



Androgendeprivation bei definitiver Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms: Was ist die optimale Therapiedauer?

Henning Plage^{1,3} · Fabian Stangl^{2,3}

¹ Klinik für Urologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Würzburg, Julius Maximilians Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

³ UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation

Zaorsky NG, Sun Y, Nabid A, Zapatero A, Bolla M, Joseph D, Maingon P, Guerrero A, Gonzalez AA, San-Segundo CG, Cabeza Rodríguez MÁ, Sole JM, Olivé AP, Steigler A, Souhami L, Carrier N, Armstrong JG, Gillham C, Pisansky TM, Schipper M, Sandler HM, Efstathiou JA, Lawton C, de Reijke TM, Attard G, Roy S, Morgan SC, Malone S, Hall WA, Nguyen PL, Shoag JE, Vince RA Jr, Calaway A, Garcia JA, Barata PC, Mendiratta P, Brown JR, Valle L, Rettig M, Dess RT, Jackson WC, Martin T, Jia AY, Steinberg M, Romero T, Kishan AU, Spratt DE (2026) Optimal duration of androgen deprivation therapy with definitive radiotherapy for localized prostate cancer: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 12(1):58–65.

Übersetzung

Hintergrund. Als kurative Therapieoption beim lokalisierten Prostatakarzinom gilt neben der operativen Therapie die definitive Strahlentherapie. Je nach Risikoprofil wird zusätzlich eine begleitende Androgendeprivationstherapie (ADT) empfohlen, die in der Regel als Kurzzeit-ADT über 4–6 Monate oder als Langzeit-ADT über 2–3 Jahre verabreicht wird. Die optimale Dauer der ADT beim lokalisierten Prostatakarzinom ist weiterhin unklar, da in den zugrunde liegenden klinischen Studien unterschiedliche ADT-Dauern angewendet und untersucht wurden.

Ziele. Ziel der Arbeit war die Ermittlung der optimalen ADT-Dauer bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die eine definitive Radiotherapie erhalten.

Suchmethodik. Für diese Individualpatient-data-Metaanalyse wurde eine systematische Literaturrecherche für den Zeitraum von 1980–2020 durchgeführt. Durchsucht wurden Studienregister, darunter das Cochrane Central Register of Controlled Trials und ClinicalTrials.gov sowie MEDLINE (1966–2020), Embase (1982–2020), Web of Science und Scopus. Die Analyse erfolgte im Rahmen des Meta-Analysis of Randomized Trials in Cancer of the Prostate (MARCAP)-Konsortiums. Die Arbeit wurde bei PROSPERO registriert und folgte den PRISMA-Empfehlungen. Die systematische Übersichtsarbeit wurde 2021 abgeschlossen; die Datenanalysen erfolgten vom 5. Januar bis zum 15. August 2023.

Auswahlkriterien. Eingeschlossen wurden multizentrische randomisierte klinische Studien, die den Einsatz oder die Verlängerung einer ADT bei Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter definitiver Radiotherapie untersuchten. Voraussetzung war, dass Metastasierungs- und Überlebensdaten vorlagen und die ADT protokolldefiniert



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

sowie zeitlich begrenzt verabreicht wurde. Insgesamt erfüllten 13 randomisierte Phase-III-Studien die Einschlusskriterien. Zwei Studien verfügten zusätzlich über Daten zur Therapieadhärenz bzw. zur tatsächlich erhaltenen ADT-Dauer.

Datensammlung und Analyse. Das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien wurde mit dem Cochrane Risk-of-bias-2-Tool (RoB 2.0) anhand von fünf Domänen durch drei unabhängige Autoren bewertet. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassten das biochemische Rezidiv, Fernmetastasierung, prostatakarzinomspezifische Mortalität und nicht prostatakarzinomspezifische Mortalität. Zur statistischen Auswertung wurden u.a. multivariable Cox-Modelle, Fine-gray-Regressionen und Cox-generalized-additive-Modelle eingesetzt, um auch nichtlineare Zusammenhänge zwischen ADT-Dauer und klinischen Endpunkten abzubilden.

