



Nicht-steroidale Antiandrogenmonotherapie

Vergleich zur Monotherapie mit luteinisierenden hormone-releasing Hormonagonisten oder chirurgischer Kastration beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Originalpublikation

Kunath F, Grobe HR, Rücker G et al (2014) Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009266. doi:10.1002/14651858.CD009266.pub2

Hintergrund

Nicht-steroidale Antiandrogene und Kastration sind die Haupttherapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Die Debatte bezüglich der Effektivität dieser beiden Behandlungsmöglichkeiten wird jedoch fortgeführt.

Ziel

Das Ziel der Arbeit ist es, die Wirkungen der nicht-steroidalen Antiandrogenmonotherapie mit denen der Monotherapie mit luteinisierenden hormone-releasing Hormon-Agonisten (LHRH-Agonisten) oder der chirurgischen Kastration zur Behandlung fortgeschrittener Stadien des Prostatakarzinoms miteinander zu vergleichen.

Suchmethoden

Wir haben das „Cochrane Prostatic Diseases and Urologic Cancers Group Specialized Register“ (PROSTATE), das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Web of Science mit Konferenzbeiträgen, drei klinische Studienregister, die Abstracts von drei wichtigen Konferenzen und die Referenzlisten bis zum 23. Dezember 2013 durchsucht. Zudem wurden ausgewählte Experten und Hersteller in diesem Bereich kontaktiert.

Auswahlkriterien

Wir haben randomisierte Studien eingeschlossen, welche die nicht-steroidale Antiandrogenmonotherapie mit der Monotherapie der medikamentösen oder chirurgischen Kastration für Männer mit fortgeschrittenem Stadien des Prostatakarzinoms miteinander vergleichen.

Datensammlung und Analyse

Ein Reviewautor hat alle Titel und Abstracts durchgesehen. Lediglich Zitate, die eindeutig nicht relevant waren, wurden in diesem Schritt ausgeschlossen. Danach haben zwei Reviewautoren voneinander unabhängig in einem weiteren Schritt die

Volltexte gelesen, relevante Studien identifiziert, die Studien hinsichtlich der Einschlusskriterien überprüft, die Studienqualität evaluiert und die Daten extrahiert. Wir haben die Autoren der Studie kontaktiert, um zusätzliche Information anzufordern. Benutzt haben wir den Review Manager 5 für die Datensynthese und das „fixed-effect model“ zur Evaluation der Heterogenität <50%. Das „random-effect model“ wurde für Studien mit substanzieller oder beträchtlicher Heterogenität verwendet.

Hauptergebnisse

In diese Übersichtsarbeit wurden 11 Studien mit 3060 zufällig in die Behandlungsgruppen eingeteilten Patienten eingeschlossen. Die Evidenzqualität ist durch ein Risiko für systematische Fehler („risk of bias“) beeinträchtigt. Die Verwendung von nicht-steroidalen Antiandrogenen verringerte das Gesamtüberleben [Hazard-Ratio (HR) 1,24, 95%-Konfidenzintervall (-KI) 1,05–1,48, 6 Studien, 2712 Teilnehmer] und erhöhte die klinische Progression [1 Jahr: Risikoverhältnis (RR) 1,25, 95%-KI 1,08–1,45, 5 Studien,

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

Hier steht eine Anzeige.



2067 Teilnehmer; 70 Wochen: RR 1,26, 95%-KI 1,08–1,45, 6 Studien, 2373 Teilnehmer; 2 Jahre: RR 1,14, 95%-KI 1,04–1,25, 3 Studien, 1336 Teilnehmer] sowie das Therapieversagen (1 Jahr: RR 1,19, 95%-KI 1,02–1,38, 4 Studien, 1539 Teilnehmer; 70 Wochen: RR 1,27, 95%-KI 1,05–1,52, 5 Studien, 1845 Teilnehmer; 2 Jahre: RR 1,14, 95%-KI 1,05–1,24, 2 Studien, 808 Teilnehmer) verglichen mit der medikamentösen oder chirurgischen Kastration. Die Qualität der Evidenz für das Gesamtüberleben, die klinische Progression und das Therapieversagen wurden nach GRADE¹ als moderat bewertet.

