



URO-NEWS

AKTUELLE PRAXISINFORMATIONEN

Sonderdruck aus 3 • 2010

Androgenunabhängiges Prostatakarzinom

Die Rolle der Chemotherapie in der aktuellen S3-Leitlinie

AXEL HEIDENREICH



Springer Medizin

© Urban & Vogel GmbH, München 2010

Ein Service von

sanofi aventis

Das Wichtigste ist die Gesundheit





Androgenunabhängiges Prostatakarzinom

Die Rolle der Chemotherapie in der aktuellen S3-Leitlinie

AXEL HEIDENREICH

Während zytotoxische Therapien beim Prostatakarzinom lange als unnütz galten, herrscht heute Einigkeit darüber, dass sie in das therapeutische Management integriert werden können, wenn Antiandrogene, sekundäre und tertiäre Hormontherapie keinen Erfolg gebracht haben. Im Folgenden sollen die Empfehlungen zur Chemotherapie in der aktuell publizierten S3-Leitlinie dargestellt und erläutert werden.

Zytotoxische Therapien galten beim Prostatakarzinom lange Zeit als wenig wirksam, und die Ergebnisse zahlloser älterer Therapiestudien waren mit objektiven Ansprechraten von in der Regel unter 10% enttäuschend [1]. Lediglich die Kombination Mitoxantron/Prednison war als palliative Therapie schmerzhafter Knochenmetastasen etabliert und zugelassen, hatte jedoch keinen Einfluss auf das Überleben [2, 3]. Die beiden prospektiv randomisierten klinischen Phase-III-Studien Tax327 [4] und SWOG 9916 [5] wiesen im Vergleich von Docetaxel/Prednison mit Mitoxantron/Prednison erstmals einen signifikanten Überlebensbenefit für den Docetaxelarm nach. Die aktualisierten 3-Jahres-Ergebnisse der TAX327-Studie haben die initialen Resultate validiert und Subgruppen mit unterschiedlicher Prognose identifiziert, die ein mittleres Überleben zwischen 11 und 33 Monaten aufweisen [6, 7].

Konsens herrscht darüber, dass die Chemotherapie in das therapeutische Management integriert werden kann, nachdem die antiandrogene Behandlung sowie die Optionen der sekundären und tertiären Hormontherapie frustrierend verlaufen sind. Diskussionsbedarf besteht jedoch weiterhin bezüglich der Frage, ob die docetaxelbasierte Therapie bereits sehr frühzeitig, z. B. beim asymptomatischen metastasenfreen Progress oder beim asymptomatischen Progress mit

bildgebend dokumentierten Metastasen, eingesetzt werden soll. In der Behandlung des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms (CRPC) wird Docetaxel als Monotherapie in dreiwöchentlichen oder wöchentlichen Intervallen appliziert. Basierend auf den aktualisierten Daten der Zulassungsstudien können beide Schemata mit nahezu identischer Effektivität bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil gegeben werden.

Trotz der hohen Ansprechraten und des gesicherten Überlebensvorteils besteht derzeit noch Unsicherheit darüber, wann die Systemtherapie und bei wem, wie lange und mit welchen Methoden der Erfolgskontrolle appliziert wird. Die in der aktuell publizierten interdisziplinären S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Evidenz ausgesprochenen Empfehlungen sollen nachfolgend dargestellt und erläutert werden. Insbesondere sollen auch Unterschiede zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology, EAU) herausgearbeitet werden [8].

Androgenunabhängiges Prostatakarzinom: Definition

In beiden Leitlinien wird deutlich, dass die Testosteronkonzentration bei PSA-Progression unter laufender Androgen-deprivation kontrolliert werden muss, um das Stadium der Androgenunab-

hängigkeit zu dokumentieren. Die Konzentration sollte auf jeden Fall unter 50 ng/ml liegen. Werden Werte oberhalb dieser Konzentration dokumentiert, kann eine Optimierung der Androgenentzugstherapie in Abhängigkeit von dem bisher durchgeführten Therapieprotokoll angestrebt werden (Grafik).

