

Aus der Urologischen Klinik Klinikum Braunschweig gGmbH

Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Hammerer

**Langzeit-Follow-Up der medikamentösen
Hormontherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom**

DISSERTATION

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**vorgelegt von Dinh Nguyen Ngoc
aus Hue, Vietnam**

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 14.05.2010
Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.
Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. P. Hammerer
Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. H. Heinzer
Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. F. Sommer

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Zielsetzung	6
2. Einleitung	7
2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	7
2.1.1 Inzidenz und Prävalenz	7
2.1.2 Mortalität	8
2.1.3 Risikofaktoren.....	8
2.1.3.1 Alter	9
2.1.3.2 Genetik.....	9
2.1.3.3 Ernährung.....	9
2.1.3.4 Lebensführung	10
2.2 Diagnostik und Prognose	11
2.3 Therapie	13
2.3.1 Radikale Prostatektomie	14
2.3.2 Strahlentherapie	15
2.3.2.1 Externe Strahlentherapie.....	15
2.3.2.2 Low-Dose-Rate Brachytherapie (LDR).....	15
2.3.2.3 High-Dose-Rate Brachytherapie (HDR).....	16
2.3.3 Hormontherapie	16
2.3.3.1 Chirurgische Kastration	16
2.3.3.2 Medikamentöse Kastration	17
2.3.4 Nebenwirkungen des Androgenentzugs	20
2.3.4.1 Hitzewallungen	20
2.3.4.2 Gynäkomastie	20
2.3.4.3 Osteoporose.....	20
2.3.4.4 Anämie.....	21
2.3.4.5 Müdigkeit.....	21
2.3.4.6 Erektile Dysfunktion.....	21
2.4 Das Konzept "Lebensqualität"	21
2.4.1 Messung von Lebensqualität.....	23
3. Material und Methoden	27
4. Ergebnisse	28

4.1	Gesamtkollektiv	28
4.1.1	Patientenzahlen	28
4.1.2	Altersverteilung	28
4.1.3	PSA-Werte bei Diagnosestellung	29
4.1.4	TNM-Stadium	29
4.1.5	WHO-Klassifikation	30
4.1.6	Gleason-Klassifikation.....	30
4.2	Vergleich zwischen stabilem und progredientem Krankheitsverlauf	31
4.2.1	PSA-Wert.....	31
4.2.2	TNM- und WHO-Klassifikation.....	32
4.2.3	Gleason-Klassifikation.....	33
4.3	Radikale Prostatektomie nach Diagnosestellung	33
4.3.1	TNM-Stadium und Resektionsstatus	33
4.3.2	Ausgangs-PSA in Abhängigkeit von Lymphknoten- oder Resektionsstatus	34
4.3.3	WHO-Status nach RP	36
4.3.4	Gleason-Klassifikation nach RP	37
4.4	Radiotherapie nach Diagnosestellung	38
4.5	Primäre Hormontherapie nach Diagnosestellung	38
4.6	Behandlung mit dem LHRH-Agonisten Leuprorelinacetat	38
4.6.1	Alle Patienten.....	38
4.6.2	Patienten mit stabilem vs. progredientem Verlauf.....	39
4.6.3	Indikation zur Behandlung mit Enantone/Trenantone.....	39
4.7	Verträglichkeit der Hormontherapie	40
4.7.1	Häufigkeit und Art unerwünschter Wirkungen	41
4.8	Medikamentöse Begleittherapie.....	41
4.9	Begleiterkrankungen	41
4.10	PSA-Verlauf unter der Behandlung	42
4.10.1	Gesamtkollektiv	42
4.10.2	Subgruppe ohne Prostatektomie und Radiatio.....	43
4.10.3	Subgruppe der Patienten mit PSA-Progress	44
4.10.4	Subgruppe ohne PSA-Progress	45
4.10.5	PSA-Verläufe der Patienten mit adjuvanter Indikation	46
4.11	PSA-Änderungen im Vergleich	47

4.11.1	PSA-Verlauf während des ersten Behandlungsjahres.....	47
4.11.2	PSA-Verlauf während des Behandlungszeitraumes	48
4.11.3	Behandlungsdauer.....	48
4.12	Lebensqualität	49
5.	Diskussion	51
5.1	Studiendesign	52
5.2	PSA-Änderung und Verlauf.....	54
5.3	Alter und Komorbidität als Einflußfaktor auf die Therapie.....	58
5.4	Auswahl des Meßinstruments	60
5.5	Nebenwirkungen und Lebensqualität.....	61
5.5.1	Globale und funktionale LQ	62
5.5.2	Das Paradox der Lebensqualitätsforschung.....	63
5.5.3	Symptomorientierte LQ	65
5.5.4	Einfluß des Einkommens auf die Lebensqualität	66
6.	Zusammenfassung.....	68
7.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	70
8.	Anhang	72
9.	Literatur	75
10.	Danksagung.....	84
11.	Lebenslauf.....	85
12.	Eidesstattliche Erklärung.....	86

1. Arbeitshypothese und Zielsetzung

Die Häufigkeit des Prostatakarzinoms hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. Zur Behandlung stehen neben der chirurgischen Tumorentfernung, die nur im Frühstadium möglich ist, radiologische und medikamentöse Verfahren zur Verfügung.

Die medikamentöse Behandlung beruht auf der Blockade der Testosteronproduktion (chemische Kastration), da das Prostatakarzinom hormonabhängig wächst.

Bei der chemischen Kastration treten mit unterschiedlicher Häufigkeit Nebenwirkungen auf, die die Lebensqualität beeinträchtigen können.

Ziel der vorliegenden Studie war es, an einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen

- wie das langfristige biochemische und klinische Ansprechen auf eine medikamentöse Hormonblockade ist

- wie häufig Nebenwirkungen im Verlauf einer mehrjährigen Behandlung auftreten

und

- wie sich die Nebenwirkungen auf die Lebensqualität und damit auf die Akzeptanz der Behandlung seitens der Patienten auswirken.

Die Lebensqualität der Tumorpatienten wurde prospektiv mit einem altersentsprechenden Kontrollkollektiv verglichen.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

2.1.1 Inzidenz und Prävalenz

Das Prostatakarzinom ist weltweit der häufigste Krebs des Mannes. Etwa 17% aller männlichen Neugeborenen werden im Laufe des Lebens ein PCA entwickeln. Autopsiestudien zufolge konnte bei 42% aller Männer in der 5. und bei 64% in der 7. Lebensdekade ein Karzinom gefunden werden – darunter allerdings überwiegend sog. „klinisch insignifikante“ Karzinome (HAESE 2007). In Europa wird jährlich bei 2,6 Millionen Männern ein PCA diagnostiziert, damit ist der Krebs der Prostata für 11% aller Krebserkrankungen bei Männern verantwortlich (HEIDENREICH 2008a).

Im Jahre 2005 gab es in Deutschland 40700 Neuerkrankungen. Die altersadjustierte Neuerkrankungsrate liegt bei 77/100 000 Einwohner. Damit nimmt Deutschland im europäischen Raum einen mittleren Rang ein. Die höchsten Neuerkrankungsraten finden sich hier in Skandinavien (Schweden: 115/100 000; Finnland: 122/100 000), die niedrigsten in Südeuropa (Spanien: 45/100 000; Italien: 53/100 000). Die weltweit höchste Inzidenz weist die schwarze US-Bevölkerung mit 180/100 000 auf, die niedrigste findet sich in China (3/100 000) sowie im übrigen asiatischen Raum (HAESE 2007).

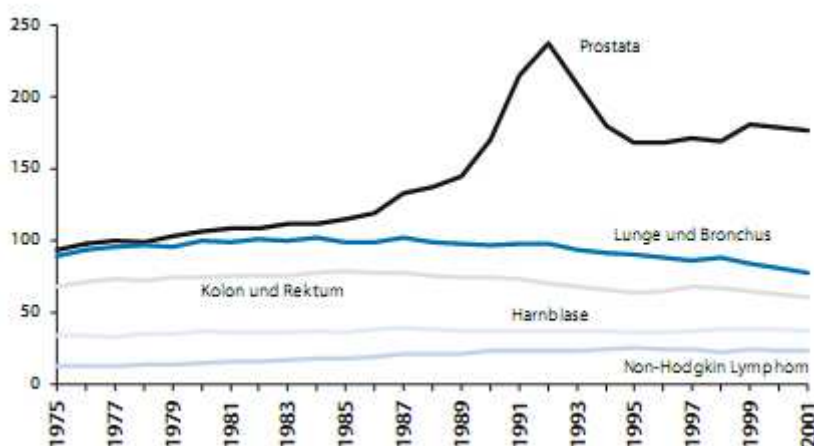


Abb. 2.1: Inzidenzen einiger Malignome (aus: HAESE 2007).

Die Neuerkrankungsrate ist also offensichtlich sowohl von ethnischen als auch von geographischen Faktoren abhängig. Unabhängig davon wird seit geraumer Zeit weltweit eine Zunahme beobachtet. Auch in Populationen mit geringem Risiko wie etwa Japan zeigte sich

innerhalb von ca. 20 Jahren ein Anstieg von über 100% (6,6/100 000 in 1978; 14,1 in 1997). Insgesamt stieg die Inzidenz des PCA seit 1980 um 65% an (BESTMANN 2002, HAESE 2007).

Die drastische Zunahme der gemeldeten Zahl an Neuerkrankungen ist in erster Linie auf die verbesserte Diagnostik seit Einführung des PSA-Tests zurückzuführen. Daneben dürfte auch die exaktere Dokumentation in den Industrieländern eine Rolle spielen. Die geringen Inzidenzen in Entwicklungsländern etwa sind vermutlich sowohl die Folge der geringeren Verfügbarkeit des PSA-Tests als auch der mangelhaften Dokumentation.

2.1.2 Mortalität

Das Risiko für einen Mann, ein PCA zu entwickeln, beträgt 9%. Nur 3% der Erkrankten sterben an ihrem Tumor. Aufgrund der hohen Inzidenz und Prävalenz folgt daraus jedoch, daß es in Deutschland jedes Jahr 12 000 Todesfälle aufgrund des PCA gibt. Die Mortalität in Deutschland liegt mit 10/100 000 an dritter Stelle nach dem Bronchialkarzinom (27/100 000) und dem Kolonkarzinom (12,5/100 000; HAESE 2007).

Weltweit zeigte sich bis zu Beginn der 90er Jahre hinsichtlich der Mortalität eine Zunahme, insbesondere in Ländern, in denen das PSA-Screening weniger verbreitet ist. Seit Einführung dieser Methode zeichnet sich in zahlreichen Ländern eine Tendenz zur Verringerung der Mortalität ab (USA: -5,1%; Australien: -4,9%; Deutschland: -3,6%; HAESE 2007).

Die Senkung der Mortalität ergibt sich einerseits aus der Tatsache, daß die Karzinome in einem früheren Stadium (organbegrenzt, geringes Volumen, niedriger Malignitätsgrad) entdeckt werden, so daß die kurative Behandlung in vielen Fällen noch möglich ist; verbesserte Behandlungsmethoden führen andererseits dazu, daß auch bei Tumoren in fortgeschrittenen Stadien die Lebenserwartung verlängert werden kann, so daß auch diese Patienten relativ häufiger an Begleiterkrankungen sterben als am PCA.

2.1.3 Risikofaktoren

Da Faktoren wie Ernährung und Lebensführung einen erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität haben, andererseits aber auch als Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCA erkannt wurden, soll an dieser Stelle etwas ausführlicher auf die Risikofaktoren eingegangen werden.

2.1.3.1 Alter

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines PCA ist das Alter. Bei unter 40jährigen beträgt die Wahrscheinlichkeit, ein PCA zu entwickeln, lediglich 1:19000. In der Altersgruppe der 60 – 79jährigen hingegen liegt sie bereits bei 1:7 (HAESE 2007).

2.1.3.2 Genetik

Der genetische Einfluß zeigt sich daran, daß etwa 10-20% der PCAs sog. „familiäre Karzinome“ sind, d.h. sie treten bei Patienten auf, die mindestens zwei erstgradige Verwandte (Vater, Bruder, Sohn) oder einen erst- und zwei zweitgradige Verwandte besitzen, die an einem PCA erkrankt sind. Mittlerweile wurden bei Hochrisikofamilien mehrere Genloci identifiziert (z.B. HPC1, HP X, HPC20).

Die höchste Inzidenz (und Mortalität) findet man bei der schwarzen US-Bevölkerung. Zwar ist es denkbar, daß sich die hohe Mortalität teilweise durch soziale Faktoren wie etwa schlechteren Zugang zur medizinischen Versorgung aufgrund Zugehörigkeit zu niedrigeren sozialen Schichten erklären läßt; der Vergleich mit Indianern, die ebenfalls überwiegend niedrigen sozialen Schichten angehören, aber hinsichtlich des PCA eine Population mit sehr geringem Risiko darstellen, deutet auf den Einfluß ethnischer Faktoren (HAESE 2007).

2.1.3.3 Ernährung

Der Einfluß der Ernährung auf die Entwicklung eines PCA geht aus der Tatsache hervor, daß Asiaten, die in den westlichen Kulturkreis migrieren, ein erhöhtes Karzinomrisiko entwickeln. Der Zusammenhang zwischen Übergewicht und PCA ist bisher unklar. Einige Studien deuten darauf hin, daß ein erhöhter BMI mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher geht. Denkbar ist aber auch, daß bei Adipösen das Prostatavolumen vergrößert ist, was die Entdeckung eines Karzinoms erschweren würde. Da der PSA-Wert sich reziprok zum BMI zu verhalten scheint, würde Übergewicht darüber hinaus zu einer verzögerten Diagnostik führen (FREEDLAND 2006, BAILLARGEON 2005).

