

Literatur des Monats November 2016

Timing der Hormontherapie nach kurativer Lokaltherapie und steigendem PSA-Wert

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thomas Steuber

Timing der Hormonentzugstherapie bei Patienten mit einem Prostatakarzinom und steigendem PSA-Wert: Ergebnisse einer randomisierten, multicenter, nicht verblindeten Phase-III-Studie

Autoren: Duchesne GM et al.

[Lancet Oncology, Juni 2016](#)

Zusammenfassung/Hintergrund

Männer mit Prostatakarzinom und einem PSA-Anstieg nach kurativer Lokaltherapie (PSA-Rezidiv) oder Männer mit Prostatakarzinom, die nicht geeignet sind für eine Lokaltherapie, wird eine Androgendeprivationstherapie angeboten. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Androgendeprivationstherapie ist jedoch unklar. Ziel der aktuellen Studie war es daher, ob eine sofort begonnene Hormonentzugstherapie eine überlebensverlängernde Wirkung gegenüber einer verzögerten Therapie hat.

Methoden

In dieser randomisierten, multicenter, nicht verblindeten Phase-III-Studie wurden Männer aus 29 urologischen Zentren in Neuseeland, Australien und Kanada rekrutiert. Männer mit Prostatakarzinom wurden eingeschlossen, wenn sie ein PSA-Rezidiv nach vorheriger Lokaltherapie (Radiotherapie oder Operation mit oder ohne postoperativer Strahlentherapie) hatten oder wenn sie als nicht geeignet für eine Lokaltherapie eingestuft wurden (aufgrund des Lebensalters, der Komorbiditäten oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung).

Männer wurden zufällig 1:1 randomisiert in sofortigen Beginn der Androgendeprivationstherapie (immediate therapy arm) oder in verzögerter Androgendeprivationstherapie (delayed therapy arm), wobei mindestens eine zweijährige Verzögerung eingehalten werden sollte. Die Randomisierung der Patienten mit einem PSA-Rezidiv wurde stratifiziert nach Art der vorherigen Therapie, rezidivfreiem Intervall und PSA-Verdopplungszeit. Die Randomisierung für Patienten mit nicht kurativer Erkrankung wurde stratifiziert nach Metastasenstatus. In beiden Gruppen wurde die Randomisierung stratifiziert nach Therapieart (kontinuierlich oder intermittierend) und Therapiezentrum. Die behandelnden

Ärzte konnten jegliche Form von Hormontherapie verschreiben. Die Randomisierung war nicht verblindet.

Der primäre Endpunkt war das „overall survival“ in der intention-to-treat-Population. Die Studie hat seine Rekrutierung im Jahre 2012 beendet nach Begutachtung des unabhängigen data monitoring committee. Daten wurden für weitere 18 Monate, bis 26.02.2015, eingeholt.

Ergebnisse

Zwischen dem 03.12.2004 und dem 13.07.2012 wurden 293 Männer rekrutiert (261 Männer mit PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie und 32 Männer mit nicht heilbarer Erkrankung). Dabei wurden 142 Männer in den immediate therapy arm und 151 in den delayed therapy arm randomisiert.

Das mediane follow-up lag bei fünf Jahren (IQR 3,3 bis 6,2) nach Zeitpunkt der Randomisierung. 16 (11%) Männer starben in der immediate therapy Gruppe vs. 30 (20%) verstorbene Männer in der delayed therapy Gruppe. Das 5-Jahre-overall survival war 86,4% (95% CI 78,5 bis 91,5 in der delayed therapy Gruppe vs. 91,2% (84,2 bis 95,2) im immediate therapy arm (log-rank $p=0,047$).

Nach der Cox-Regressionsanalyse war die unadjustierte Hazard Ratio für das overall survival für immediate vs. delayed arm 0,55 (95% CI 0,30 bis 1,00; $p=0,050$). 23 Patienten hatten eine Grad-3-Therapie assoziierte Nebenwirkung. 105 (36%) Männer hatten Komplikationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Keine dieser Events war mit der Art der Hormontherapie assoziiert, somit zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Therapie-Timing der Gruppen.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren kardiovaskuläre Veränderungen, welche in 9 (6%) der Patienten im delayed therapy arm und 13 (9%) in der immediate therapy arm gesehen wurde.

Interpretation

Der sofortige Beginn einer Androgendeprivationstherapie verbesserte signifikant das overall survival von Männern im Vergleich zum verzögerten Beginn einer Androgendeprivationstherapie bei einem PSA-Rezidiv oder nicht kurablem Tumor. Die Ergebnisse liefern Grundlagen für den sofortigen Beginn einer Hormontherapie bei PSA-Rezidiv-Patienten oder solchen mit nicht kurativ behandeltem Prostatakarzinom. Der Überlebensvorteil muss gegenüber der Komorbidität der Hormonenzugstherapie abgewogen werden.

Kommentar

Das biochemische Rezidiv nach radikaler Prostatektomie oder primärer Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms betrifft bis zu 30% aller behandelten Patienten. Als kurative Therapieoptionen gelten die Bestrahlung der Prostatale nach Operation bei PSA-Werten $< 0,5 \mu\text{g/l}$ oder aber die Salvage-Prostatektomie nach Strahlentherapie bei histologisch gesichertem Lokalrezidiv.