Androgendeprivation unter Chemotherapie

Beide Leitlinien empfehlen die Fortsetzung der Androgendeprivation auch im Stadium der Kastrationsresistenz, da nur unzureichend oder aber mit widersprüchlichen Resultaten untersucht wurde, wie sich die Beendigung des Testosteronentzugs auswirkt. Antiandrogene sollten hingegen nach Empfehlung der EAU-Leitlinie abgesetzt werden, wenn sie Bestandteil einer langfristigen kompletten Androgenblockade waren, um das antiandrogene Entzugssyndrom bei ca. 30% der Männer induzieren zu können. Die Aussage in der S3-Leitlinie, dass die EAU ein Absetzen der Androgendeprivationstherapie (ADT) im Falle eines Rezidivs befürwortet, ist definitiv falsch.

Zielsetzung und Indikation der Chemotherapie

Aufklärung des Patienten

S3- und EAU-Leitlinie fordern vor Behandlungsbeginn eine aktive Aufklärung des Patienten über die Durchführung, die Nebenwirkungen und die Effektivität der



Chemotherapie. Beide Leitlinien gehen konform in der Aussage, dass die Chemotherapie eine Behandlungsmaßnahme ohne kurative Intention ist und dass die Indikation zum Therapiebeginn somit streng und kritisch unter Berücksichtigung der Erwartungen und der Komorbiditäten des Patienten gestellt werden muss. Es besteht darüber hinaus Konsens dahingehend, dass die Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität primäres Ziel der zytotoxischen Therapie sein muss.

Interdisziplinäre Beratung

Beide Leitlinien fordern, dass der Indikationsstellung zur Chemotherapie eine interdisziplinäre Beratung vorausgehen sollte. Dabei ist nicht entscheidend, ob die Beratung über den individuellen Fall durch Urologie und Hämatologie/Onkologie oder ein ausgewiesenes, zertifiziertes uro-onkologisches Zentrum im Rahmen der Fallkonferenzen stattfindet. Wichtig und wesentlich ist die Beratung durch Therapeuten, die in der Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms erfahren sind.

Effektivität der Therapie

Die beiden Leitlinien differieren aber entscheidend in der Einschätzung der Effektivität: Die S3-Leitlinie sieht keinen bzw. nur einen minimalen Überlebensbenefit in der Chemotherapie und definiert die wesentliche Indikation in der Symptomlinderung, also rein palliativ. Die S3-Leitlinie beschreibt in ihrer Einschätzung keinen Vorteil des frühen Beginns der Chemotherapie gegenüber einem verzögerten Beginn in Bezug auf das Überleben.

Die EAU-Leitlinie hingegen definiert die Indikation zur Chemotherapie bei rascher PSA-Progression folgendermaßen:

1. frühzeitiger Beginn bei asymptomatischer, aber minimaler Metastasierung;
2. frühzeitiger Beginn bei asymptomatischer und ausgedehnter Metastasierung;
3. symptomatische minimale oder ausgedehnte Metastasierung.

Hintergrund der unterschiedlichen Empfehlungen ist die Tatsache, dass in die

Vergleich der leitlinienbasierten Empfehlungen zur Chemotherapie beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (CRPC)

Tabelle

Parameter	S3-Leitlinie	EAU-Leitlinie
Vor Einleitung der Therapie		
Testosteron < 50 ng/ml	Ja	Ja
Aufklärung des Patienten über Erfolg, Nebenwirkungen und Durchführung	Ja	Ja
Androgendeprivation mit LHRH-Analoga	Beibehalten	Beibehalten
Komplette Androgenblockade	Beibehalten	Antiandrogene absetzen
Interdisziplinäre Beratung vor Chemotherapie	Ja	Ja
Chemotherapie		
Zielsetzung		
Lebensverlängerung	Nein	Ja
Palliation	Ja	Ja
Medikation der Wahl		
	Docetaxel, 75 mg/m ² , 3-Wochen-Intervall	Docetaxel, 75 mg/m ² , 3-Wochen-Intervall
Indikation		
Symptomatische Metastasierung	Ja	Ja
Asymptomatische Metastasierung	Nicht generell	Ja
PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate, Metastasen	Ja	Ja
PSA-Progress ohne Metastasen	Nein	Nein

