

## Literatur des Monats Oktober 2012

### **Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level after Radiotherapy**

Crook, J. et al., The New England Journal of Medicine 367:10 September 6, 2012

**Hintergrund:** Die intermittierende Androgendeprivation zur Behandlung des PSA-Anstiegs nach Strahlentherapie kann möglicherweise die Lebensqualität verbessern und die Hormonresistenz hinauszögern. In dieser Studie wurde das Gesamtüberleben mit der intermittierenden vs. kontinuierlichen Androgendeprivation in einer Nichtunterlegenheitsstudie überprüft.

**Methoden:** Es wurden Patienten mit einem PSA  $>3$  mg/dl und mehr als ein Jahr nach Strahlentherapie oder Salvage-Bestrahlung bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom eingeschlossen. Die intermittierende Therapie wurde in einem achtmonatigen Zyklus mit therapiefreien Perioden, die entsprechend dem PSA-Wert angepasst wurden, durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Der sekundäre Endpunkt beinhaltete die Lebensqualität, die Dokumentation der Zeit bis zur Kastrationsresistenz und die Dauer der therapiefreien Intervalle.

**Ergebnisse:** Von 1.386 eingeschlossenen Patienten wurden 690 zufällig in den intermittierenden und 696 in den kontinuierlichen Behandlungsarm randomisiert. Das mediane Follow-Up betrug 6,9 Jahre. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich therapieassoziierter Komplikationen. In der intermittierenden Therapiegruppe zeigte sich eine komplette Testosteron-Erhholung bei 35 Prozent der Patienten, eine Testosteron-Erhholung bis auf den Studieneinschlusschwellenwert zeigte sich in 79 Prozent der Patienten. Die intermittierende Therapie zeigte potentielle Vorteile bezüglich der physikalischen und der physischen Funktion – Fatigue, urogenitale Probleme, Hitzewallungen, Libido und erektile Funktion. Es zeigten sich 268 Todesfälle in der intermittierenden Gruppe und 265 Todesfälle in der kontinuierlichen Therapiegruppe. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,8 Jahre in der intermittierenden vs. 9,1 Jahre in der kontinuierlichen Therapiegruppe (Hazard Ratio 1,02; 95% CI 0,86-1,21). Die geschätzte 7-Jahres kumulative Rate der krankheitsassoziierten Mortalität war 18 Prozent und in den beiden Behandlungsgruppen ( $P = 0,24$ ) 15 Prozent.

**Schlussfolgerung:** Die intermittierende Androgendeprivation zeigte keine Unterlegenheit im Vergleich zur kontinuierlichen Therapie bezüglich des Gesamtüberlebens. Einige Lebensqualitätsfaktoren zeigten Vorteile in der intermittierenden Therapiegruppe (Funded by the Canadian Cancer Society Research Institute und andere; ClinicalTrials.gov Nummer: NCT00003653).

**Kommentar:** Angesichts einer soliden Datenlage aus prospektiv randomisierten Phase-III-Studien der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (Tunn U. W. et al. 2000), der Südosteuropäischen Gesellschaft für Urologie (Calais da Silva et al. 2009) sowie einer kürzlich publizierten Arbeit aus Finnland (Finn Group Study, Salonen et al. 2012) kann die intermittierende Hormontherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom als sichere Alternative zum kontinuierlichen Hormonentzug angesehen werden. Mit dieser aktuellen Studie aus dem New England Journal of Medicine konnte nun erstmalig die Nicht-

unterlegenheit der intermittierenden Hormontherapie auch beim PSA-Rezidiv nach primärer (89 Prozent) oder Salvage-Bestrahlung nach Prostatektomie (11 Prozent) belegt werden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem PSA-Rezidiv mindestens ein Jahr nach Bestrahlung und einem PSA-Wert  $>3\text{ng/ml}$ . Nach einer Induktionsphase von acht Monaten wurden 690 Patienten in den intermittierenden Behandlungsarm randomisiert – Voraussetzung war ein PSA-Abfall  $<4\text{ng/ml}$ . Nach einem mittleren Follow-up von 6,9 Jahren zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben und auch nicht im krebsspezifischen Überleben. Vorteile zeigten sich in der intermittierenden Gruppe bezüglich der Lebensqualität in punkto Hitzewallungen, sexuelle Aktivität, urologische Symptome und Fatigue.

Auch wenn diese Vorteile klar für den Einsatz der intermittierenden Hormontherapie sprechen, so wird aus weiteren Daten der aktuellen Publikation deutlich, dass die genannten QoL-Vorteile nicht für die gesamte Behandlungsdauer geltend gemacht werden können. Während noch 95 Prozent der Patienten an der ersten Therapiepause teilnahmen, so reduzierte sich die Anzahl in der zweiten und dritten Behandlungspause auf 58 bzw. 32 Prozent.

Interessant sind auch die Angaben zur Behandlungsdauer. Während die Patienten der kontinuierlichen Behandlungsgruppe im Mittel seit Randomisierung 43,9 Monate eine GnRH-Therapie bekamen, standen die intermittierend behandelten Patienten lediglich 15,9 Monate unter Therapie, die kumulative nicht-Therapie-Phase wurde auf 37,6 Monate beziffert. Diese deutlich verkürzte Exposition wirkt sich möglicherweise günstig auf die Bildung von Osteoporose und die metabolische Situation aus. Auch aus wirtschaftlicher Sicht stellt die intermittierende GnRH-Gabe die kostengünstigere Therapieoption dar.

Trotz der angedeuteten Vorteile bezüglich der Lebensqualität im intermittierenden Behandlungsarm, muss die Hormontherapie beim lediglich biochemisch progredienten Prostatakarzinom ohne Metastasennachweis generell kritisch betrachtet werden. Bei Patienten (median 74 Jahre) beider Behandlungsgruppen lag die „other cause mortality“ im Follow-up von 6,9 Monaten bei 30 Prozent. Eine signifikante Zahl, die möglicherweise auch den metabolischen Veränderungen unter Hormontherapie geschuldet ist. Zudem ist der Nutzen einer frühen Hormontherapie gegenüber dem verspäteten Start nicht eindeutig belegt. Entsprechend wird in der aktuellen Fassung der S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms festgestellt, dass die Hormontherapie des biochemischen Rezidivs keine Standardtherapie darstellt. Sie sollte bei Nachweis einer Verdopplungszeit kleiner drei Monate beim symptomatischen Lokalprogress oder bei gesicherten Fernmetastasen erwogen werden.

Zusammenfassend zeigt die intermittierende Hormontherapie mit einem GnRH-Analogon beim PSA-Rezidiv nach Radiatio keine Unterlegenheit gegenüber der kontinuierlichen Gabe bezüglich des gesamt- und krebsspezifischem Überlebens – mit Vorteilen bei einigen Aspekten der Lebensqualität. Da lediglich 11 Prozent der Studienpopulation vorab mit einer radikalen Prostatektomie behandelt wurden, bleibt fraglich, ob die Ergebnisse auch auf eine reine Prostatektomie-Population mit biochemischem Rezidiv übertragen werden können. Generell sollte die Hormontherapie beim biochemischen Rezidiv unter Abwägung von Nutzen und Risiken kritisch betrachtet werden.