Möglicherweise ist bei Übergewichtigen auch der Anteil des freien Testosterons erhöht. Andererseits ist es unklar, ob nur ein einziges Hormon für das PCA verantwortlich ist, zumal der Testosteronspiegel im Alter abnimmt, das PCA aber ein Krebs des älteren Mannes ist.

Darüber hinaus wird der Einfluß verschiedener, z.T. von Adipozyten produzierter Faktoren wie etwa IGF-1 (insulin-like-growth-factor) oder Leptin, das auf PCA-Zellen Rezeptoren besitzt, diskutiert (HAESE 2007).

Hinsichtlich des Risikos einzelner Nahrungsmittel findet sich kein einheitliches Bild. Gewisse Fettsäuren wie etwa α -Linolensäure (enthalten in Pflanzenöl und Gemüse) sollen das Risiko erhöhen, andere hingegen (Docosahexaensäure, in Lachs und Thunfisch) sollen protektiv wirken. „Rotes“ Fleisch (Wild, Rind, Schwein) erhöht das Risiko, vielleicht aufgrund der Entstehung heterozyklischer Amine bei der Zubereitung, Geflügel besitzt keinen negativen Einfluß. Milchprodukte und Kalzium sind ebenfalls mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert (MICHAUD 2001, KUSHI 2002, HARVEI 1997).

Die in Obst und Gemüse enthaltenen Phytochemikalien (z.B. Antioxidantien) können einen protektiven Effekt besitzen. Insbesondere Tomaten, kohllartige Gemüse, Soja sowie Knoblauch und Zwiebeln scheinen hier eine Rolle zu spielen, wie z.B. der Zusammenhang zwischen niedrigem PCA-Risiko und hohem Sojakonsum in Asien zeigt (HAESE 2007).

Für Vitamine konnte insgesamt keine überzeugende protektive Wirkung gezeigt werden (HAESE 2007). Insbesondere die anfänglich in Vitamin E entweder allein oder in Kombination mit dem Spurenelement Selen gesetzten Hoffnungen erfüllten sich nicht. Die SELECT-Studie konnte bei 35533 Teilnehmern (größte bisher durchgeführte Krebspräventionsstudie) nach einem follow-up von durchschnittlich 5,46 Jahren keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Prostatakarzinomentdeckungsrate zwischen den vier Gruppen (Vitamin E, Selen, Vitamin E+Selen, Placebo) feststellen. Daher wurde die Studie im Oktober 2008 abgebrochen (LIPPMAN 2009).

2.1.3.4 Lebensführung

Bezüglich der Rolle körperlicher Aktivität zeigt die Literatur ein widersprüchliches Bild. Eine klare Assoziation mit einer erhöhten Inzidenz konnte ebensowenig nachgewiesen werden wie ein protektiver Effekt, was möglicherweise an der Schwierigkeit liegt, den Begriff „Aktivität“ zu objektivieren.

Genußmittel wie Alkohol und Tabak erhöhen die Inzidenz des PCA nicht. Allerdings konnte gezeigt werden, daß Raucher aggressivere Karzinome entwickeln und die Zeit bis zum Eintritt der Hormonresistenz kürzer ist (OEFELEIN 2004).

Sexuelle Enthaltensamkeit scheint das Risiko, ein PCA zu entwickeln, ebenfalls zu erhöhen. Es stellte sich heraus, daß Männer mit niedriger Ejakulationsfrequenz ein erhöhtes Karzinomrisiko aufweisen. Ursächlich hierfür könnte die verminderte Drainage von infektiösem Material und Karzinogenen aus der Prostata sein (GILES 2003). Eine schwache Assoziation zwischen HPV-Infektion und der Entwicklung eines PCA konnte gefunden werden (ADAMI 2003). In welchem Ausmaß chronische Entzündungen eine Rolle spielen ist dennoch unklar, da Patien-

ten mit Prostatitis häufiger urologisch untersucht werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit steigt, ein PCA zu entdecken (sog. „detection bias“).

2.2 Diagnostik und Prognose

Das PCA ist nur heilbar, wenn es in einem organbegrenzten Stadium entdeckt wird. Andererseits zeichnet es sich durch einen langsamen natürlichen Verlauf aus, so daß nur Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 10-15 Jahren von einer kurativen Behandlung profitieren. In Autopsiestudien konnte bei 64% der Männer in der 7. Lebensdekade ein Karzinom entdeckt werden, das zu Lebzeiten klinisch unauffällig war und die Lebensqualität folglich nicht beeinträchtigte (sog. klinisch insignifikantes PCA, HAESE 2007).

Ob ein Screening allerdings die tumorspezifische Mortalität beeinflusst, wird zur Zeit kontrovers diskutiert: Die europäische ECRSP-Studie konnte anhand einer Screeningstudie an 182 000 Männern zeigen, daß die Inzidenz des PCA in der Screeninggruppe 8,2% betrug, im Vergleich zu 4,8% in der Kontrollgruppe. Die tumorspezifische Mortalität konnte in dieser großen Studie durch das PSA-Screening um 20% gesenkt werden (SCHRÖDER 2009). Die amerikanische PLCO-Studie ergab eine um 22% höhere PCA-Inzidenz in der Screeninggruppe, hinsichtlich der Mortalität unterschieden sich Screening- und Kontrollgruppe aber nicht (ANDRIOLE 2009).

Vor Einführung des PSA-Tests wurden 2/3 der Tumoren meist erst durch die klinische Symptomatik entdeckt, also in einem fortgeschrittenen Stadium, das der kurativen Therapie nicht mehr zugänglich war. Durch die Verbreitung der Serumbestimmung des PSA hat sich das Bild grundlegend gewandelt: Nicht nur die Inzidenz des PCA hat dadurch zugenommen; mittlerweile werden 2/3 der Tumoren auch in einem früheren, organbegrenzten Stadium entdeckt, so daß mehr Patienten von einer kurativen Therapie profitieren. Hinzu kommt, daß das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose abnimmt, so daß die verbleibende Lebenserwartung deutlich höher ist als früher. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim lokalisierten PCA zwar bei nahezu 100% und die metastasenfremde 15-Jahres-Überlebensrate bei 77% (BACON 2002, NAMIKI 2007), bei entsprechend früher Diagnose haben aber auch Patienten mit einem gut differenzierten Karzinom daher ein hohes Risiko an ihrem Tumor sterben (WIRTH 2007).

Daraus ergibt sich das Problem, geeignete Stadieneinteilungen zu finden, die es ermöglichen, jeden Patienten der für ihn geeigneten Therapie zuzuführen sowie prognostische Aussagen machen zu können. Der PSA-Wert allein ist aufgrund seiner geringen Spezifität als prognosti-

scher Indikator ungeeignet, da neben dem Alter und der Rasse auch bestimmte Pharmaka oder prostatistische Erkrankungen zu einer Veränderung des PSA führen (siehe Tab. 2.1).

Faktor	Effekt
Alter	↑
Rasse	Asiaten ↓
Erkrankungen	Prostatitis, BPH, akute Lebererkrankungen ↑
Pharmaka	α-Reduktasehemmer ↓, Androgenentzug ↓
Diagnost./ther. Maßnahmen	Rektale Untersuchung ↑, Strahlentherapie ↓
Analytische/biologische Variation	10-30%

Tab. 2.1: Einfluß verschiedener Faktoren auf den PSA-Wert (nach FORNARA 2007)

Auch die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA besitzt einen gewissen prognostischen Wert: 95% aller Männer ohne PCA weisen eine Anstiegsgeschwindigkeit von <0,75 ng/ml/Jahr auf. Bei 70% der Patienten mit PCA liegt sie hingegen über diesem Grenzwert.

Im europäischen Raum sind derzeit vier verschiedene Gradingssysteme, die auf histologischen und zytologischen Kriterien basieren, etabliert: nach Gleason, nach Anderson, nach Mostofi/WHO und nach Helpap (siehe Tab. 2.2). Darüber hinaus existieren Nomogramme, die den PSA-Wert mit dem Gleason-Score und dem TNM-Stadium kombinieren und die Errechnung verschiedener Endpunkte wie etwa die Rezidivwahrscheinlichkeit erlauben. Die sog. Partin-Tafeln sollen eine allgemeine prädiktive Genauigkeit von ca. 72% besitzen. Mittlerweile sind solche Nomogramme auch in Internet erhältlich, z.B. unter: www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm.

Prognostische Gruppen	Gleason	WHO	Helpap	Prognose
Hoch differenziert	2-4	2	Ia-Ib	günstig
Mäßig diff.	5-6	3-4	IIa	
Mäßig-wenig diff.	7	5-6	IIb	ungünstig
Undiff.	8-10	7-8	IIIa-IIIb	

Tab. 2.2: Vergleich verschiedener Gradingssysteme (nach HELPAP 2002)

2.3 Therapie

Die Therapie des PCA hat sich am Tumorstadium, am Patientenlebensalter und an der Komorbidität zu orientieren (LEITLINIE S3 2009). Für das lokalisierte PCA etwa stehen mit der radikalen Prostatektomie, der externen und der interstitiellen Strahlentherapie zahlreiche therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, die alle mit einer Hormontherapie kombiniert werden können (PENSON 2003, KÜCHLER 2007). Bisher galt die radikale Prostatektomie als Standardtherapie des lokalisierten PCA (WIRTH 2007), während die Hormontherapie der „Goldstandard“ beim fortgeschrittenen Stadium war (WOLFF 2007). Andererseits konnten zahlreiche Studien eine gute Wirksamkeit der Hormontherapie beim lokalisierten PCA zeigen (LABRIE 2002, NAMIKI 2007, KATO 2007, RAINA 2007). In diesen Fällen wird allerdings der Einsatz der Hormontherapie kontrovers diskutiert. Die aktuellen EAU-Richtlinien empfehlen die Hormontherapie ab dem Stadium T1b für symptomatische Patienten, die aufgrund von Komorbidität nicht kurativ behandelt werden können (HEIDENREICH 2008a). Möglicherweise spielt hier auch eine psychologische Komponente eine Rolle, nämlich der Wunsch vieler Patienten, etwas gegen den Krebs zu unternehmen (POTOSKY 2001).

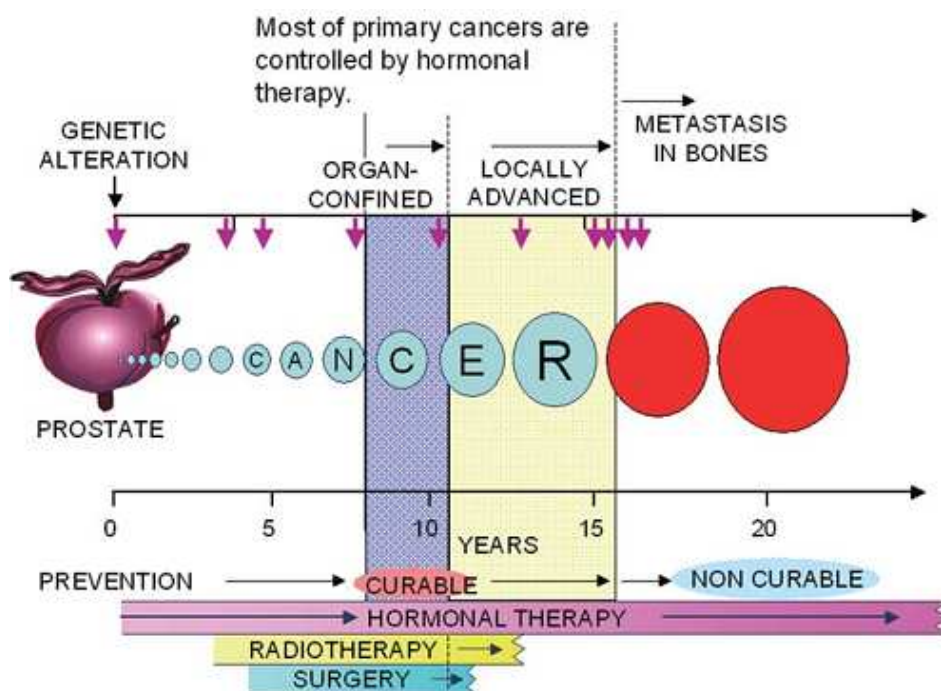


Abb. 2.2: Therapieoptionen beim PCA in Abhängigkeit vom Tumorstadium (aus: NAMIKI 2007).

Die Deutsche S3-Leitlinie geht davon aus, dass der Nutzen einer Behandlung des lokal begrenzten PCa mit primärer Hormontherapie durch keine Studie gesichert ist. Patienten, die eine kurative Therapie ablehnen, kann eine Hormontherapie angeboten werden (S3-LEITLINIE 2009). Die Therapie ist palliativ, ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden, die Cochrane-Datenanalyse zeigte einen Überlebensvorteil erst nach 10 Jahren (WILT 2001).