Hauptergebnisse. Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv 10.266 Patienten mit einem medianen Alter von 70 (IQR: 65–74) Jahren. Das mediane Follow-up betrug 11,3 (IQR: 9,5–14,5) Jahre. Das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien wurde insgesamt als niedrig eingestuft. Längere ADT-Dauern waren mit einer nichtlinearen Verbesserung des relativen Nutzens hinsichtlich Fernmetastasierung, prostatakarzinomspezifischer Mortalität und Gesamtüberleben verbunden, wobei der geschätzte Zusatznutzen – je nach Endpunkt – nach 9–12 Monaten abnahm. Eine Langzeit-ADT war mit einem nahezu linearen Anstieg der nicht prostatakarzinombedingten Mortalität assoziiert (Hazard Ratio 1,28; 95%-Konfidenzintervall 1,09–1,50; $p = 0,002$ für 28 vs. 0 Monate ADT). Basierend auf der Fernmetastasierung nach 10 Jahren betrug die geschätzte optimale ADT-Dauer nach NCCN-Risikogruppen 0 Monate bei einem intermediären Risikofaktor, 6 Monate bei ≥ 2 intermediären Risikofaktoren und 12 Monate bei Hochrisikoerkrankung. Für Patienten mit sehr hohem Risiko („very high risk“) blieb die optimale ADT-Dauer undefiniert.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sprechen dafür, dass bei Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom unter definitiver Radiotherapie der Nutzen einer ADT-Verlängerung nicht linear verläuft. Der zusätzliche relative Nutzen scheint nach etwa 12 Monaten begrenzt zu sein, während eine längere ADT mit einer Zunahme der nicht prostatakarzinombedingten Mortalität assoziiert ist. Die ADT-Dauer sollte daher individualisiert anhand des prognostischen Risikos, der Komorbiditäten, der Lebenserwartung und der Patientenpräferenzen festgelegt werden.

Kommentar

Das Prostatakarzinom zählt mit etwa 75.000 bis 80.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu den häufigsten malignen Erkrankungen des Mannes in Deutschland [1]. Neben der radikalen Prostatektomie stellt die definitive Radiotherapie eine etablierte kurative Behandlungsoption dar. Ab einem intermediären Risikoprofil wird je nach Risikokonstellation zusätzlich eine ADT empfohlen. Die aktuellen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie, der EAU und der NCCN-Guidelines stimmen hierbei weitgehend bis auf wenige Details überein: Für Patienten mit intermediärem Risiko wird in der Regel eine Kurzzeit-ADT über 4–6 Monate empfohlen, während bei Hochrisikoerkrankung eine Langzeit-ADT über 2–3 Jahre weiterhin als Standard gilt [2]. Dem onkologischen Nutzen steht jedoch ein relevantes Nebenwirkungsprofil mit kardiovaskulären, metabolischen, skelettalen und sexuellen Risiken sowie potenziellen Einschränkungen der Lebensqualität gegenüber [4]. Gerade bei längerer Therapiedauer kann dies die Therapieadhärenz erheblich beeinträchtigen.

Gesamtbeurteilung. Die Metaanalyse von Zaorsky et al. adressiert damit eine klinisch hochrelevante Frage: Es geht nicht um den grundsätzlichen Stellenwert der ADT zur definitiven Radiotherapie, sondern um die individuell angemessene Dauer dieser Therapie. Die Arbeit kann als methodische und inhaltliche Erweiterung der früheren MARCAP-Metaanalyse von Kishan et al. verstanden werden, die den Nutzen der ADT-Hinzunahme

und -Verlängerung bei definitiver Radiotherapie gezeigt hatte [6]. Die aktuelle systematische Übersichtsarbeit zeichnet sich durch eine hohe methodische Qualität aus. Positiv hervorzuheben sind das Individual-patient-data-Design, die PROSPERO-Registrierung, die Orientierung an den PRISMA-Empfehlungen, die breite Literatursuche (Cochrane-Studienregister, ClinicalTrials.gov, MEDLINE, EMBASE, Web of Science und Scopus) sowie die formale Bewertung des Verzerrungsrisikos mit dem Cochrane RoB-2-Tool durch 3 unabhängige Autoren. Das PICO-Schema ist klar erkennbar: Männer mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter definitiver Radiotherapie, unterschiedliche ADT-Dauern als Intervention bzw. Vergleich und klinisch relevante onkologische Endpunkte. Ein Patientenkollektiv von mehr als 10.000 Patienten mit überwiegend Hochrisikoprofil sowie einem Nachbeobachtungszeitraum von >10 Jahren erscheint adäquat für Aussagen zu onkologischen Endpunkten des Überlebens. Der zentrale Befund, dass der relative Nutzen der ADT ein Plateau erreicht, während die nicht-prostatakarzinomspezifische Mortalität linear zunimmt, ist robust. Die Aussage ist klinisch relevant und unterstützt eine stärker individualisierte Entscheidungsfindung.