Die vordefinierte Subgruppenanalyse zeigte, dass der Einsatz von nicht-steroidalen Antiandrogenen, verglichen mit der Kastration, weniger günstig war bezogen auf das Gesamtüberleben, die klinische Progression (nach 1 Jahr, 70 Wochen, 2 Jahre) und das Therapieversagen (nach 1 Jahr, 70 Wochen, 2 Jahre) bei Männern mit metastasierter Erkrankung. Die Verwendung von nicht-steroidalen Antiandrogenen erhöhte außerdem das Risiko für den Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen (RR 1,82, 95%-KI 1,13–2,94, 8 Studien, 1559 Teilnehmer), einschließlich Brustschmerzen (RR 22,97, 95%-KI 14,79–35,67, 8 Studien, 2670 Teilnehmer), Gynäkomastie (RR 8,43, 95%-KI 3,19–22,28, 9 Studien, 2774 Teilnehmer) und Asthenie (RR 1,77, 95%-KI 1,36–2,31, 5 Studien, 2073 Teilnehmer). Das Ri-

siko von anderen Nebenwirkungen, wie Hitzewallungen (RR 0,23, 95%-KI 0,19–0,27, 9 Studien, 2774 Teilnehmer), Blutungen (RR 0,07, 95%-KI 0,01–0,54, 2 Studien, 546 Teilnehmer), Nykturie (RR 0,38, 95%-KI 0,20–0,69, 1 Studie, 480 Teilnehmer), Müdigkeit (RR 0,52, 95%-KI 0,31–0,88, 1 Studie, 51 Teilnehmer), Verlust des sexuellen Interesses (RR 0,50, 95%-KI 0,30–0,83, 1 Studie, 51 Teilnehmer) und häufiger Harndrang (RR 0,22, 95%-KI 0,11–0,47, 1 Studie, 480 Teilnehmer) waren vermindert, wenn nicht-steroidale Antiandrogene verwendet wurden. Die Qualität der Evidenz für Brustschmerzen, Gynäkomastie und Hitzewallungen wurde nach GRADE als moderat bewertet. Die Wirkung der nicht-steroidalen Antiandrogene bezogen auf das krebspezifische Überleben und die biochemische Progression verbleibt unklar.

Schlussfolgerung der Autoren

Die derzeit verfügbare Evidenz deutet darauf hin, dass der Einsatz der nicht-steroidalen Antiandrogenmonotherapie im Vergleich zur Monotherapie mit medikamentöser oder chirurgischer Kastration beim fortgeschrittenem Prostatakarzinom bezüglich Gesamtüberleben, klinischer Progression, Therapieversagen und Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen weniger effektiv ist. Die Evidenzqualität wurde nach GRADE als moderat bewertet. Weitere Forschung wird voraussichtlich einen wichtigen Einfluss auf die Ergebnisse für Patienten mit fortgeschrittenem nicht-metastasiertem Prostatakarzinom haben, die mit nicht-steroidaler antiandrogener Monotherapie behandelt werden. Wir glauben jedoch, dass weitere Forschung für nicht-steroidale Antiandrogenmonotherapie bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom nicht notwendig ist. Nur qualitativ hochwertige, randomisierte kontrollierte Studien mit Langzeitnachbeobachtung sollten durchgeführt werden. Wenn weitere Forschung zur Untersuchung der biochemischen Progression geplant ist, sollten Studien durchgeführt werden, welche eine standardisierte Nachbeobachtung haben und Messungen des Prostata-spezifische Antigens nutzen, die auf derzeitigen Leitlinien basieren.

Übersetzt von Stefanie Schmidt, PhD (Berlin) und Dr. Frank Kunath (Erlangen)

Kommentar

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hat die Wirkungen und Nebenwirkungen der Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen im Vergleich zur Kastration beim hormonsensitiven Prostatakarzinom untersucht und damit einen Beitrag zur Klärung der Frage nach der Effektivität von nicht-steroidalen Antiandrogenen als Monotherapie mit den Instrumenten der evidenzbasierten Medizin geleistet.