Die Entscheidung für eine der Optionen hängt damit in hohem Maße von der Präferenz des Patienten ab. Diese wiederum wird nicht zuletzt von den Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität beeinflusst, d.h. also von den unerwünschten Wirkungen wie etwa Impotenz, Stuhl- und Harninkontinenz oder den Folgen des Testosteronmangels im Rahmen der Hormontherapie (DAVIS 2001, CLARK 2001, SHAH 2004, LUBECK 2002). Im Folgenden sollen daher die Behandlungsmethoden kurz beschrieben und auf Komplikationen und Nebenwirkungen eingegangen werden.

2.3.1 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie wurde erstmals im Jahre 1867 von Billroth als partielle Prostatektomie durchgeführt (BILLROTH 1869). Czerny gelang 1889 die erste totale Prostatektomie über einen perinealen Zugang, die postoperative Mortalität betrug 100% (WOLFF 1899). Heute sind der perineale, der laparoskopische und der retropubische Zugang möglich, wobei letzterer am häufigsten ist. Die Ergebnisse sind bei allen drei Methoden vergleichbar gut. In großen Zentren liegt die Mortalität bei nahezu Null (0-2,1%). Als perioperative Komplikationen werden Ureterligaturen, Rektumläsionen, Nachblutungen, Thrombosen, Embolien und Lähmungen im Femoralisgebiet genannt. Hinsichtlich der Langzeitkomplikationen stehen Harninkontinenz und Impotenz im Vordergrund. Die Inkontinenzrate soll zwischen drei (ZINCKE 1994) und 22 % (OLSSON 2001) liegen (siehe auch Literaturübersicht bei WIRTH 2007). Der Erhalt der sexuellen Potenz hängt vom Alter des Patienten und der Operationstechnik ab. Jüngere Patienten und solche, die mit beidseitiger Nerverhaltung operiert werden, haben eine bessere Chance auf Erholung der Sexualfunktion, die Erholungsrate liegt zwischen etwa 50 und 86% (HEIDENREICH 2008, WIRTH 2007).

2.3.2 Strahlentherapie

2.3.2.1 Externe Strahlentherapie

Obwohl randomisierte Studien fehlen, die die externe Strahlentherapie mit der radikalen Prostatektomie vergleichen, geht man davon aus, daß die onkologischen Langzeitergebnisse der vergleichbar sind. Die erste Strahlentherapie wurde 1911 von Pasteau und Degrais durchgeführt: Sie führten durch einen Katheter Radium in die Pars prostatica der Harnröhre ein (PASTEAU 1914).

Heute ist die dreidimensional geplante Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger die Methode der Wahl. Es werden an fünf Tagen in der Woche Einzeldosen von 1,8 – 2 Gy verabreicht, so daß eine Gesamtdosis von mindestens 72 Gy innerhalb von 7-8 Wochen erreicht wird. Harnblase und Rektum werden ausgeblendet, um Strahlenschäden zu minimieren. Neben radiogenen Schäden der im Zielvolumen liegenden Organe (Proktitis, Harntraktstrikturen) kann es zum Auftreten von strahleninduzierten Zweittumoren kommen. Das Risiko, nach einer Strahlentherapie der Prostata ein Rektumkarzinom zu entwickeln, ist um den Faktor 1,7 erhöht. Die Impotenzrate entspricht etwa der nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie, Harninkontinenz soll mit etwa 5% etwas seltener als nach operativer Behandlung vorkommen (WIRTH 2007).

Im Gegensatz zur Operation können die erwähnten Komplikationen nach Strahlentherapie verzögert, z.T. erst nach vielen Jahren auftreten.

2.3.2.2 Low-Dose-Rate Brachytherapie (LDR)

Die LDR besteht in der dauerhaften Implantation von reiskornkleinen „Seeds“ mittels Hohlnadeln. Die Technik wurde erstmals im Jahre 1972 angewendet (WHITMORE 1972). Als Strahlenquellen stehen Jod-125 (Halbwertszeit: 60 Tage) und Palladium-103 (Halbwertszeit: 17 Tage) zur Verfügung.

Der Vorteil der Methode besteht in der Konzentration der Dosis auf die Prostata mit entsprechender Reduzierung der Strahlenschäden an den umliegenden Organen. Die Rate erektiler Dysfunktionen entspricht jener nach nervenschonender Prostatektomie. Bei aggressiven Tumoren ist die Methode ungeeignet, in Deutschland wird sie für Tumorstadien von maximal T2a, N0, M0, Gleason-Score <7, PSA <10 ng/ml und einem Prostatavolumen < 50 ml empfohlen (STÜBINGER 2008).

2.3.2.3 High-Dose-Rate Brachytherapie (HDR)

Es handelt sich um die Kombination von externer Bestrahlung mit der anschließenden Applikation einer lokalen Strahlenquelle in Afterloading-Technik. Als Strahlenquelle wird Iridium-192 verwendet (HWZ 74 Tage). Die Strahlendosis ist etwa 1000fach höher als bei der LDR. (WAHLGREN 2007, WIRTH 2007). Als Kandidaten für diese Methode kommen Patienten mit einem Tumorstadium T2b-3 und mäßig bis schlecht differenzierten Karzinomen in Frage. Während der PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie entsprechend der Halbwertszeit des PSA rasch auf Null sinkt und ein PSA-Nachweis nach Operation als biochemisches Rezidiv gewertet wird (Nachweisgrenze 0,2 ng/ml), erreicht das PSA im Anschluß an eine Strahlentherapie erst nach 18-36 Monaten sein Minimum. Darüber hinaus tritt nach Strahlentherapie nicht selten das Bounce-Phänomen auf, ein temporärer PSA-Anstieg, der sich noch Jahre nach der Behandlung ereignen und ein Rezidiv vortäuschen kann. Ursächlich ist u.a. eine Strahlenprostatitis.

2.3.3 Hormontherapie

Daß das Wachstum der Prostata- sowie der Karzinomzellen hormonabhängig ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß Männer mit defekter 5- α -Reduktase, dem Enzym, das Testosteron in Dihydrotestosteron umwandelt, keine benigne Prostatahyperplasie (BPH) oder ein Prostatakarzinom entwickeln (WILSON 1993).

Neben der chirurgischen Kastration stehen seit den 80er Jahren Pharmaka zur Verfügung, die in den Hypothalamus-Hypophysenregelkreis eingreifen und eine medikamentöse Kastration ermöglichen (LABRIE 2002). Der Testosteronspiegel, der für eine wirksame Kastration unterschritten werden muß, lag bisher bei 50 ng/ml. Ob ein durch verbesserte Meßmethoden erreichbarer Spiegel von 20 ng/ml mit einem verlängerten Überleben verbunden ist, konnte aufgrund fehlender Langzeitstudien bisher nicht entschieden werden (HEIDENREICH 2008). Als gesichert kann gelten, daß die Überlebensrate bei chirurgischer Kastration und Behandlung mit LHRH-Agonisten gleichwertig ist (SEIDENFELD 2000).

2.3.3.1 Chirurgische Kastration

Die erste chirurgische Kastration zur Behandlung von Prostataerkrankungen wurde im Jahre 1895 beschrieben, allerdings im Rahmen der Therapie der BPH (WHITE 1895). Die chirurgische Kastration zur Behandlung des fortgeschrittenen PCA führten Huggins und Hodges im Jahre 1941 ein (HUGGINS 1972), als Modifikation ist die subkapsuläre Orchiektomie mög-

lich, die das psychische Trauma der Totalentfernung des Skrotalinhaltes vermindert, andererseits aber möglicherweise nicht zur vollständigen Ausschaltung der Hormonproduktion führt (WOLFF 2007).

Die chirurgische Kastration ist die billigste Behandlungsmethode, aber auch die psychisch belastendste. Die meisten Patienten bevorzugen daher die medikamentöse Behandlung (CLARK 2001). Die chirurgische Kastration sollte Patienten mit ausgeprägter Metastasierung vorbehalten bleiben, bei denen es durch die initiale Testosteronausschüttung im Rahmen der medikamentösen Behandlung zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommen könnte.

2.3.3.2 Medikamentöse Kastration

2.3.3.2.1 Physiologische Grundlagen

Das LHRH (Luteinisierendes-Releasing-Hormon) wurde 1971 entdeckt. Es wird im Hypothalamus gebildet und bewirkt die Freisetzung von Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikel stimulierendem Hormon (FSH) aus dem Hypophysenvorderlappen, wodurch die Leydig- und die Sertoli-Zellen zum Wachstum und zur Testosteronproduktion angeregt werden.

10% der Androgenen werden in der Nebennierenrinde (Zona reticularis) produziert. Ihre Freisetzung unterliegt der Kontrolle durch das ebenfalls im Hypothalamus gebildete Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), das die Hypophyse zur Produktion von adrenocortikotropem Hormon (ACTH) anregt. Über das Prinzip der negativen Rückkopplung bewirkt ein hoher Androgenspiegel die Verminderung der Ausschüttung hypothalamischer und hypophysärer Hormone.

2.3.3.2.2 LHRH-Agonisten

Die Behandlung mit LHRH-Agonisten wurde erstmals im Jahre 1980 von Labrie beschrieben (LABRIE 1980). Es kommt über eine Dauerstimulation der LHRH-Rezeptoren zu deren Verminderung, wodurch die LH- und FSH-Freisetzung und somit auch die Testosteronproduktion reduziert werden. Initial tritt bei bis zu 33% der Patienten durch die Rezeptorstimulation eine vermehrte Hormonausschüttung auf (sog. Flare-up-Phänomen), die etwa 10-20 Tage dauert. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung können dadurch Schmerzverstärkungen oder, im Falle von Wirbelsäulenmetastasen, neurologische Ausfälle verursacht werden (HEIDENREICH 2008).

Das Flare-up-Phänomen kann durch eine Therapie mit Antiandrogenen behandelt werden. Das Kastrationsniveau wird bei medikamentöser im Gegensatz zur chirurgischen Kastration nicht sofort erreicht, sondern erst nach 2-3 Wochen. Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte in zahlreichen Studien dennoch kein Unterschied zwischen den beiden Methoden festgestellt werden (Metanalyse von SEIDENFELD 2000).

2.3.3.2.3 LHRH-Antagonisten

Diese Substanzen blockieren kompetitiv die LHRH-Rezeptoren. Es kommt zu einem schnellen Abfall des Testosteronspiegels, das Kastrationsniveau wird innerhalb von 8 bis 24 Stunden erreicht. Der Vorteil der LHRH-Antagonisten ist das fehlende Flare-up-Phänomen. Neben den unerwünschten Wirkungen aufgrund des Testosteronmangels (siehe unten) spielen allergische Reaktionen eine wichtige Rolle.

2.3.3.2.4 Antiandrogene

Nach der chemischen Struktur unterscheidet man steroidale und nichtsteroidale Antiandrogene. Der Wirkmechanismus ist bei beiden gleich, sie blockieren kompetitiv die Androgenrezeptoren und verhindern die Wirkung von Testosteron und seinem aktiveren Metaboliten DHT. Die Testosteronproduktion selbst wird nicht gehemmt, die periphere Serumkonzentration des Testosterons ist im Falle der nichtsteroidalen Antiandrogene sogar erhöht, da die Blockade der hypothalamischen Androgenrezeptoren über das Prinzip der negativen Rückkopplung zu vermehrter LH-Freisetzung führt. Aufgrund der erhöhten peripheren Testosteronspiegel ist bei einem großen Teil der Patienten der Erhalt von Libido und Potenz möglich mit entsprechend positiver Auswirkung auf die Lebensqualität (HEIDENREICH 2008). Ein Teil dieses Testosterons wird peripher in Östrogen umgewandelt und kann Gynäkomastie und Mastodynie verursachen.

Das gilt nicht für steroidale Antiandrogene, die aufgrund ihres zusätzlichen progesteronartigen Effektes auch die LH-Freisetzung und damit die Testosteronproduktion hemmen. Als wichtige Nebenwirkung sind Sehstörungen, Lungenfibrose und Leberversagen das mit Todesfällen assoziiert war, zu nennen.

2.3.3.2.5 Östrogene

Östrogene bewirken über die negative Rückkopplung eine Absenkung der LH- und damit auch der Testosteronproduktion. Aufgrund des häufigen Auftretens kardiovaskulärer (5%) und thromboembolischer Komplikationen (6,9%) spielen sie gegenwärtig keine Rolle in der Therapie, in Deutschland wurden alle Präparate vom Markt genommen (WOLFF 2007, HEIDENREICH 2008).

2.3.3.2.6 5- α -Reduktase-Hemmer

Sie hemmen das Enzym, das Testosteron in seinen aktiveren Metaboliten DHT umwandelt. Als Monotherapeutika haben sich 5- α -Reduktase-Hemmer bisher nicht etablieren können, da sie in Studien lediglich zu einer Senkung des PSA-Wertes ohne klinisches Korrelat führten. Derzeit wird geprüft, ob sie zur Prävention des PCA eingesetzt werden können (REDUCE-Studie: Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events, MUSQUERA 2007).

