Apr 10;36(11):1080–1087.
- www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_0_5_0.pdf
- Comford P et al. Eur Urol 2017 Apr;71(4):630–642.
- Bellera CA et al. Ann Oncol 2012;23:2166–2172.
- Lu-Yao G et al. Mortality and Hospitalization Risk Following Oral Androgen Signaling Inhibitors Among Men with Advanced Prostate Cancer by Pre-existing Cardiovascular Comorbidities. Eur Urol 2019 Aug 2. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.031
- James ND et al. N Engl J Med 2017 Jul 27;377(4):338–351.

► Autor:

Prof. Dr. Thomas Steuber
Leitender Arzt
Martini-Klinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) GmbH
E-Mail: steuber@uke.de