Schlagen diese kurativen Sekundärtherapien fehl, können bei weiterem PSA-Anstieg zunächst eine watchful-waiting Strategie, eine sofortige Androgendeprivationstherapie oder im Sinne eines individuellen Therapiekonzeptes eine Metastasen- (Lymphknoten-) gerichtete Therapie nach positivem PET/CT erwogen werden.

Die Androgendeprivationstherapie des biochemisch progredienten, nicht metastasiertem Prostatakarzinoms nach Lokaltherapie stellt nach aktueller S3-Leitlinie keine Standardtherapie dar. Konkret sollt hier erst bei symptomatischem Lokalrezidiv, bei Fernmetastasierung oder beschleunigter PSA-Verdopplungszeit (< 3 Monate) mit einer Androgendeprivationstherapie begonnen werden.

Die aktuelle Studie liefert nun erstmalig Evidenz, dass möglicherweise der frühe Beginn einer Androgendeprivationstherapie mit einem verbesserten Langzeitüberleben behaftet sein könnte. Demnach wurden im prospektiv randomisierten Phase-III-Design Männer mit einem PSA-Rezidiv oder primärer nicht kurabler Situation, entweder sofort mit einer Androgendeprivationstherapie behandelt oder frühestens nach zwei Jahren, wenn es die klinische Situation zugelassen hat.

Interessanterweise zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten der sofortigen Hormontherapie mit einem 5-Jahres-Überleben von 91,2 % vs. 86,4% bei verzögertem Therapiebeginn ($p=0,047$). Die Überlebenskurven zeigten erst nach 5 Jahren eine Separierung, so dass der Effekt eines verbesserten Überlebens erst mit längerem Follow-up zu Tage tritt.

Kritische Betrachtung

Zunächst wird im Methoden-Bereich beschrieben, dass die Studie ihr eigentliches Rekrutierungsziel nicht erreicht hat, von initial 1009 identifizierten Patienten wurden letztendlich nur 293 Männer randomisiert. Somit bleibt zumindest eine theoretische statistische Schwäche im Sinne einer „unterpowereten“ Studie.

Des Weiteren wies die Studienpopulation eine erhebliche Heterogenität auf, d.h. Patienten mit Lokaltherapie, aber unterschiedlichen Lokaltherapieformen (radikale Prostatektomie +/- Bestrahlung oder alleinige Strahlentherapie) sowie nicht lokal vorbehandelte Patienten, Patienten unterschiedlichen Alters und Komorbiditäten wurden eingeschlossen. Die große Heterogenität der Kohorte entspricht nicht der eigentlichen Charakteristik einer stringenten randomisierten Studie, was die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse einschränkt.

Ferner haben die Autoren geschlussfolgert, dass der frühe Einsatz einer Androgendeprivationstherapie mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert war. Nach Adjustierung nach anderen Risikofaktoren war jedoch die Hazard Ratio (Risikoreduktion) nicht mehr statistisch signifikant (HR 0,54, 95%CI 0,27 bis 1,26, $p=0,074$). Des Weiteren zeigt sich in der Subgruppe der PSA-Rezidiv-Population, also jene Patienten nach Operation oder Strahlentherapie, ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen sofortiger oder verzögerter Therapiegruppe ($p=0,10$ unadjustiert und $p=0,19$ adjustiert nach anderen Risikofaktoren).

Darüber hinaus zeigte sich der Überlebensvorteil erst nach 5 Jahren bei Patienten, die nicht geeignet waren für eine Lokaltherapie und aufgrund von Komorbidität und Lebensalter eine geringere Lebenserwartung hatten.

Fazit

Fasst man diese Kritikpunkte der Studie zusammen, lässt diese Studie unserer Einschätzung nach derzeit nicht die Schlussfolgerung zu, dass asymptomatische Männer mit einem PSA-Rezidiv nach Operation oder Strahlentherapie einer sofortigen Hormontherapie unterzogen werden sollten. Ferner müssen auch die zu erwartenden Nebenwirkungen der Langzeithormonentzugstherapie

berücksichtigt werden. Neben Hitzewallungen, Gewichtszunahme und Libidoverlust, leiden die Patienten auch unter Langzeitfolgen wie kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen, Konzentrationsstörungen und Demenz.

Zudem stehen in der aktuellen Studie Daten weiterer vergleichender Studien gegenüber, bei denen insgesamt kein Vorteil zu Gunsten einer frühen Hormonentzugstherapie, im Vergleich zum verzögerten Ansatz, gefunden werden konnten.

Somit bleibt der Beginn einer Androgendeprivationstherapie nach wie vor eine individuelle Therapieentscheidung. Sollte man sich aufgrund einer beschleunigten PSA-Dynamik auch im nicht metastasierten Stadium für eine Androgendeprivationstherapie entscheiden, wäre eine antiandrogene Therapie mit Bicalutamid 150 mg die nebenwirkungsärmere Therapievariante, da hierdurch nicht auf den Testosteronspiegel Einfluss genommen wird und vor allem Libido und kognitive Fähigkeiten weniger beeinflusst werden.

- [mehr zur medikamentösen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Steuber](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)