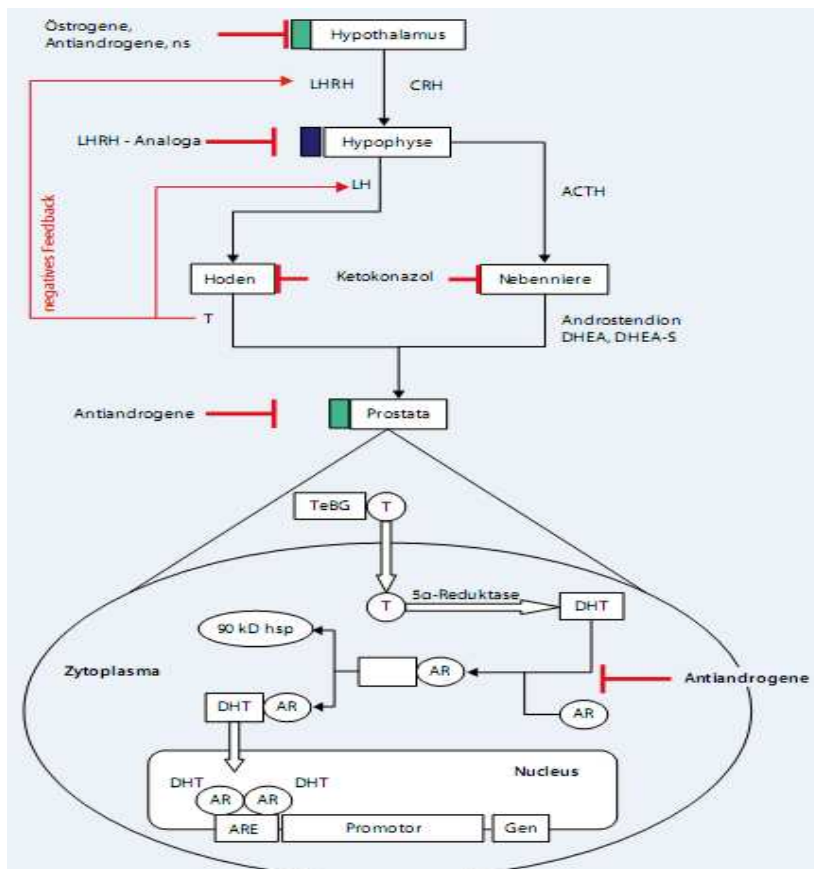


Abb. 2.3: Mechanismus von Pharmaka in der Hormontherapie (aus: HEIDENREICH 2008)

2.3.4 Nebenwirkungen des Androgenentzugs

Durch die Senkung des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau treten eine Reihe charakteristischer Symptome auf, die als Androgenentzugssyndrom bezeichnet werden. Es handelt sich um körperliche Schwäche, Müdigkeit, Hitzewallungen, Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Gynäkomastie, Stimmungsschwankungen, Anämie und Osteoporose. Hinzu kommt häufig depressive Verstimmung (WOLFF 2007, HEIDENREICH 2008, HIGANO 2003).

Die Häufigkeit der Symptomatik variiert interindividuell und ist darüber hinaus abhängig von der gewählten Behandlungsmethode (Mono- vs. Kombinationstherapie) und vom gewählten Präparat.

2.3.4.1 Hitzewallungen

Die Häufigkeit wird in der Literatur mit bis zu 80% beschrieben. Aus Patientensicht handelt es sich um eine der am meisten störend empfundenen Nebenwirkungen. Ursächlich ist die durch den Androgenmangel verminderte Synthese von Endorphinen mit inhibitorischer Wirkung auf die Thermoregulation im Hypothalamus. Die resultierende Hyperthermie wird durch periphere Vasodilatation kompensiert, was sich als Hitzewallungen bemerkbar macht (HEIDENREICH 2008).

2.3.4.2 Gynäkomastie

Die Häufigkeit schwankt in Abhängigkeit von der Behandlungsform zwischen 10% (Orchiektomie), 25% (Monotherapie mit LHRH-Analoga) und 50% (Kombinationstherapie). Ursächlich ist die Umwandlung von zirkulierendem Testosteron in Östrogen. Prophylaktisch kann eine Radiatio 15-20 Gray versucht werden (POTOSKY 2001, WOLFF 2007).

2.3.4.3 Osteoporose

Bei gesunden Männern beträgt der Verlust an Knochenmasse ca. 0,5% pro Jahr, unter Hormontherapie liegt er bei etwa 5%. Das Risiko, eine Schenkelhalsfraktur zu erleiden, ist für Patienten unter Androgenentzug im Vergleich zu altersgleichen Männern um das 5fache erhöht. Nach einer Therapiedauer von vier Jahren hatten 50% der Patienten eine Osteoporose entwickelt, nach 10 Jahren waren es 100% (HIGANO 2008).

2.3.4.4 Anämie

Die Entwicklung einer normochromen, normozytären Anämie ist im Verlauf der Behandlung relativ häufig, bei etwa 13% der Patienten sollen schwere Verläufe auftreten. Nach Absetzen der Therapie ist die Anämie reversibel (HIGANO 2003).

2.3.4.5 Müdigkeit

Bis zu 65% der Patienten unter Hormontherapie klagen über Müdigkeit. Ursächlich kann der Verlust an Muskelmasse sein. Es zeigte sich, daß der Umfang der Armmuskulatur im Laufe der Behandlung abnahm. Darüber hinaus kann natürlich auch eine begleitende Anämie zu Müdigkeit führen oder körperlicher Ausdruck von Angst und Depression sein (STONE 2000, LEBRET 2008).

2.3.4.6 Erektile Dysfunktion

Die Häufigkeit des Potenzverlustes hängt in hohem Maße von der Art der Therapie ab. Bei einer Monotherapie mit LHRH-Analoga liegt die Impotenzrate bei nahezu 100%; bei Verwendung nichtsteroidaler Antiandrogen kann anfänglich bei 70-80% der Patienten die Potenz erhalten werden, allerdings sind für nichtsteroidale Antiandrogene schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben worden (hepatische Dysfunktion, Lungenfibrose), die den Einsatz limitieren (HEIDENREICH 2008).

2.4 Das Konzept "Lebensqualität"

Der Begriff Lebensqualität wurde vermutlich erstmals 1920 von dem britischen Wirtschaftswissenschaftler Pigou verwendet. In seinem Buch "The economics of welfare" beschrieb er die Auswirkungen staatlicher Subventionen auf die Lebensqualität der unteren sozialen Schichten (PIGOU 1920). Das Buch geriet nach dem 2. Weltkrieg in Vergessenheit.

In den USA tauchte „Lebensqualität“ im Jahre 1960 im "Report of the President's Commission on National Goals" auf (SCHUESSLER 1985). In Deutschland erwähnte Bundeskanzler Willy Brandt den Begriff im Jahre 1967 in einer Rede über die Lebensqualität der Bevölkerung als Ziel des Sozialstaates (BULLINGER 1997).

In die Medizin hatte die Lebensqualität ebenfalls in den 60er Jahren Einzug gehalten. Die erste bei "Pubmed" gelistete Publikation stammt aus dem Jahre 1966, als Elkington einen Aufsatz unter dem Titel "Medicine and quality of life" veröffentlichte (ELKINGTON 1966). 1977 wurde "Quality of life" in die Liste der Stichworte der US National Library of Medicine

aufgenommen (WOOD-DAUPHINEE 1999). Das Interesse an der Lebensqualität als Endpunkt klinischer Studien war anfangs gegenüber den traditionellen Studienzielen wie rezidivfreies Überleben oder Gesamtüberlebensdauer von untergeordneter Bedeutung. Im Jahre 1976/77 etwa hatten nur 4% der Studien "Lebensqualität" als Endpunkt (De HAES 1985). Zwischen 1966 und 1974 fand man bei "Pubmed" und "Medline" 40 Einträge zu diesem Thema, 1980 waren es bereits 606, 2001 gab es 9536 Titel (KUBER 2002, WOOD-DAUPHINEE 1999), heute (01.02.2009) sind es 125 735.

Dennoch existiert nach wie vor keine einheitliche Definition dessen, was genau man unter LQ zu verstehen hat. Der britisch-österreichische Philosoph Karl Raimund Popper z.B. antwortete auf die Frage nach dieser Definition mit einer wegwerfenden Handbewegung und dem Satz „Never try to define quality of life“ (KÜCHLER 2000). Trotzdem hat es natürlich nicht an Versuchen gefehlt, den Begriff "Lebensqualität" zu definieren. Die WHO etwa definierte ihn wie folgt:

"Quality of life is defined as an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment." (WHO 1993)

Andere Definitionen lauten z.B.:

"the value assigned to opportunity, perception, functional status, impairment and death, associated with events or conditions as influenced by disease, injuries, treatments or policy." (PATRICK 1988)

"patients' appraisal of and satisfaction with their current level of functioning compared to what they perceive to be possible or ideal" (CELLA 1993)

"individuals' overall satisfaction with life and their general sense of personal well-being" (SHUMAKER 1990)

"a pragmatic day-to-day functional representation of a patient's physical, psychological, and social response to disease and its treatment" (SCHIPPER 1990)

"conceptually, QL has to do with the sense of satisfaction and well-being that an individual feels about his or her life, and qualities such as the degree to which an individual succeeds in accomplishing his desires and the extent to which a person's hopes and ambitions are matched and fulfilled by experience." (OSOBA 1991)

Quality of life is a state of well-being which is a composite of two components: 1) the ability to perform everyday activities which reflect physical, psychological, and social well-being and 2) patient satisfaction with levels of functioning and the control of disease and/or treatment-related symptoms. (GOTAY 1992)

Es ist klar, daß es noch zahlreiche weitere Definitionen gibt, vermutlich sind es Hunderte (KÜCHLER 2007). Übereinstimmung herrscht darin, daß "Lebensqualität" ein multifaktorielles Konzept ist, das körperliche, psychische, soziale sowie krankheits- und behandlungsspezifische Faktoren umfaßt und sich auf Gegenwart, Vergangenheit und Zukunft bezieht (FELD 1995, BIERMANN 1999).

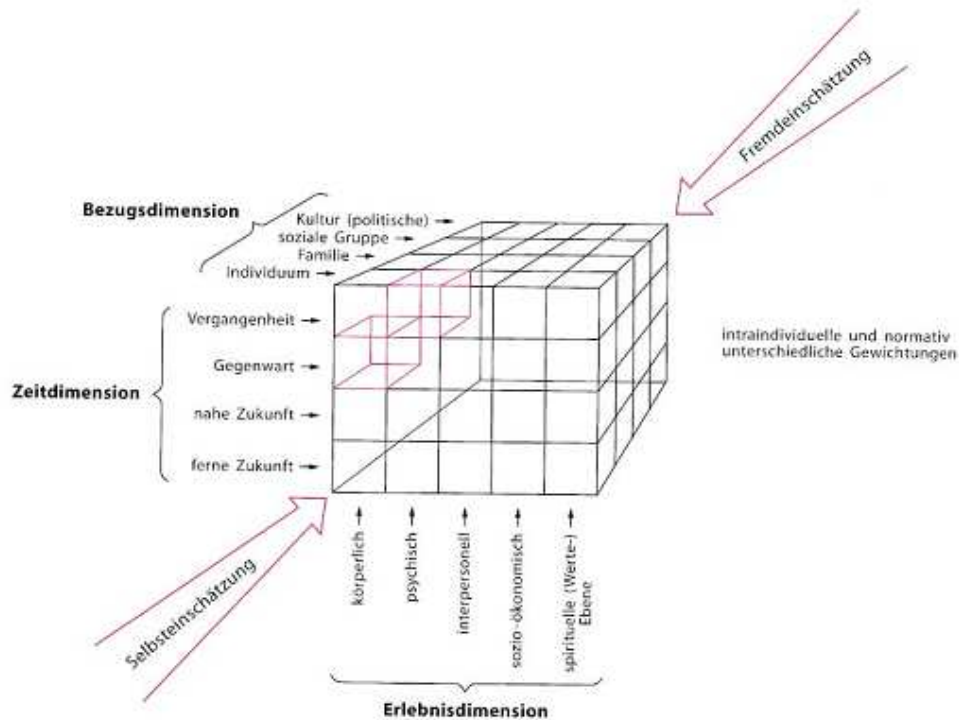


Abb. 2.4: Dimensionen der Lebensqualität (aus BIERMANN 1999)

2.4.1 Messung von Lebensqualität

Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Instrumente entwickelt, um die Lebensqualität bei Gesunden und bei Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zu messen. Man unterscheidet Globalmaße, Funktionsindizes und multidimensionale Instrumente, sowie zwischen Verfahren, bei denen die Lebensqualität durch den Behandler beurteilt wird und solchen, bei denen der Patient selbst sie bewertet. Die nachfolgende Tabelle nennt einige gängige Instrumente, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Globalmaße	Funktionsindizes	Multidimensionale Maße
Visual Analog Scale	Karnofsky-Index	Linear Analogue Self-Assessment (LASA)
Time without Symptoms or Toxicity (TWIST)	Eastern Cooperative Oncology Group WHO Scales	Functional Living Index for Cancer (FLIC) Spitzer-Index EORTC-QLQ C30 Sickness Impact profile (SIP) Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Psychological Adjustment to Illness Scale (PAIS) 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Duke Health Profile Ferrans and Powers Quality-of-Life Index (QLI) Quality of Well Being Scale Cancer Rehabilitation Evaluation System - Short Form (CARES-SF) McMaster Health Index Questionnaire University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index (UCLA PCI) Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) Hospital Anxiety and depression scale (HADS) Expanded Prostate Cancer Index-Composite (EPIC) Nottingham Health profile (NH)

Tab. 2.3: Einige Instrumente zur Messung von LQ (nach BIERMANN 1999, WOOD-DAUPHINEE 1999, CELLA 1995, PENSON 2003, FAYERS 1997)

Zahlreiche Studien zeigten, daß Ärzte die Lebensqualität ihrer Patienten oft anders (schlechter) bewerten als die Patienten selbst (Da SILVA 1993, SPITZER 1981, SLEVIN 1988, OSOBA 2007). Darüber hinaus ist bekannt, daß Krankheit und Behinderung nicht notwendigerweise mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Krebskranke in Remission etwa weisen eine ebenso hohe oder sogar höhere Lebensqualität auf wie die Durchschnittsbevölkerung (HERSCHBACH 2002).

