

Literatur des Monats Februar 2010

Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von zwei Tamoxifen-Regimen zur Prävention einer bicalutamid-monotherapie-induzierten Gynäkomastie

Bedognetti et al, European Urology 57 (2010) 238-245

Hintergrund: Die Bicalutamid-Monotherapie ist eine wertvolle Option bei der Behandlung von Prostatakarzinompatienten, die die Nachteile des Androgenentzugs vermeiden wollen. Die Therapie induziert aber bei den meisten Patienten eine Gynäkomastie und Brustschmerzen (Mastalgie). Tamoxifen ist ein sicheres und effektives Medikament, diese Nebenwirkungen an der Brust zu verhindern, die durch die Bicalutamid-Monotherapie verursacht werden, ohne dass die Antitumoraktivität beeinflusst wird. Mögliche Interferenzen zwischen diesen beiden Medikamenten werden jedoch diskutiert. Um den Einfluss von Tamoxifen zu reduzieren, wurden die möglichen Vorteile einer wöchentlichen Gabe untersucht.

Zielsetzung: Es sollte die Effektivität zweier unterschiedlicher Tamoxifen-Gabeschemata in Hinblick auf die Verhinderung von Gynäkomastie und Schmerzen untersucht werden. Die Toxizität, das Verhalten des PSA-Wertes sowie die Sexualfunktion wurden ebenfalls evaluiert.

Methodik: Von Dezember 2003 bis Februar 2006 wurden 28 Patienten mit lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom oder biochemischem Rezidiv untersucht. Die Kandidaten für eine Bicalutamid-Monotherapie wurden randomisiert in zwei Gruppen, die unterschiedliche Schemata der Tamoxifen-Therapie bekamen: Entweder täglich ($n = 43$) oder wöchentlich ($n = 39$). Das mittlere Follow-Up lag bei 24,2 Monaten. Täglich erhielten die Patienten 150 mg Bicalutamid plus täglich Tamoxifen 20 mg (Gruppe 1) oder (Gruppe 2) das gleiche Schema, aber ab der achten Woche 20 mg Tamoxifen nur noch einmal wöchentlich. Drei Patienten der Gruppe 2 und ein Patient der Gruppe 1 unterbrachen die Therapie wegen Nebenwirkungen. Zur Bestimmung der Gynäkomastie wurde die Ultraschalluntersuchung eingesetzt, zur Quantifizierung der Mastalgie und der Sexualfunktion wurden Fragebögen verwendet.

Ergebnisse: Eine Gynäkomastie entwickelte sich bei 31,7 % der Patienten der Gruppe 1 (tägliche Gabe) und bei 74,4 % der Patienten der Gruppe 2 (wöchentliche Gabe ab der achten Woche) ($p = 0,0001$). Die Mastalgie war ausgeprägter bei den Patienten, die ab der achten Woche einmal wöchentlich Tamoxifen bekamen ($p = 0,001$). Mastalgie trat bei 12,2 % und bei 46,1 % der Patienten in Gruppe 1 und 2 auf ($p = 0,001$). Es gab keine Unterschiede in den beiden Behandlungsarmen in Hinblick auf die Sexualfunktion und in Hinblick auf Nebenwirkungen. Ebenfalls keine Unterschiede gab es in Hinblick auf das PSA-Verhalten und die Tumprogression.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, dass die Gabe von 20 mg Tamoxifen pro Woche der Gabe von 20 mg Tamoxifen pro Tag in Hinblick auf die Inzidenz und den Schweregrad der bicalutamid-induzierten Gynäkomastie und Mastalgie unterlegen ist. Sicherheit und Effektivität der täglichen Gabe von 20 mg Tamoxifen zur Prophylaxe der bicalutamid-induzierten Gynäkomastie und Mastalgie wurden bestätigt.

Kommentar: Dies ist eine methodisch saubere, randomisierte Studie, die sehr sorgfältig überprüft, ob nach einer Induktionsphase von acht Wochen die weitere Tamoxifen-Gabe von 20 mg pro Tag die gleiche Effektivität hat wie die wöchentliche Gabe von 20 mg Tamoxifen zur Verhinderung der Gynäkomastie und Mastalgie. Sie zeigt eindeutig, dass sowohl die Rate der Gynäkomastie als auch die Rate der Brustschmerzen bei der täglichen Tamoxifen-Gabe signifikant besser reduziert wird als bei der wöchentlichen Gabe (31,7 % Gynäkomastie bei täglicher Gabe, 74,4 % bei wöchentlicher Gabe; Mastalgie 12,2 % bei täglicher Gabe und 46,1 % bei wöchentlicher Gabe).

Die Gabe von 20 mg des Antiöstrogens Tamoxifen pro Tag zur Verhinderung dieser Bicalutamid-Nebenwirkung ist nicht neu, ihre Effektivität wird aber durch diese Studie noch einmal methodisch sauber untermauert. Der Versuch, die Dosis auf eine wöchentliche Gabe zu strecken, ergibt aber diesbezüglich ein negatives Ergebnis, so dass man weiterhin die tägliche Gabe empfehlen muss.

Nach unserer Kenntnis ist dies die erste randomisierte Studie, die sich mit dieser Problematik beschäftigt. Sie entspricht früheren Studien, z.B. von Fradé, die zeigen konnte, dass steigende Tamoxifen-Gabe von 1 mg, respektive 2,5 mg, respektive 5 mg, respektive 10 mg bis schließlich 20 mg pro Tag eine jeweils höhere Effektivität in der Prävention dieser Bicalutamid-Nebenwirkung zeigt. Damit ist die tägliche Gabe von 20 mg Tamoxifen eine solide Alternative zu den bekannten anderen Prophylaxe-Maßnahmen, insbesondere der Kurzzeitbestrahlung mit 10 – 12 Gy als Einzeldosis. Letztere ist bekanntermaßen bei 50 bis 65 % der Patienten ebenfalls effektiv, diese Bicalutamid-Nebenwirkung zu verhindern. Diese tritt bekanntermaßen sehr häufig auf. Man muss davon ausgehen, dass 3/4 aller Patienten auf Bicalutamid Brustschmerzen empfinden und 2/3 eine Gynäkomastie entwickeln. Es ist fraglich, ob eine Tamoxifen-Therapie dann noch wirksam ist, wenn man erst abwartet, wer diese Nebenwirkung entwickelt hat, da man davon ausgehen muss, dass in dem Moment, in dem Gewebeveränderungen wie Hyalinisation und Fibrose schon vorhanden sind, eine Tamoxifen-Therapie sicher weniger wirksam sein kann. Das gleiche gilt aber auch für eine Bestrahlungsprophylaxe.

Erwähnenswert erscheint noch, dass vergleichende Untersuchungen zur Prophylaxe der bicalutamide-induzierten Gynäkomastie und Mastalgie einen klaren Vorteil für die Tamoxifen-Gabe gegenüber der Bestrahlung gezeigt haben (di Lorenzo et al. J.Urol. 200). In dieser prospektiven Studie entwickelten 8% der Männer unter Tamoxifen eine Gynäkomastie und 34% nach Radiatio.

Zuletzt muss jedoch noch erwähnt werden, dass Tamoxifen nicht zur Prophylaxe der Gynäkomastie zugelassen ist. Wenn wir Patienten dieses Medikament verschreiben wollen, muss dies somit „off-label“ geschehen. Die Kosten sind allerdings gering, sie betragen bei täglicher Gabe von 20 mg circa 7 Euro im Monat.