Nebenwirkungen der Erstlinie bei Prostatakarzinomen

Kardiovaskuläre Risiken nach Androgen-Entzug

Hintergrund und Fragestellung: Der Androgen-Entzug (AE) ist die erste systemische Behandlungslinie beim disseminierten Prostatakarzinom (PCa). Abgesehen von seinem therapeutischen Nutzen erhöht der AE das Risiko verschiedener metabolischer Störungen: Abnehmende Insulin-Sensitivität, Veränderungen des Lipid-Profiles verbunden mit einem wachsenden Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD). Ziel war es, die Assoziation zwischen dem CVD-Risiko und der Dauer und Art des AE bei Männern mit Prostatakarzinom zu klären.

Patienten und Methoden: Basierend auf den Daten des Nationalen Schwedischen Gesundheitsregisters, wurde das Risiko einer CVD in einer Kohorte von 41.362 Männern mit PC unter AE analysiert und mit einer altersgleichen Kohorte ohne PC (n = 187.785) verglichen.

Originalie

O'Farrell et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. J Clin Oncol. 2015;33(11):1243-51.

Ergebnisse: Von 2006 bis 2012 waren 10.656 Männer mit Antiandrogenen (AA), 26.959 mit

GnRH(Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten behandelt worden und 3.747 orchiectomiert. Gegenüber der Kontrollgruppe war die CVD-Rate erhöht bei Patienten unter der Therapie mit GnRH-Agonisten (Hazard Ratio [HR] zur Inzidenz von CVD 1,21; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 1,18–1,25) und Orchiectomie (HR 1,16; 95 %-KI 1,08–1,25). Männer mit PC unter AA hatten ein reduziertes CVD-Risiko (HR 0,87; 95 %-KI 0,82–0,91). Das CVD-Risiko war am höchsten in den ersten 6 Monaten des AE bei Männern, die schon vor der Therapie zwei oder mehr kardiovaskuläre Ereignisse erfahren hatten: Bezogen auf die Vergleichskohorte betrugen während der ersten 6 Monate die HRs für CVD unter GnRH-Agonisten 1,91 (95 %-KI 1,66–2,20), unter AA 1,60 (95 %-KI 1,24–2,06) und nach Orchiectomie 1,79 (95 %-KI 1,16–2,76).

Schlussfolgerung der Autoren: Die Indikation zum Androgen-entzug sollte bei Männern mit PC streng gestellt werden, damit der Nutzen einen möglichen Schaden überwiegt – insbesondere bei Männern mit kurz zurückliegender Anamnese einer CVD.

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom – antiandrogene Therapie – Androgenentzug – kardiovaskuläre Risiken – Bewegung

– **Kommentar** von Ulrich R. Kleeberg, Hamburg

„AE scheint kardioprotektiven Effekt des Testosterons zu reduzieren“

Das erhöhte Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen für Männer mit PC unter AE ist seit Jahren bekannt. Verschiedene Ursachen legen nahe, dass die AE mit dem kardioprotektiven Effekt des Testosterons interferiert [1]. Auch könnte das relative oder absolute Überwiegen des endogenen oder exogenen Östrogens nach oraler Östrogentherapie hierfür verantwortlich sein [2]. GnRH-Agonisten aktivieren zudem zirkulierende GnRH-Rezeptor-exprimierende T-Zellen, die arteriosklerotische Plaques destabilisieren und desintegrieren [3]. Interessant ist, dass das CVD-Risiko nach einer Orchiectomie vergleichsweise hoch, dagegen unter AA, die den Testosteron-Spiegel nicht reduzieren, niedrig ist. Eine Verminderung des Testosteron-Spiegels bedingt einen Anstieg des Low-Density-Lipoproteins, der Triglyzeride und des Insulins; alles drei Komponenten des metabolischen Syndroms, ein starker Risikofaktor für CVD [4].

Für Onkologen ist es grundsätzlich entscheidend, besonders aber bei chronologisch wie biologisch „älteren“ Männern, vor Aufnahme einer AA-Therapie, eine sorgsame Eigen- wie Familienanamnese und ein (geriatisches) Assessment mit klinischer Untersuchung durchzuführen. Bei Risikofaktoren wie metabolischem Syndrom (Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas), kardiovaskulären Vorerkrankungen und/oder ungesunder Lebensführung (Genussmittel, Bewegungsarmut) gilt es, die Indikation zu einer systemischen endokrinen Therapie besonders streng zu stellen. Lassen die Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms eine langsame Progredienz ohne Komplikationen erwarten, kann Abwarten mit kompetenter Verlaufsbeobachtung

– quo ad vitam – von entscheidendem Vorteil sein, ein unbeachtetes Vorgehen dagegen iatrogene Komplikationen induzieren. Ist eine therapeutische Intervention unabdingbar, sollten, wie von O'Farrell und Kollegen vorgeschlagen, zuerst AA (Flutamid, Bicalutamid) eingesetzt werden, da sie den Testosteron-Serumspiegel nicht beeinträchtigen. In jedem Falle sind die Patienten bei isokalorischer, ggf. gewichtsmindernder Kost zu täglicher Bewegung anzuhalten (eine Stunde flottes Gehen, Radeln, Schwimmen, etc.) – immer und immer wieder, um die Adherence zu sichern. Nachsorge wird so zur Vorsorge.

Literatur

1. Keating NL, O'Malley AJ, Smith NR. J Clin Oncol. 2006;24(27):4448-56.
2. Lundgren R et al. Scand J Urol Nephrol. 1986;20(2):101-5.
3. Chen HF et al. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(2):743-50.
4. Dockery F et al. Clin Sci (Lond). 2003;104(2):195-201.

Prof. Dr. Ulrich R. Kleeberg

Hämatologisch-onkologische
Praxis Altona, Tagesklinik Struensee-Haus,
Hamburg
urkleeberg@hopa-hamburg.de