Mittlerweile besteht Einigkeit darüber, daß Lebensqualität nur vom Patienten selbst beurteilt werden sollte, mittels sogenannter "self-assessment" Fragebögen, zumal sich gezeigt hat, daß bei Fragebögen, die nicht selbst ausgefüllt werden, die Tendenz besteht, die Lebensqualität besser anzugeben als es der Realität entspricht (FAYERS 1997).

Problematisch wird dieses Vorgehen bei Schwerstkranken, die nicht in der Lage sind, einen solchen Fragebogen selbst auszufüllen, denn gerade sie sind es ja, bei denen die Lebensqualität in hohem Maße über die Therapie entscheidet (CELLA 1995).

In der Onkologie waren vermutlich Priestman und Baum die ersten, die einen "self-assessment" Fragebogen verwendeten, beruhend auf dem Prinzip des "linear analogue self-assessment" (LASA), einer Linie, deren Endpunkte den besten bzw. schlechtesten Zustand bedeuten (PRIESTMAN 1976).

Insgesamt sollen mittlerweile ca. 1500 Instrumente zur Messung der LQ zur Verfügung stehen (BULLINGER 2000). Ein allgemein akzeptierter "Gold-Standard" existiert nicht. Dennoch herrscht Einigkeit, daß ein Fragebogen die folgenden Anforderungen erfüllen muß. Er soll:

- vom Patienten selbst ausfüllbar sein
- multidimensional sein, d. h. somatische, psychische und soziale Dimensionen der Lebensqualität erfassen,
- vorwiegend aus Skalen und weniger aus Einzelitems bestehen
- ausreichende psychometrische Eigenschaften (vor allem Reliabilität, Validität und Sensitivität) besitzen,
- möglichst kurz sein, in der Regel maximal 10–15 min Ausfüllzeit
- kulturell übergreifend anwendbar sein

(KÜCHLER 2007)

In Europa hat sich für onkologische Fragestellungen der im Jahre 1993 entwickelte EORTC-QLQ-C30 durchgesetzt, eine überarbeitete Fassung des QLQ-C36 aus dem Jahre 1987 (AARONSON 1993). In den USA hingegen ist der FACT das Mittel der Wahl (CELLA 1995). Zahlreiche Untersuchungen zur Reliabilität und Validität dieser Fragebögen wurden veröffentlicht, so daß die Wahl des Fragebogens von der Fragestellung und vom kulturellen Umfeld abhängt, das Probleme bei der Übersetzung der meist auf Englisch entwickelten Fragebögen verursachen kann: in den USA gängige Beispiele für Entfernungen wie "one block" oder für gemäßigte Anstrengungen wie Bowling sind in Europa und Asien nicht ohne weiteres verständlich (BULLINGER 1998).

Für tumorspezifische Fragestellungen stehen Zusatzmodule zur Verfügung, im angloamerikanischen Raum z.B.

Prostate Cancer-Specific Quality of-Life Instrument (PROSQOLI)

UCLA Prostate Cancer Index (PCI)

Prostate Cancer Treatment Outcome Questionnaire (PCTO-Q)

Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)

(LITWIN 1999, PENSON 2003a)

Als prostataspezifische Zusatzmodule existieren in Europa das „Prostatamodul“ als tumorspezifische Ergänzung zum EORTC-QLQ-C-30 (BESTMANN 2002, 2006) und der EORTC-QLQ-PR 25. Letzterer ist erst kürzlich ins Deutsche übersetzt worden und zurzeit Gegenstand der Evaluation.

3. Material und Methoden

In einer retrospektiven Querschnittstudie sollte die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Hormontherapie mittels des LHRH-Agonisten Leuprorelinacetat ("Enantone®", "Trenantone®") geprüft werden.

An der Studie beteiligt waren 167 urologische Kliniken und Praxen im gesamten Bundesgebiet.

Einschlußkriterium für die Patienten war ein Behandlungszeitraum von mindestens 5 Jahren zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Es konnten insgesamt 1224 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Zur Datenerhebung wurde ein vom Urologen auszufüllender Erhebungsbogen verwendet.

Zusätzlich wurde ein Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (siehe Anhang) an die Patienten verschickt, sowie an 100 Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die als Kontrollgruppe dienten. Die Rücklaufquote der Fragebögen lag bei 59,6% (729 der 1224 Patienten).

Alle Daten wurden entsprechen den Datenschutzbestimmungen anonymisiert.

Die Datenauswertung erfolgte deskriptiv und analytisch mit Hilfe des Programmes SPSS. Aufgrund der unterschiedlichen Stichprobengrößen wurde zunächst mittels Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen geprüft, da Varianzgleichheit die Aussagekraft des Mittelwertvergleichs erhöht.

Im Anschluß erfolgte mittels t-Test die Prüfung auf Gleichheit der Mittelwerte. Das Signifikanzniveau lag bei 5%.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

4.1.1 Patientenzahlen

Es liegen Daten von 1224 Patienten aus insgesamt 167 Zentren vor, die Anzahl der Patienten je teilnehmendes Zentrum streut dabei von 1 bis 40 Patienten pro Zentrum.

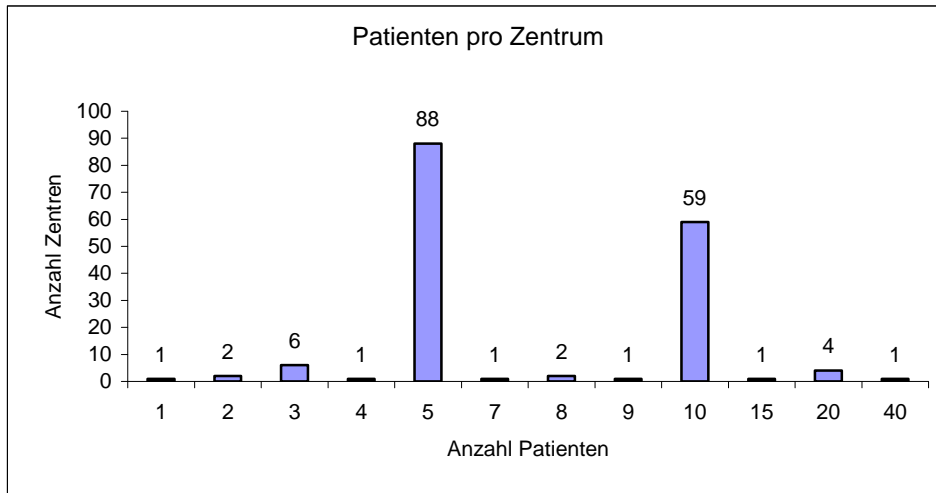


Abb. 4.1: Patienten pro Zentrum

4.1.2 Altersverteilung

Von 1196 (98%) der 1224 Patienten konnte das Alter ermittelt werden. 48% waren zwischen 70 und 79 Jahre alt. Die zweitgrößte Altersgruppe stellten die 60-69jährigen mit 32%. Abb. 3.2 zeigt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Dokumentation. Da die Dokumentation teilweise deutlich später erfolgte, differiert die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Dokumentation geringfügig in dem Sinne, daß die Altersklasse der unter 60jährigen kleiner wurde, während der Anteil der älteren Patienten zunahm.

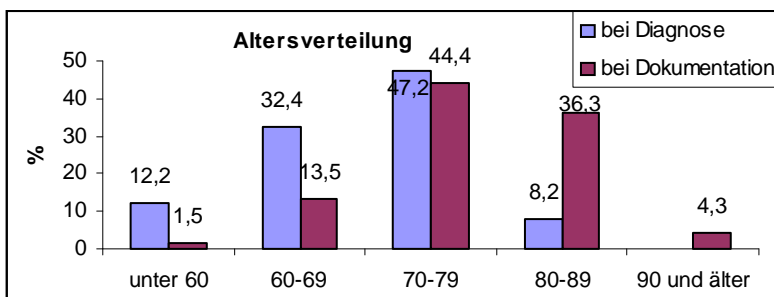


Abb. 4.2: Altersverteilung bei Diagnose/Dokumentation

4.1.3 PSA-Werte bei Diagnosestellung

Bei 1182 (97%) der Patienten konnte initial der PSA-Wert bestimmt werden. Er lag im Mittel bei 40ng/ml (Median: 17 ng/ml; Standardabweichung: 120 ng/ml). Die prozentuale Verteilung ist in Abb. 4.3 dargestellt.

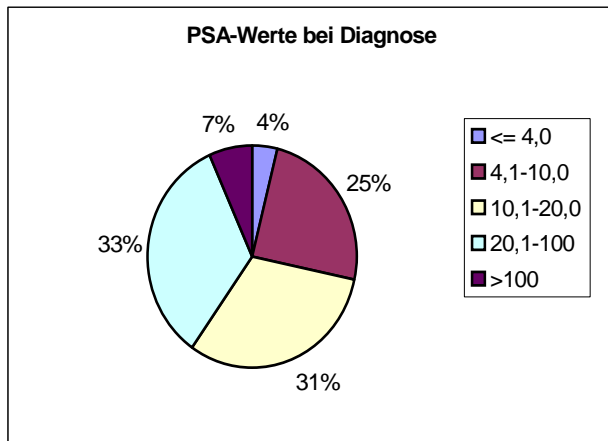


Abb. 4.3: Häufigkeitsverteilung der PSA-Werte

4.1.4 TNM-Stadium

Gemäß der TNM-Klassifikation (SCHLOMM: 396) werden die Stadien T1 (klinisch inapparenter Primärtumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar), T2 (Primärtumor beschränkt auf Prostata) und T3 (Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel) in Subgruppen unterteilt: T1a: Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% des Resektionsgewebes; T1b: Inzidenteller Tumor: histologisch in >5% des Resektionsgewebes; T1c Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie bei erhöhtem PSA-Wert.

T2a: Tumor befallt $\leq 50\%$ eines Seitenlappens; T2b: Tumor befallt $>50\%$ eines Seitenlappens; T2c: Tumor befallt beide Seitenlappen.

T3a: Extrakapsularer Tumor; T3b: Tumor infiltrierte die Samenblase(n)

Bei 1176 (96%) Patienten lag eine Stadieneinteilung vor. Zur Vereinfachung der Darstellung beschränken wir uns auf die Darstellung der Stadien I-IV ohne Subgruppen:

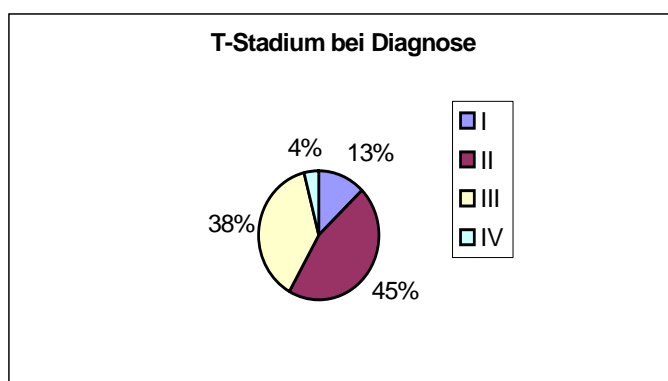


Abb. 4.4: T-Stadium bei Diagnose

Bei 1120 Patienten (91,5%) wurde der Lymphknotenstatus bestimmt. Daten über den Metastasierungsstatus lagen von 1123 Patienten (92%) vor. Die Verteilungen waren wie folgt:

N0	N1	NX	M0	M1	MX
466 (42%)	62 (5%)	592 (53%)	819 (73%)	80 (7%)	224 (20%)

Tab. 4.1: NM-Status bei Diagnose

4.1.5 WHO-Klassifikation

Das neue WHO-Gradingssystem basiert auf der glandulären Differenzierung und dem Grad der nukleären Anaplasie mit einem numerischen Score von 1–5 für die Grade der glandulären Differenzierung und I-III für das Ausmaß der nukleären Anaplasie. Die Summe der numerischen Scores der glandulären Differenzierung und die Grade der nukleären Anaplasie ergeben WHO-Malignitätsgrade von 2–8. Ein Beispiel: Histologischer Grad 5, ausgeprägte Anaplasie Grad III = WHO-Grad 8 (HELPAP 2002: 124).

Die Dokumentation in dieser Studie erfolgte nach dem älteren System von Mostofi, das in die WHO-Klassifikation übernommen wurde: Grad 1: Der Tumor bildet Drüsen. Die Tumorzellen weisen eine geringe Kernatypie mit kleinen spärlichen Nukleolen ohne Mitosen auf. Grad 2: Der Tumor bildet Drüsen, die in den Zellen eine mäßiggradige Kernatypie aufweisen. Die glandulären Strukturen sind wenig differenziert. Es finden sich prominente Nukleolen. Grad 3: Der Tumor bildet Drüsen, jedoch mit einer deutlichen Kernatypie, z. T. sind keine Drüsen mehr vorhanden. Zahlreiche prominente Nukleolen und Mitosen beherrschen das Bild (HELPAP 2002: 124).

Von 898 Patienten (73%) lagen Daten vor: 9% (79 Patienten) wiesen Grad 1 auf, 67% (603 Patienten) Grad 2 und 24% (216 Patienten) Grad 3.