Trotz dieser methodischen Stärken ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige radiotherapeutische Versorgung nur eingeschränkt möglich. Die eingeschlossenen Studien rekrutierten über mehrere Jahrzehnte von 1980 bis 2020; in diesem Zeitraum haben sich Risikoklassifikation, Gleason-Graduierung, Bildgebung, Strahlentherapietechnik sowie supportive Maßnahmen wesentlich verändert. In älteren Studien erfolgte keine Einteilung nach ISUP-Grade-Groups; prognostisch unterschiedliche Tumoren wie Gleason 3+4 und 4+3 wurden teilweise gemeinsam als Gleason-7-Karzinome erfasst. Auch der Einschluss von ISUP-Grade-Group-1-Tumoren, für die heute häufig eine aktive Überwachung empfohlen wird, kann die Bewertung onkologischer Endpunkte verzerren. Darüber hinaus erfolgte das Staging vieler Patienten nach damaligen Standards. Aktuelle moderne Bildgebungstechniken wie das multiparametrische MRT, einschließlich MRT-Fusionsbiopsie, oder die Durchfüh-

zung eines PSMA-PET/CT würden heute bei einem relevanten Anteil der Patienten vermutlich zu einer anderen Risiko- und Stadieneinteilung führen.

Neben der verbesserten Diagnostik hat sich auch die definitive Radiotherapie durch moderne Protokolle wie Dosisescalation, Hypofraktionierung und Boostverfahren weiterentwickelt. Nur 5 der 13 Studien der Metaanalyse wiesen Gesamtdosisangaben von >74 Gy bei normierter Fraktion auf, die aktuell in der S3-Leitlinie empfohlen werden. Diese Empfehlung basiert auf mehreren randomisierten kontrollierten Studien, die unter Dosisescalation eine verbesserte biochemische Kontrolle, wenn auch bei fehlendem Vorteil im Gesamtüberleben zeigten. Eine weitere Metaanalyse des MARCAP-Konsortiums, die HEAT-Analyse [6], zeigte allerdings, dass eine Dosisescalation in diesem Bereich nicht mit dem Nutzen der ADT interagierte. Die Metaanalyse von Zaorsky et al. bewegt sich damit in einem Dosisbereich, in dem Variationen der Radiotherapiedosis offenbar nur einen begrenzten Einfluss auf die Frage der optimalen ADT-Dauer haben. Gleichzeitig lassen sich die Schlussfolgerungen nicht ohne Weiteres auf moderne Dosisintensivierungskonzepte, etwa fokale Boost-Strategien oder Brachytherapie-Boosts, übertragen. Als relevante Beispiele für moderne Entwicklungen können die FLAME-Studie [7] zum MRT-gestützten fokalen Boost sowie HYPO-RT-PC [8] zur Ultrahypofraktionierung genannt werden.

Zusätzlich hat sich die systemische Therapie beim Hochrisikoprostatakarzinom weiterentwickelt. Die neuen STAMPEDE-Daten zeigten, dass die Ergänzung von 2 Jahren Abirateron zur Langzeit-ADT in der definitiven Radiotherapie bei nicht-metastasiertem Hochrisikoprostatakarzinom das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben deutlich verbessert [3]. Damit verschiebt sich die klinische Fragestellung bei Very-high-risk- oder nodal-positiven Patienten zunehmend von der reinen Optimierung der ADT-Dauer hin zur systemischen Therapieintensivierung. Für diese Patientengruppen ist die Aussagekraft der Zaorsky-Metaanalyse daher begrenzt, während sie für viele Hochrisikonomo-Patienten unter Radiotherapie plus ADT weiterhin relevant bleibt.

Eine weitere wichtige Limitation betrifft die Therapieadhärenz. Die Sensitivitätsanalyse von Zaorsky et al., die eine Übereinstimmung zwischen dem Intention-to-treat- und dem As-treated-Ansatz zeigte, bietet zwar eine gewisse, jedoch nur begrenzte Sicherheit. Grund hierfür ist, dass As-treated-Daten zur Therapieadhärenz lediglich für 2 von 13 Studien verfügbar waren, was etwa 17 % der Patienten entspricht, und damit Aussagekraft und Repräsentativität dieser Validierung deutlich einschränkt. Eine unvollständige Langzeit-ADT kann den Nutzen längerer Regime im Intention-to-treat-Ansatz abschwächen und damit kürzere Therapiedauern günstiger erscheinen lassen. Zudem können Gründe für einen frühen Therapieabbruch, etwa Toxizität, Komorbiditäten oder Progression, selbst mit Mortalitätsrisiken assoziiert sein und die Analyse beeinflussen.

Eine weitere relevante Limitation besteht darin, dass in vielen Studien detaillierte Angaben zu Komorbiditäten, Begleitmedikation und Lebensqualität unter ADT fehlen. Diese Faktoren sind jedoch wesentlich für die individuelle Festlegung der ADT-Dauer. Wie auch im Manuskript anhand eines Fallbeispiels diskutiert, kann bei jüngeren Patienten mit aggressiver Tumorbilogie und geringem kardiovaskulärem Risiko eine längere ADT-Dauer gerechtfertigt sein, während bei älteren Patienten mit relevanten Komorbiditäten und erhöhter Vulnerabilität eine zurückhaltendere Empfehlung sinnvoll erscheint.

