

## Literatur des Monats Dezember 2009

### **Intermittierende Androgen-Deprivation bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinomen: Ergebnis einer randomisierten Phase-III-Studie der südeuropäischen uro-onkologischen Gruppe**

Da Silva et al., European Urology 2009, 55: 1269-1277

*Abstract:* Wenige randomisierte Studien haben die intermittierende Hormontherapie mit einer kontinuierlichen Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms verglichen.

*Ziel:* Feststellen, ob eine intermittierende Therapie mit einer kürzeren Zeit bis zur Progression assoziiert ist

*Material und Methodik:* 766 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom erhielten für drei Monate eine Induktionstherapie. Die 626 Patienten, bei denen der prostataspezifische Antigen Spiegel (PSA) unter 4 ng/ml oder um über 80% des Initialwertes abfiel, wurden randomisiert.

*Intervention:* Patienten erhielten für zwei Wochen 200 mg Cyproterone acetate (CPA) und dann monatliche Depotinjektionen eines LHRH-Analogons plus 200 mg Cyproterone acetate pro Tag während der Induktionsphase. Patienten, die im intermittierenden Arm randomisiert wurden, stoppten die Therapie, während die Patienten, die im kontinuierlichen Therapiearm randomisiert wurden, 200 mg CPA täglich plus ein LHRH-Analogon erhielten.

*Endpunkt:* Primär gemessener Endpunkt war die Zeit bis zur subjektiven oder objektiven Progression, sekundärer Endpunkt war das Überleben sowie die Lebensqualität. Die Zeit ohne Therapie im intermittierenden Arm wurde ebenfalls erfasst.

*Ergebnisse und Limitationen:* 127 Patienten im intermittierenden Arm und 107 aus dem kontinuierlichen Arm waren progredient mit einer Risikorate von 0,81 (95 % Konfidenzintervall (CI): 0,63 - 1,05,  $p = 0,11$ ). Es gab keinen Unterschied im Gesamtüberleben mit einer Risikorate von 0,99 (95 % CI: 0,80 - 1,23) und 170 Todesfällen im intermittierenden Arm und 169 Todesfällen im kontinuierlichen Arm. Die größere Anzahl von karzinombedingten Todesfällen in der intermittierenden Gruppe (106 versus 84) wurde ausgeglichen durch eine größere Anzahl von kardiovaskulären Todesfällen im kontinuierlichen Arm (52 versus 41). Nebenwirkungen waren ausgeprägter im kontinuierlichen Arm. Männer, welche eine intermittierende Therapie erhielten, berichteten über eine bessere Sexualfunktion. Die mediane Zeit ohne Therapie für die intermittierend behandelten Patienten betrug 52 Wochen (95 % CI: 39,4 - 65,7).

*Schlussfolgerung:* Die intermittierende Hormontherapie sollte in der täglichen Routine berücksichtigt werden, da sie

- nicht mit einem erniedrigten Überleben,
- nicht mit klinisch bedeutungsvollen Einschränkungen der Lebensqualität,
- verbesserter sexueller Aktivität und
- einem erheblichen ökonomischen Benefit für den individuellen Patienten und die Gemeinschaft

assoziiert ist.

**Kommentar:** Wir haben diese Publikation ausgesucht, da hier eine prospektiv randomisierte Studie von hoher Qualität dargestellt wird. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom wurden intermittierend oder kontinuierlich mit einer Hormontherapie behandelt. Fazit der Studie war, dass das progressionsfreie Überleben durch eine kontinuierliche Hormontherapie verbessert werden kann, das Gesamtüberleben jedoch aufgrund der kardiovaskulären Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Hormontherapie nicht positiv beeinflusst wird.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Therapie gleich effektiv ist, dass aber aufgrund des verbesserten Nebenwirkungsspektrums und natürlich auch aufgrund ökonomischer Gesichtspunkte eine intermittierende Hormontherapie in der Routinetherapie berücksichtigt werden soll.

Diese Beobachtung spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wider; in der aktuellsten Version der europäischen Leitlinien wird die intermittierende Hormontherapie nun auch erstmals als eine nicht mehr experimentell anzusehende Therapie bewertet. In den deutschen Leitlinien wird darauf verwiesen, dass man dem Patienten zum jetzigen Zeitpunkt noch daraufhin weisen sollte, dass Langzeitüberlebensraten fehlen, dass diese Therapie aber nach entsprechender Aufklärung angewendet werden kann. Da viele Urologen schon seit vielen Jahren die intermittierende Hormontherapie in der täglichen Routine einsetzen, war es uns wichtig zu appportieren, dass sich die Datenlage zur Therapieeffektivität mehr und mehr verdichtet.

Natürlich bleiben wie immer einige Fragen offen; zu erwähnen ist hier beispielsweise, dass die Induktionstherapie anders als in weiteren Studien, die zu intermittierenden Hormontherapien bislang gelaufen, sind relativ kurz waren. Die Induktion fand nur über drei Monate statt und dann begann die Randomisierung. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die Patienten, deren PSA-Wert deutlich abfiel (hier wurde ein Wert von unter 2 ng/ml als cut off verwendet), auch einen Überlebensvorteil hatten. Dies kann ein praktikabler Endpunkt sein, mit dessen Hilfe man entscheiden kann, ob man eine kontinuierliche Hormontherapie weiter durchführen sollte oder ob man tatsächlich die Therapie absetzen kann.

Sicherlich auch noch erwähnenswert ist die Tatsache, dass es sich hierbei um lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Prostatakarzinome gehandelt hat. Solche Daten sind selbstverständlich nicht zwingend übertragbar auf Patienten mit einem frühen Prostatakarzinom, welche man auch hormontherapiert. Es wäre hier zu erwarten, dass die Nebenwirkungen der Hormontherapie bei solchen Patienten im Langzeitverlauf noch einen größeren Impetus haben als bei solch aggressiven Tumoren, die hier behandelt wurden. Also gerade, wenn Patienten bei einem Frühprostatakarzinom hormontherapiert werden möchten, stellt die intermittierende Hormontherapie eine gute Alternative dar.