S3-Leitlinien noch nicht die aktualisierten Daten der TAX327-Studie eingeflossen sind [6, 7]. Diese konnten nämlich zeigen, dass das mittlere Überleben bei minimaler Metastasierung bzw. einem PSA < 116 ng/ml durchschnittlich drei bis vier Monate länger ist als bei ausgedehnter, symptomatischer Metastasierung oder hohem PSA-Wert.

Beurteilung der Therapieeffektivität

In beiden Leitlinien kommt der PSA-Reduktion unter Therapie aufgrund fehlender anderer validierter Messparameter Bedeutung in der Beurteilung des Therapieerfolges zu. Ein Überlebensbenefit ist für Patienten mit einem PSA-Abfall $\geq 30\%$ über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen nach Abschluss der Chemotherapie zu verzeichnen [6, 7].

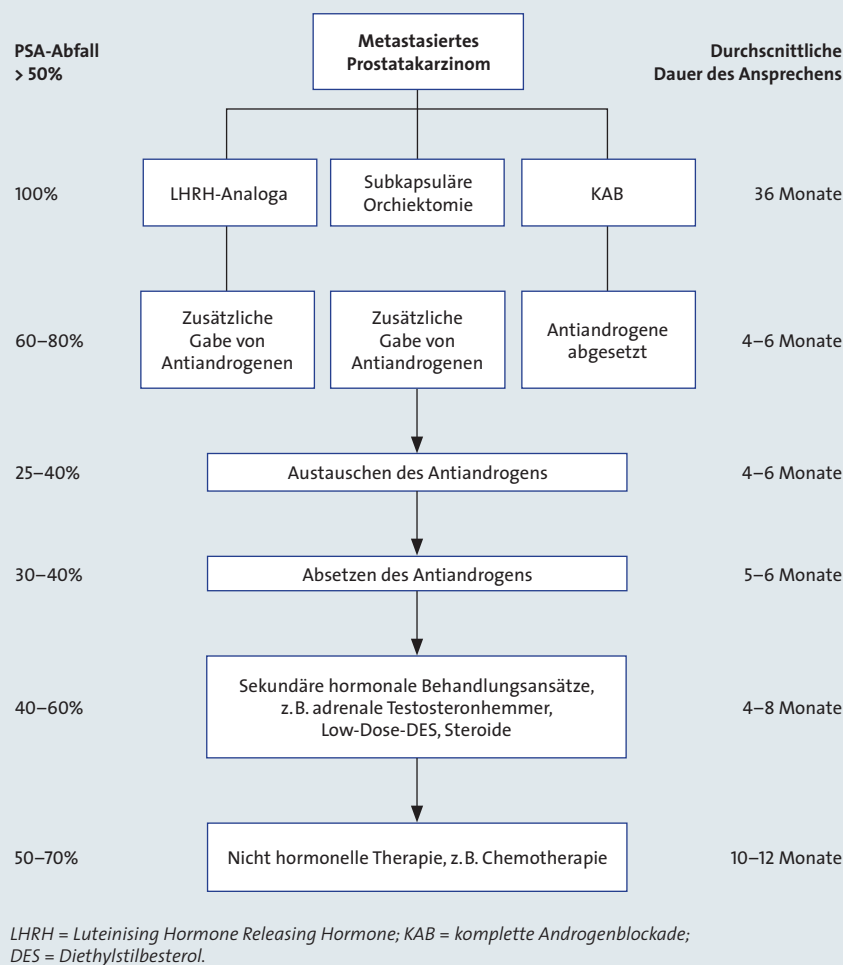
Eine PSA-Normalisierung wird bei ca. 12% der Patienten erreicht und ist mit einem mittleren Überleben von 33 Monaten vergesellschaftet.