4.1.6 Gleason-Klassifikation

Das Gleason-Grading basiert auf den verschiedenen Wachstumsmustern des Prostatakarzinoms, wobei der Verlust des histologischen Architekturmusters und die zunehmende Entdifferenzierung die steigende Malignität des Karzinoms anzeigen. Da im Prostatakarzinom normalerweise mehrere unterschiedliche Wachstumsmuster vorliegen, ist das Gradingssystem in ein primäres (vorherrschendes) und sekundäres (weiteres) Muster unterteilt. Aus den 5 primären und 5 sekundären Grundmustern werden über ein Punktsystem der niedrigste und höchste Malignitätsgrad (1+1 bzw. 5+5) abgeleitet (HELPAP 2002: 123).

Daten zum primären Muster lagen von 664 Patienten (54%) vor, zum sekundären Muster von 662 Patienten (54%). Der Gesamtscore wurde für 694 (57%) Patienten bestimmt. Zur Vereinfachung unterteilten wir die neun Stufen in vier Schweregradklassen.

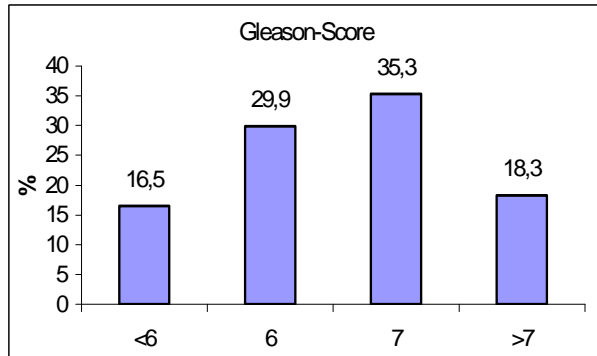


Abb. 4.5: Gleason-Score unterteilt in vier Schweregrade

4.2 Vergleich zwischen stabilem und progredientem Krankheitsverlauf

Anhand des klinischen und/oder des PSA-Verlaufs wurde das Gesamtkollektiv in Patienten mit progredientem und stabilem Krankheitsverlauf unterteilt. Die Gruppe mit progredientem Verlauf bestand aus 294 Patienten (24,5%), die mit stabilem Verlauf aus 907 (75,5%).

Es zeigte sich, daß bei ca. 70% der Patienten die Einstufung anhand des PSA-Verlaufs vorgenommen wurde.

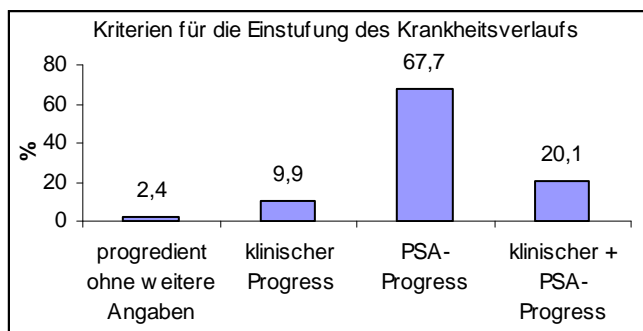


Abb. 4.6: Einteilungskriterien

4.2.1 PSA-Wert

Aus der Gruppe mit progredientem Verlauf lagen Daten von 280 (95%) Patienten vor, aus der Gruppe mit stabilem Verlauf von 879 (97%). Erwartungsgemäß wiesen die Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf eine Verschiebung zu höheren PSA-Werten auf.

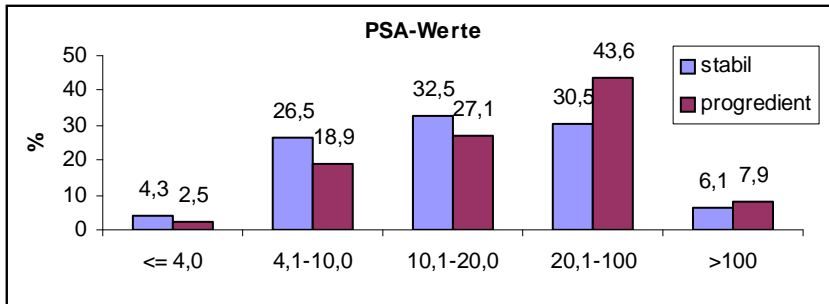


Abb. 4.7: Vergleich der PSA-Werte bei progredientem und stabilem Verlauf

4.2.2 TNM- und WHO-Klassifikation

Zum Tumorstadium lagen Informationen von 278 (95%) Patienten aus der Gruppe mit progredientem Verlauf vor und von 886 (98%) aus der Gruppe mit stabilem Verlauf. Die prozentuale Darstellung zeigt eine leichte Verschiebung zugunsten der stabilen Patienten von T-Stadium 4 nach T-Stadium 3.

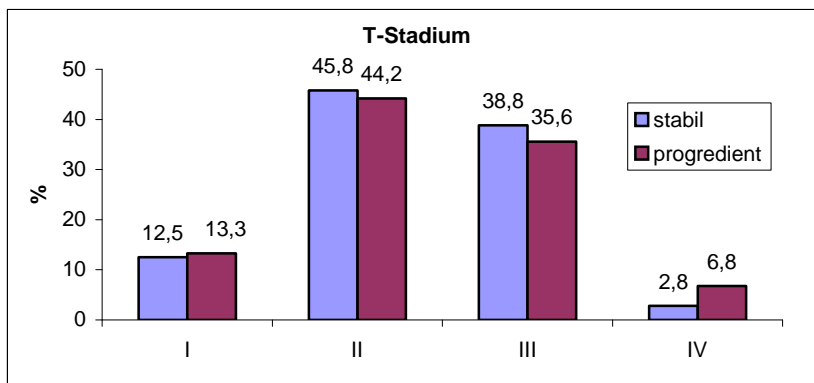


Abb. 4.8: T-Stadium bei stabilem und progredientem Verlauf

Zum Lymphknoten- und Metastasierungsstatus wurde in diesen Gruppen keine Auswertung durchgeführt.

Zum WHO-Grading (dreistufiges Schema nach Mostofi, siehe 4.1.5) lagen Daten von 233 (79%) Patienten mit progressivem Verlauf vor und von 656 (72%) Patienten mit stabilem Verlauf. Auch hier zeigte sich, daß Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf ein insgesamt niedrigeres WHO-Stadium aufwiesen.

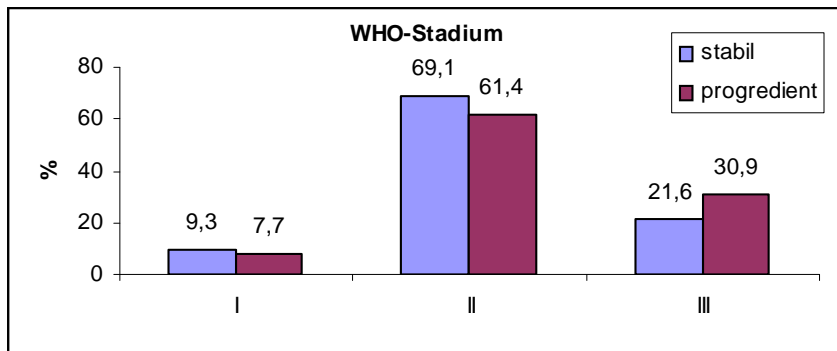


Abb. 4.9: WHO-Stadium bei stabilem und progredientem Verlauf

4.2.3 Gleason-Klassifikation

Zum primären Muster lagen Daten von 141 (48%) Patienten mit progredientem und von 508 (56%) Patienten mit stabilem Verlauf vor. Das sekundäre Muster wurde in beiden Gruppen bei einem Patienten weniger bestimmt (140 bzw. 507), was auf die prozentualen Anteile keine Auswirkungen hatte. Ein Gesamtscore lag bei 150 (51%) Patienten mit progredientem Verlauf vor und bei 528 (58%) Patienten mit stabilem Verlauf. Wir faßten auch hier wieder die neun Stufen zusammen.

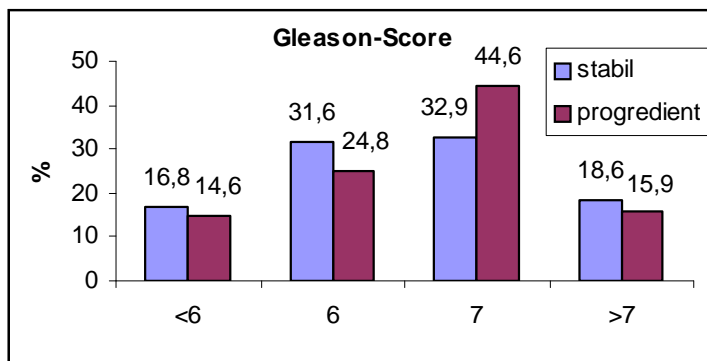


Abb. 4.10: Gleason-Score bei stabilem und progredientem Verlauf

4.3 Radikale Prostatektomie nach Diagnosestellung

290 (24%) der 1224 Patienten wurden mittels radikaler Prostatektomie behandelt.

4.3.1 TNM-Stadium und Resektionsstatus

Von 281 (97%) Patienten lagen postoperativ Informationen über das **T-Stadium** vor. Zur Vereinfachung verzichten wir auf die Darstellung der Subgruppen (siehe 4.1.4).

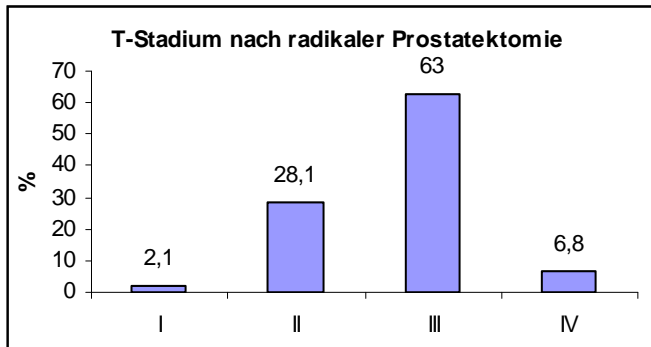


Abb. 4.11: T-Stadium nach RP

Ein Vergleich des T-Stadiums prä- und postoperativ ergab folgende Änderungen des T-Status:

Korrekte Einstufung: 63%

Herunterstufung („downstaging“) um eine Stufe: 3,2%

Hochstufung („upstaging“) um eine Stufe: 30,2%

Hochstufung um 2 Stufen: 3,6%

Informationen zum **Lymphknoten- und Metastasierungsstatus** waren von 276 (95%) bzw. 273 (94%) Patienten verfügbar.

N0	N1	NX	M0	M1	MX
187 (68%)	78 (28%)	11 (4%)	239 (87%)	5 (2%)	29 (11%)

Tab. 4.2: NM-Status nach radikaler Prostatektomie

Der **Resektionsstatus** war bei 134 (46%) Patienten negativ, bei 67 (23%) Patienten positiv und bei 89 (31%) Patienten unbekannt.

4.3.2 Ausgangs-PSA in Abhängigkeit von Lymphknoten- oder Resektionsstatus

Bei 272 von 290 Patienten (94%), die radikal Prostataktomiert wurden, wurde der präoperative PSA-Wert bestimmt. Er lag im Mittel bei 33 ng/ml (Median: 15 ng/ml; Standardabweichung 60 ng/ml). Die Verteilung unterscheidet sich kaum von der des Gesamtkollektivs.

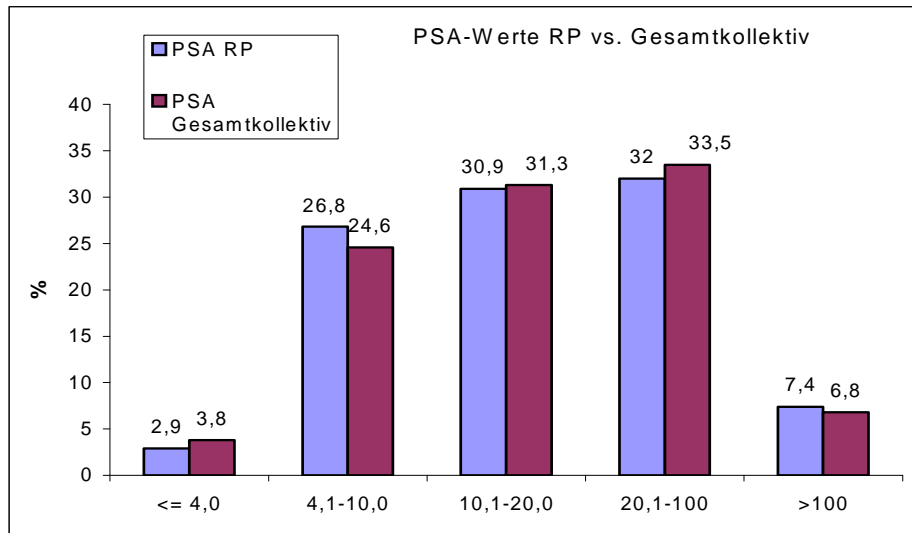


Abb. 4.12: PSA-Werte präoperativ bei RP im Vergleich zum Gesamtkollektiv

Bei 261 dieser Patienten (90%) wurde der LK-Status bestimmt. Er war bei 174 (67%) Patienten negativ, bei 77 (29,5%) positiv und bei 10 (3,5%) unbekannt.