Die 11 eingeschlossenen randomisierten Studien haben insgesamt 3060 Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom untersucht. Dies beinhaltete Patienten mit lokal (T3–4, N0, M0) oder regional fortgeschrittener (T1–4, N1, M0) und metastasierter (T1–4, N0–1, M1) Erkrankung. Es wurden auch Patienten mit Tumorrezidiv nach lokaler Therapie berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen zu signifikant schlechteren Ergebnissen beim Gesamtüberleben, der klinischen Progression und dem Therapieversagen führte. Diese Effekte waren in der Patientensubgruppe mit metastasierter Erkrankung sogar noch schlechter.

Die nicht-steroidalen Antiandrogene werden oft bei sexuell aktiven Patienten angewendet, da die Testosteronwerte nicht verändert oder sogar erhöht werden. Hierdurch wird die Libido und Potenz der Patienten möglicherweise erhalten, und auch die Muskelmasse und Knochendichte nimmt im Vergleich zur Kastration weniger stark ab.

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit zeigen aber, dass nicht-steroidale Antiandrogene zu einer erhöhten Rate an Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen und zu mehr Brustschmerzen, Gynäkomastie und Asthenie führen. Im Gegensatz dazu waren das Risiko an Hitzewallungen, Verlust des sexuellen Interesses, Blutungen, Nykturie und Pollakisurie bei der Kastration erhöht. Es sollte allerdings auch bedacht werden, dass die chirurgische Kastration irreversibel ist und zu schwerwiegenden

¹ GRADE ist ein transparentes und systematisches Verfahren zur Bewertung der Evidenzqualität und wird sowohl bei der Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten als auch bei der Entwicklung von Leitlinienempfehlungen angewendet. Das Instrument wurde von der GRADE-Arbeitsgruppe, einem informellen Zusammenschluss von Klinikern und Methodikern, entwickelt und wird zurzeit von über 80 internationalen Organisationen verwendet (einschließlich der WHO, der Cochrane Collaboration und im deutschsprachigen Raum u. a. vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin, dem Robert-Koch-Institut und dem Ludwig Boltzmann-Institut). Die Qualität der gesamten Evidenz wird zu einem patientenrelevanten Endpunkt in 4 Evidenzleveln angegeben: hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig. Diese Qualitätsbewertung gibt an, wie sicher man den Effektschätzern vertrauen kann. Bewertungskriterien sind: „risk of bias, inconsistency (heterogeneity), indirectness, imprecision, und publication bias“.

psychologischen Nebenwirkungen führen kann.

Beurteilung der methodischen Qualität

Die Methodik der vorgestellten Arbeit orientiert sich an den strengen Vorgaben der Cochrane Collaboration. Die Autoren haben eine umfassende Literatursuche durchgeführt und kontaktierten Experten und Hersteller, um auch an nicht publizierte Daten zu gelangen. Es ist unwahrscheinlich, dass relevante Studien übersehen wurden. Diese Arbeit kann als methodisch qualitativ hochwertig angesehen werden und repräsentiert daher den aktuellen Wissenstand zu diesem Thema. Es bleibt jedoch zu bemerken, dass aufgrund der mangelnden Datenlage keine Aussagen zum tumorspezifischen Überleben oder der biochemischen Progression getroffen werden konnten. Insgesamt war die methodische Qualität der eingeschlossenen Primärstudien unter Zuhilfenahme der Evidenzbewertung nach GRADE lediglich moderat. Zudem haben die Studienautoren in insgesamt 7 von 11 Studien mögliche Interessenkonflikte angegeben, welche die Ergebnisse der Primärdaten beeinflusst haben könnten.