Behandlungsregime

Beide Leitlinien sehen die Applikation von Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² alle drei Wochen in Kombination mit Prednison (zweimal 5 mg/die) als Therapie der Wahl des CRPC an. Nur das dreiwöchentliche Regime war in allen prospektiv randomisierten klinischen Studien der Kombination von Mitoxantron/Prednison in Bezug auf das Überleben überlegen [4, 5]. Die Behandlung sollte über sechs Zyklen geplant werden und kann je nach Ansprechen und Nebenwirkungsprofil auf zehn Zyklen ausgedehnt werden.

Flussdiagramm der therapeutischen Optionen bei PSA-Progress nach initialer Hormontherapie

Grafik



Bei der initialen Bewertung des therapeutischen Ansprechens ist das PSA-Flare-up-Phänomen als Zeichen einer verstärkten Apoptose des Prostatakarzinoms zu berücksichtigen. Es kann bei 15–20% der Patienten während der ersten drei Zyklen auftreten und manifestiert sich durch einen kontinuierlichen PSA-Anstieg mit nachfolgender PSA-Regression [9]. PSA-Verläufe während der ersten drei Zyklen sollten somit keinen Einfluss auf die Entscheidung über eine Fortsetzung der Therapie ausüben.

Das wöchentliche Applikationsregime ist ohne positiven Einfluss auf die Überlebenszeit und kann aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils zur effektiven Therapie symptomatischer Metastasen eingesetzt werden.

Während in der S3-Leitlinie die Kombination von Docetaxel und Estramustinphosphat als mögliche Alternative zur symptomatischen Therapie angesprochen wird, wird diese Kombination aufgrund der erhöhten kardiovaskulären und thromboembolischen Komplikationsrate bei gleicher Effektivität gegenüber der Monotherapie mit Docetaxel von der EAU-Leitlinie abgelehnt.

Supportivtherapie

Um die Rate skelettrelevanter Ereignisse zu senken, wird die Addition von Zoledronsäure in einer Dosierung von 4 mg alle drei bis vier Wochen über einen Zeitraum von 15 Monaten übereinstimmend von beiden Leitlinien empfohlen [10]. Unabdingbare Voraussetzung für den

Therapiebeginn ist ein gesunder, nicht sanierungsbedürftiger Zahnstatus sowie eine normale Nierenfunktion (gemessen an der Kreatininclearance), die vor und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden muss.

Symptomatische, nicht zytotoxische Therapie

Fällt die Entscheidung gegen die Einleitung einer Chemotherapie, müssen dem Patienten effektive symptomatische Therapieoptionen angeboten werden. Hier bieten sich je nach Lokalisation der symptomatischen Metastase und Schweregrad der Symptomatik eine palliative perkutane Radiatio, eine Radionuklidtherapie oder medikamentöse Maßnahmen (Kortikosteroide, Antiphlogistika, Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema) an.

Rezidivtherapie

Trotz der Ansprechrate von 50–70% nach Erstlinientherapie mit Docetaxel erleiden alle Patienten im Mittel nach sechs bis acht Monaten einen Progress und bedürfen sekundärer Therapiemaßnahmen, für die derzeit kein etablierter Standard zur Verfügung steht. In der EAU-Leitlinie wird bei gutem Ansprechen auf die Erstgabe von Docetaxel die repetitive Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen, nachdem eine Reihe von Phase-II-Studien ein erneutes Ansprechen in 56–72% der Fälle mit einem mittleren Überleben von 14–19 Monaten dokumentiert haben. Für Patienten, die auf die Gabe von Docetaxel nicht angesprochen haben, stehen symptomatische palliative Therapieoptionen oder die Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich
Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie
RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
E-Mail: aheidenreich@ukaachen.de

324300-017169