N0-Patienten hatten einen niedrigeren mittleren PSA-Ausgangswert (29 ng/ml; Median: 13 ng/ml; Standardabweichung: 66 ng/ml) als N1-Patienten (46 ng/ml; Median: 27 ng/ml; Standardabweichung: 52 ng/ml).

Es zeigte sich, daß sich in den Klassen mit den höchsten PSA-Werten deutlich mehr Patienten mit positivem LK-Status befanden.

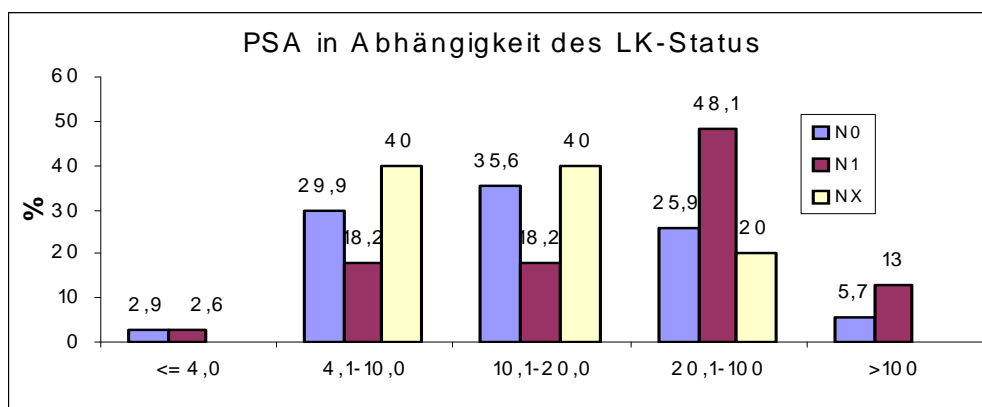


Abb. 4.13: PSA-Werte bei unterschiedlichem LK-Status

Der Resektionsstatus war bei 216 der 290 Patienten (75%) bekannt. Er war bei 129 (60%) Patienten negativ, bei 64 (29,5%) positiv und bei 23 (10,5%) unbekannt.

Die mittleren PSA-Werte unterschieden sich nur unwesentlich:

R0: 33 ng/ml; Median: 13 ng/ml; Standardabweichung: 78 ng/ml

R1: 38 ng/ml; Median: 20 ng/ml; Standardabweichung: 43 ng/ml

RX: 35 ng/ml; Median: 22 ng/ml; Standardabweichung: 44 ng/ml

Auch bezogen auf den Resektionsstatus zeigte sich, daß sich in den Klassen mit höheren PSA-Ausgangswerten ein größerer Anteil von Patienten mit positivem Status befand.

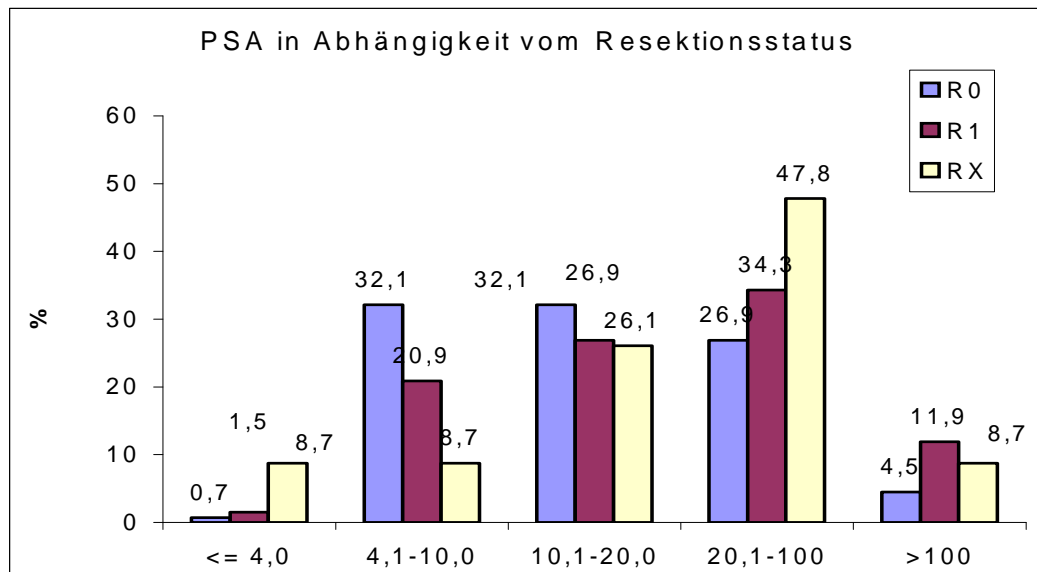


Abb. 4.14: PSA-Werte bei unterschiedlichem Resektionsstatus

4.3.3 WHO-Status nach RP

Der Vergleich des WHO-Status mit dem Gesamtkollektiv (s. 4.1.5) ergab, daß in ca. 25% der Fälle eine Hochstufung von Stadium II zu Stadium III stattgefunden hatte.

Korrekte Einstufung: 70,5 %

Herunterstufung („downstaging“) um eine Stufe: 2,9%

Hochstufung („upstaging“) um eine Stufe: 25%

Hochstufung um 2 Stufen: 1%

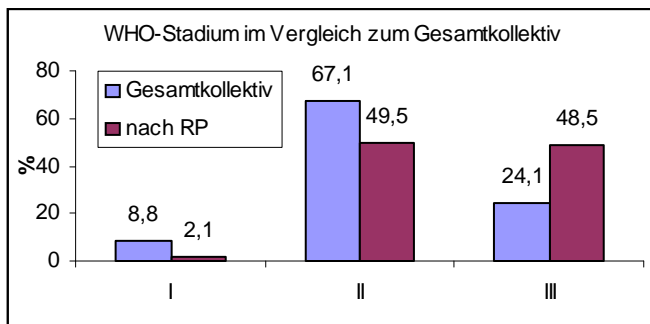


Abb. 4.15: WHO-Stadien beim Gesamtkollektiv und nach RP

4.3.4 Gleason-Klassifikation nach RP

Bei 136 (47%) der Patienten wurde das primäre Muster bestimmt, bei 135 (47%) Patienten das sekundäre. Ein Gesamtscore lag bei 147 (51%) Patienten vor.

In der Gesamtgruppe der Patienten hatten knapp 17 % einen Gleason-Score von 5 oder geringer, in der Gruppe der Patienten mit RP sind dies nur knapp 8 %. Auch in den schlechteren Scores ist eine deutliche Verschiebung nach oben zu sehen.

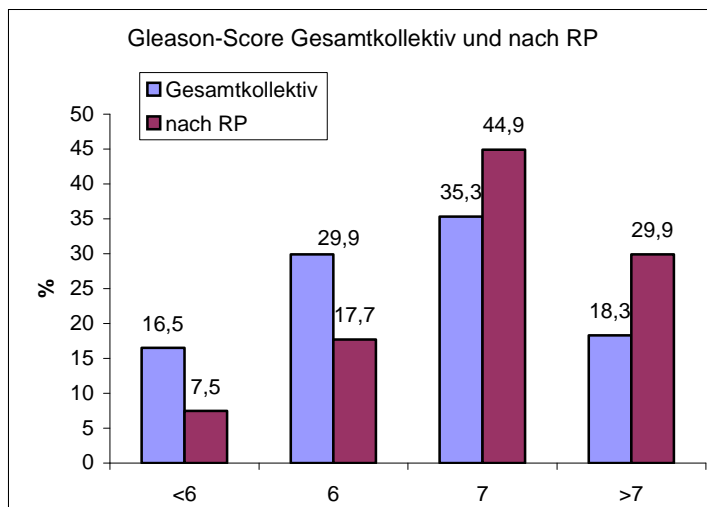


Abb. 4.16: Gleason-Klassifikation beim Gesamtkollektiv und nach RP

Im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie ergaben sich folgende Änderungen:

Korrekte Einstufung: 75 %

Herunterstufung („downstaging“) um eine Stufe: 1 %

Hochstufung („upstaging“) um eine Stufe: 18%

Hochstufung um 2 Stufen: 5 %

Hochstufung um 3 Stufen: 1%

4.4 Radiotherapie nach Diagnosestellung

124 (11%) Patienten erhielten eine Radiotherapie. Bei 101 (81,5%) Patienten lagen Informationen über die Art der Behandlung vor: 98% wurden mittels externer Bestrahlung behandelt, nur 2% erhielten eine Brachytherapie.

Die Strahlendosis konnte bei 106 (85%) Patienten ermittelt werden:

Bei 34% lag sie unter 65 Gy, bei 56% zwischen 65 und 72 Gy, und bei 10% war sie größer als 72 Gy.

4.5 Primäre Hormontherapie nach Diagnosestellung

991 (81%) der 1224 Patienten erhielten eine primäre Hormontherapie. In 93% handelte es sich um eine kontinuierliche Therapie, bei lediglich 7% der Patienten um eine intermittierende.

Eine Monotherapie wurde bei 11% durchgeführt. Nur 0,5% der Patienten erhielten eine Dreifachhormonblockade.

In 63% (620 Patienten) der Fälle wurde die Therapie als „Flare-up“-Prophylaxe durchgeführt. 23 % (106 Patienten) erhielten eine maximale Androgenblockade.

4.6 Behandlung mit dem LHRH-Agonisten Leuprorelinacetat

4.6.1 Alle Patienten

Von 808 (66%) Patienten lagen Daten über die Behandlungsdauer vor. Die mittlere Behandlungsdauer betrug sieben Jahre (Median: 6,4 Jahre, Standardabweichung: 2,4 Jahre).

Bei 66% dieser Patienten lag sie zwischen sechs und 10 Jahren, 16% wurden länger als 10 Jahre behandelt.

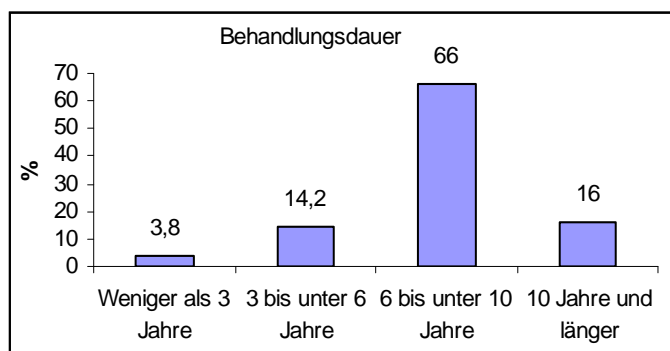


Abb. 4.17: Behandlungsdauer mit LHRH-Agonisten

4.6.2 Patienten mit stabilem vs. progredientem Verlauf

Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf wurden im Mittel 7,5 Jahre behandelt (Median: 7 Jahre, Standardabweichung: 2,4 Jahre). Bei Patienten mit stabilem Verlauf war die Behandlungsdauer kürzer, sie betrug 6,7 Jahre (Median: 6,2, Standardabweichung: 2,3 Jahre). Bei Behandlungsdauern über 10 Jahre überwog der Anteil an Patienten mit progredientem Verlauf.

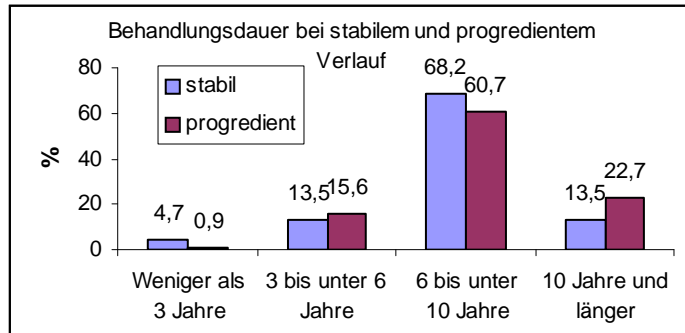


Abb. 4.18: Behandlungsdauer bei stabilem und progredientem Krankheitsverlauf

4.6.3 Indikation zur Behandlung mit Enantone/Trenantone

Folgende Indikationen konnten anhand der Aktenlage eruiert werden. Da bei einigen Patienten mehrere Indikationen vorlagen, ist die Summe größer als 100%:

Fortgeschrittenes PCA: 47% (562 Patienten)

adjuvante HT: 18% (216 Patienten)

PSA-Progress: 13% (163 Patienten)

neoadjuvante HT: 5% (63 Patienten)

andere Gründe: 31% (368 Patienten). Hierunter fallen:

 Patientenwunsch: 34%

 Altersgründe: 22%

 Mangelnde OP-Fähigkeit / Komorbidität: 19%

 Sonstige/unbekannt: 25%

Die Indikation zur adjuvanten Hormontherapie wurde gestellt, wenn ein positiver Lymphknoten- oder Resektionsstatus, ein pathologisch gesichertes Tumorstadium T3 oder ein initial erhöhtes PSA vorlagen. Das PSA dieser Patienten betrug im Mittel 64 ng/ml, das des Gesamtkollektivs 40 ng/ml.

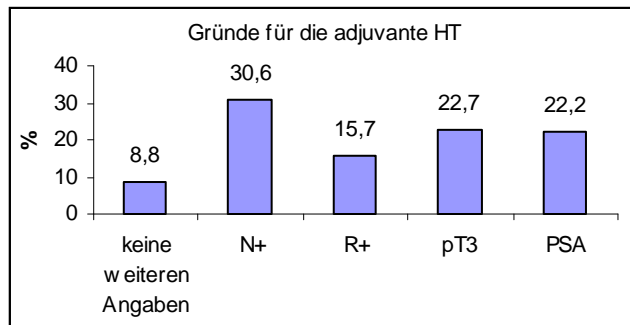


Abb. 4.19: Gründe für eine adjuvante HT

Eine neoadjuvante Hormontherapie wurde nur bei 5% der Patienten durchgeführt und dauerte bei der Mehrheit dieser Patienten weniger als 3 Monate.