Insgesamt liefert die IPD-Metaanalyse von Zaorsky et al. substanzielle Evidenz für eine stärker individualisierte und risikoadaptierte Festlegung der ADT-Dauer. Die Ergebnisse sollten jedoch nicht als Grundlage für eine pauschale Verkürzung der ADT verstanden werden. Insbesondere bedeutet ein möglicherweise begrenzter zusätzlicher Nutzen jenseits von 12 Monaten bei Hochrisikoerkrankungen nicht, dass eine 24- bis 36-monatige ADT grundsätzlich obsolet ist. Vielmehr unterstützen die Daten eine differenzierte Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung individueller Tumor- und Patientenfaktoren. Die Übertragbarkeit auf heutige Behandlungskonzepte bleibt durch eingeschränkt erfasste Komorbiditäten, fehlende Langzeitdaten zur Lebensqualität, Adhärenz-

Weitere Leseempfehlungen*:

1. Lee CH, Shepherd A, Sathianathan N, et al. Extended versus standard lymph node dissection for urothelial carcinoma of the bladder in people undergoing radical cystectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2026 Apr 23;4(4):CD013336.

Fazit: This updated systematic review synthesizes the evidence from the two available RCTs in this field. We found that extended pelvic lymph node dissection (PLND) likely improves bladder cancer-specific survival; however, it may result in little to no difference in overall survival or recurrence-free survival. Extended PLND likely increases severe complications (Clavien-Dindo grade = 3), while likely showing similar rates of minor complications (grade = 2) at 90-day follow-up compared to standard PLND. These findings underscore the trade-offs of potential oncologic benefits of extended PLND versus the increased risk of serious complications in patients undergoing radical cystectomy.

■ Schwerpunkt: Surgery - Urology
■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
■ Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Asher GN, Viprakasit DP, Aymes SE, et al. Prevention of Recurrent Nephrolithiasis in Adults and Children: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2026 May;179(5):696-707.

Fazit: Increased fluid intake; a diet with normal to high calcium, low protein, and low sodium; thiazides; alkali therapy; and allopurinol may prevent stone recurrence in adults with calcium oxalate or calcium phosphate stones. Evidence is limited on other interventions, including imaging strategies, in children and on harms and other outcomes.

■ Schwerpunkt: Nephrology
■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
■ Ist das neu?: ■■■■■□□

*Empfohlen von: Evidence Updates (BMJ und McMaster University)

probleme, moderne Diagnostik und ARPI-intensivierte Therapiekonzepte limitiert.

Fazit für die Praxis

- Die Androgendeprivationstherapie im Rahmen der definitiven Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms sollte nicht ausschließlich schematisch, sondern individuell festgelegt werden.
- Neben dem onkologischen Risikoprofil sind insbesondere Patientenpräferenz, Lebenserwartung, Komorbiditäten und Begleitmedikation zu berücksichtigen.
- Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen und konkurrierender Gesundheitsrisiken sollte die Wahl und Dauer der ADT im Sinne eines ausführlichen „shared decision making“ gemeinsam mit dem Patienten abgewogen werden.

Korrespondenzadresse



Henning Plage

Klinik für Urologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Deutschland
henning.plage@charite.de

Förderung. Es gab keine Förderung.

Datenverfügbarkeit. Alle dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sind in diesem Artikel enthalten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Plage und F. Stangl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. (2025) Krebsregisterdaten zum Prostatakrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html. Zugriffen: 19. Mai 2026
2. Leitlinienprogramm Onkologie (2025) S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 8.1 - August 2025.
3. Attard G et al (2022) Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 399(10323):447–460
4. Raychaudhuri R, Lin DW, Montgomery RB (2025) Prostate Cancer: A Review. *JAMA* 333(16):1433–1446
5. Kishan AU et al (2022) Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol* 23(2):304–316
6. Kishan AU et al (2022) High-dose Radiotherapy or Androgen Deprivation Therapy (HEAT) as Treatment Intensification for Localized Prostate Cancer: An Individual Patient-data Network Meta-analysis from the MARCAP Consortium. *Eur Urol* 82(1):106–114
7. Menne Guricová K et al (2025) Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: 10-Year Outcomes of the FLAME Trial. *J Clin Oncol* 43(28):3065–3069
8. Nilsson P et al (2026) Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for localised prostate cancer (HYPO-RT-PC): 10-year outcomes of an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 27(3):293–301

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.