Nur 2 der eingeschlossenen Studien haben den PSA-Wert (prostataspezifisches Antigen) als Marker für die biochemische Progression gemessen. Der PSA-Wert hat heute aber einen relevanten Stellenwert in der Nachsorge von Prostatakarzinompatienten, um frühzeitig eine Erkrankungsprogression zu erkennen. Dies beeinträchtigt die Studienergebnisse der beiden untersuchten Endpunkte „klinische“ und „biochemische Progression“ und könnte zudem wichtig für die Überlebensendpunkte sein. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die untersuchte Studienpopulation den heutigen Patienten in der Praxis entspricht. Die 2 größten Studien haben Patienten mit nicht-metastasiertem und metastasiertem Prostatakarzinom eingeschlossen und für diese beiden Subgruppen separate Daten geliefert. Es wurde hier zwar nicht die biochemische Progression gemessen, allerdings wurden die PSA-Werte für die nicht-metastasierten Prostatakarzinompatienten angegeben. Diese lagen bei denen, die mit

nicht-steroidalen Antiandrogene behandelt wurden, zwischen 0,1 und 7691 ng/ml (Median 69,2 ng/ml, Mittel 173,2 ng/ml). Diese sehr hohen PSA-Werte in der Gruppe der als nicht-metastasiert angesehenen Patienten entsprechen wohl nicht mehr der heutigen Patienteneinteilung.

In den eingeschlossenen Studien wurde hauptsächlich Bicalutamid eingesetzt. Eine Studie untersuchte auch höhere Bicalutamid-Dosierungen bis 600 mg/Tag. Nur eine einzige Studie mit wenigen Teilnehmern hat Flutamid und keine Nilutamid untersucht. Dies spiegelt wohl auch den Gebrauch der Medikamente in der täglichen Praxis wieder. Die Behandlung mit LHRH-Agonisten, Östrogenen, steroidaler Antiandrogenmonotherapien oder maximaler Androgenblockade lag nicht im Fokus des Reviews. Auch wurde nicht der neue Androgenrezeptorsignalweginhibitor Enzalutamid, der momentan beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom eingesetzt wird, evaluiert. Forschungsfragen zu diesen Medikamenten bleiben folglich ungeklärt.

Fazit für die Praxis

Für den klinischen Alltag bedeuten die hier vorgestellten Ergebnisse, dass nicht-steroidale Antiandrogene im Vergleich zur medikamentösen oder chirurgischen Kastration offensichtlich weniger effektiv sind, um Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom zu behandeln. Ihr Stellenwert ist somit in Frage zu stellen (im Hinblick auf Gesamtüberleben, klinische Progression, Therapieversagen und Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen) und die Indikation zur ihrer Anwendung deutlich eingeschränkt. Nebenwirkungen treten bei beiden Therapieverfahren auf, über die die Patienten aufgeklärt werden sollten (s. [Infobox 1](#)).

Infobox 1 Weitere Leseempfehlungen*

- Shakiba B, Heidari K, Jamali A, Afshar K (2014) Aspiration and sclerotherapy versus hydrocolectomy for treating hydrocoeles. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009735. doi: 10.1002/14651858.CD009735.pub2. PubMed PMID: 25391386. (Review)
 - Schwerpunkt: Surgery - Urology
 - Relevanz für die Praxis: 6/7
 - Ist das neu?: 4/7
- Abel EJ, Linder BJ, Bauman TM et al. (2014) Perioperative blood transfusion and radical cystectomy: does timing of transfusion affect bladder cancer mortality? *Eur Urol* 66(6):1139–1147. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.051. Epub 2014 Sep 4. PubMed PMID: 25194909.
 - Schwerpunkt: Surgery - Urology
 - Relevanz für die Praxis: 5/7
 - Ist das neu?: 4/7
- Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K (2014) Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA* 312(16):1677–1684. doi: 10.1001/jama.2014.12842. PubMed PMID: 25335150. (Review)
 - Schwerpunkt: General Practice(GP)/ Family Practice(FP)
 - Relevanz für die Praxis: 6/7
 - Ist das neu?: 5/7

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

Korrespondenzadresse

Dr. F. Kunath
Urologische Klinik,
Universitätsklinikum Erlangen,
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Frank.Kunath@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Kunath und S. Schmidt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.