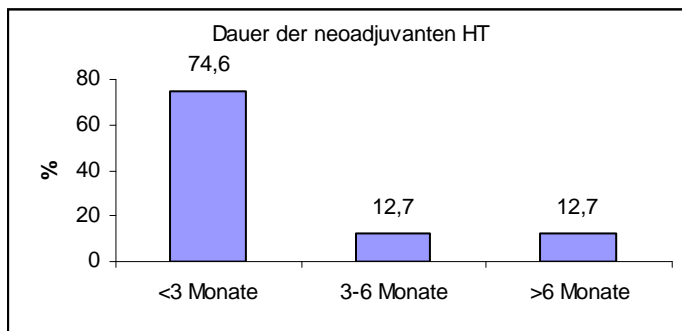


Abb. 4.20: Dauer der neoadjuvanten HAT

4.7 Verträglichkeit der Hormontherapie

Von 1210 Patienten lagen Informationen über die Verträglichkeit der Therapie vor: 62% dieser Patienten gaben an, die Behandlung „sehr gut“ vertragen zu haben. 36% bezeichneten die Verträglichkeit als „gut“. Nur 2% (24 Patienten) vertrugen die Behandlung „weniger gut“.

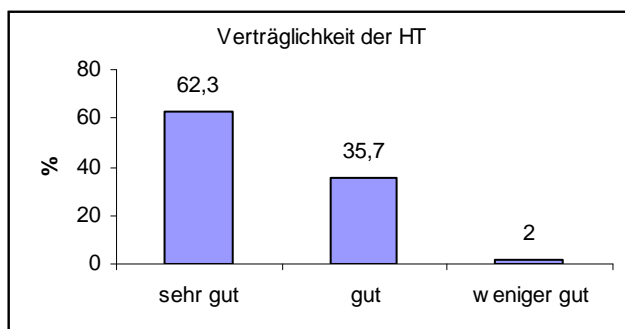


Abb. 4.21: Verträglichkeit der Hormontherapie

4.7.1 Häufigkeit und Art unerwünschter Wirkungen

Von 1222 der 1224 Patienten lagen Informationen darüber vor, ob unerwünschte Wirkungen aufgetreten waren. Dies war bei 74% der Patienten der Fall. Als unerwünschten Wirkungen wurden genannt (da Mehrfachnennungen möglich waren, ist die Summe größer als 100%):

Hitzegefühl: 62% (758 Patienten)

Gewichtszunahme: 33% (399 Patienten)

Gynäkomastie: 30% (370 Patienten)

Lokale Reaktion an der Injektionsstelle: 4% (50 Patienten)

Andere: 3% (34 Patienten). Hierunter fallen:

Müdigkeit: 27% (9 Patienten)

Anämie: 27% (9 Patienten)

Depression: 22% (8 Patienten)

Erektionsstörungen: 8% (3 Patienten)

Sonstige (trockene Haut, muskuläre Schwäche, Wadenkrämpfe, Muskelabbau, erhöhte Leberenzyme, Kältegefühl): zusammen 16% (5 Patienten)

4.8 Medikamentöse Begleittherapie

Eine zusätzliche medikamentöse Behandlung (abgesehen von Medikamenten zur Behandlung von Begleiterkrankungen) wurde nur in seltenen Fällen durchgeführt: 4% der Patienten erhielten Mistelpräparate, je 6% Selen oder Bisphosphonate, 9% Vitaminpräparate. Sonstige Zusatzmedikamente (z.B. Eisen, Kalzium, ASS, Zytostatika) wurden bei 8% der Patienten verabreicht.

4.9 Begleiterkrankungen

Da es sich um ein Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 67 Jahren handelte, lagen zahlreiche altersbedingte Begleiterkrankungen vor. An erster Stelle standen kardio- und cerebrovaskuläre Erkrankungen (52%). 12,5% der Patienten gaben Stoffwechselstörungen an. Alle anderen Begleiterkrankungen stehen anteilmäßig zurück, z.B. degenerativ-entzündliche Erkrankungen (5%), pulmonale Erkrankungen (4%), Frakturen (1,5%), wobei aus den Krankenakten nicht hervorgeht, ob es sich um pathologische Frakturen handelt, z.B. verursacht durch Metastasen oder therapiebedingte Osteoporose.

4.10 PSA-Verlauf unter der Behandlung

4.10.1 Gesamtkollektiv

Erwartungsgemäß wurde der PSA-Wert nicht bei allen Patienten gleich häufig kontrolliert. Die Anzahl der Kontrolluntersuchungen schwankte zwischen einer und 31 Messungen, im Mittel wurde das PSA bei jedem Patienten 12 Mal untersucht.

Der Vergleich der mittleren PSA-Werte des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnose mit den Werten zum Kontrollzeitpunkt ergab eine deutliche Verringerung des PSA im Verlauf der Behandlung.

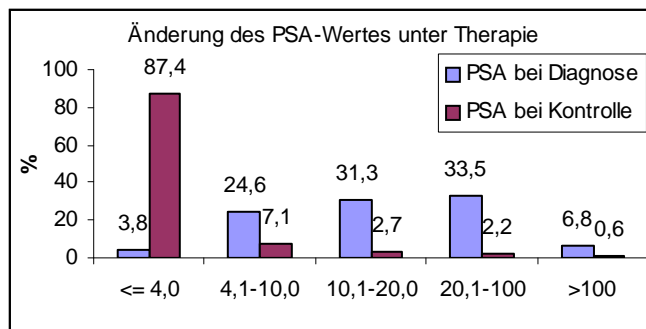


Abb. 4.22: PSA-Änderung im Verlauf der Behandlung

Es zeigte sich, daß die mittleren PSA-Werte sich in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer verringerten. Bei einer Behandlungsdauer länger als 10 Jahre stiegen sie wieder an.

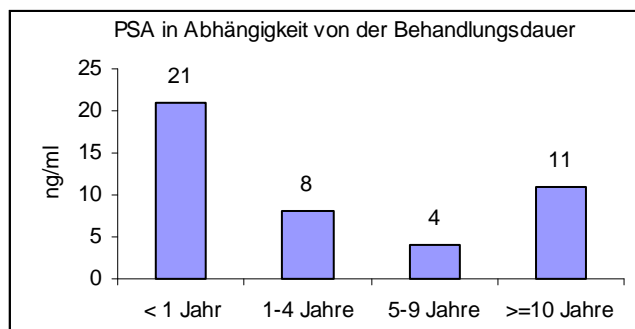


Abb. 4.23: PSA im zeitlichen Verlauf

4.10.2 Subgruppe ohne Prostatektomie und Radiatio

Die Anzahl der PSA-Messungen lag in dieser Gruppe zwischen eins und 31. Im Mittel wurde pro Patient 19 Mal gemessen. Der Vergleich der PSA-Werte zum Kontrollzeitpunkt mit den Werten zum Diagnosezeitpunkt (hierfür standen nur die Werte des Gesamtkollektivs zur Verfügung, da keine Subgruppenspezifische Auswertung vorgenommen wurde), ergab ein dem Gesamtkollektiv sehr ähnliches Bild (siehe 4.10.1).

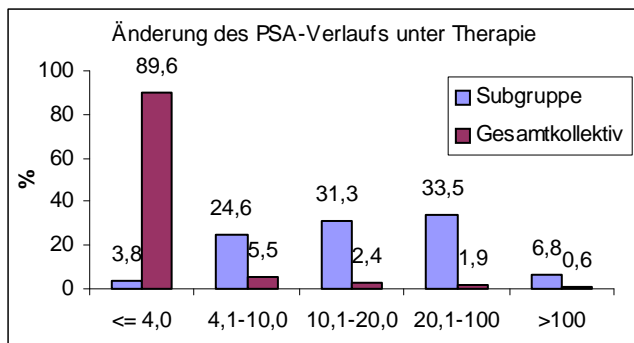


Abb. 4.24: PSA-Änderung bei Patienten ohne RP/Radiatio

Auch hier zeigte sich hinsichtlich der Behandlungsdauer die gleiche Tendenz wie beim Gesamtkollektiv: Mit zunehmender Behandlungsdauer nahm der PSA-Wert ab, bei einer Behandlungsdauer >10 Jahre stieg er wieder an. Auffällig ist der deutlich höherer PSA dieser Subgruppe innerhalb des ersten Jahres im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

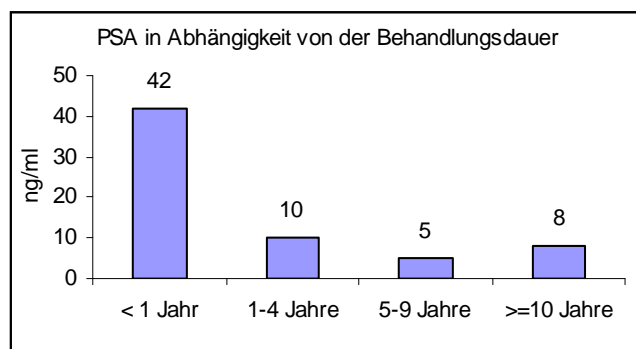


Abb. 4.25: PSA im zeitlichen Verlauf

4.10.3 Subgruppe der Patienten mit PSA-Progress

Die Anzahl der PSA-Messungen lag zwischen drei und 31, im Durchschnitt wurde bei jedem Patienten 13 Mal gemessen. Auch in dieser Subgruppe nehmen sinken die PSA-Werte im Verlauf der Behandlung, allerdings nicht so deutlich wie in den anderen Subgruppen. Als Vergleichsgruppe (Diagnosezeitpunkt) diente wieder das Gesamtkollektiv.

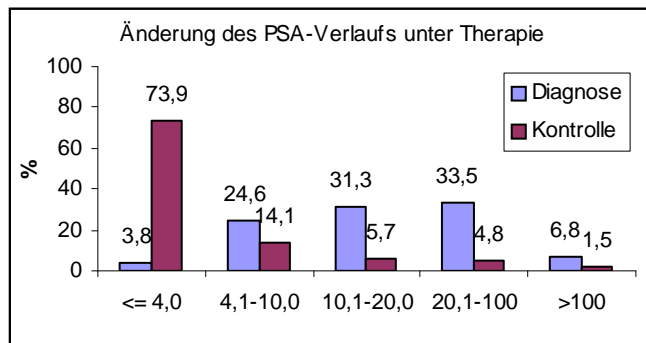


Abb. 4.26: PSA-Änderungen bei Patienten mit progredienter Erkrankung

Die PSA-Werte lagen deutlich höher als im Gesamtkollektiv und den übrigen Subgruppen. Für den Zeitraum < 1 Jahr lagen keine Werte vor. Die Werte nahmen auch hier mit zunehmender Behandlungsdauer ab, um bei Behandlungsdauern ab 10 Jahren aufwärts wieder sehr deutlich anzusteigen.

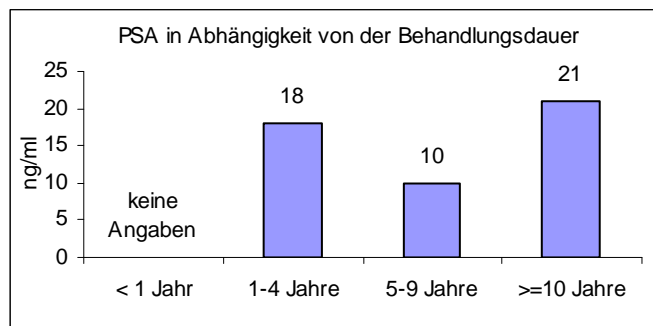


Abb. 4.27: PSA im zeitlichen Verlauf

4.10.4 Subgruppe ohne PSA-Progress

Im Durchschnitt wurde 11,9 Mal der PSA-Wert bestimmt, die Anzahl der Messungen lag zwischen eins und 31. Im Verlauf der Behandlung zeigte sich, im Vergleich zur Verteilung der Werte des Gesamtkollektivs zu Beginn der Behandlung, eine sehr deutliche Verschiebung des PSA hin zu Werten $\leq 4\text{ng/ml}$.

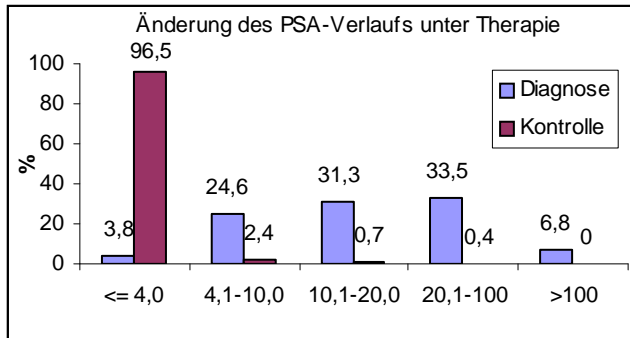


Abb. 4.28: PSA-Änderungen bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf

In dieser Subgruppe zeigte sich die deutlichste Senkung des PSA im Verlauf der Behandlung. Auch bei einer Behandlungsdauer von mehr als 10 Jahren war kein erneuter Anstieg zu beobachten.

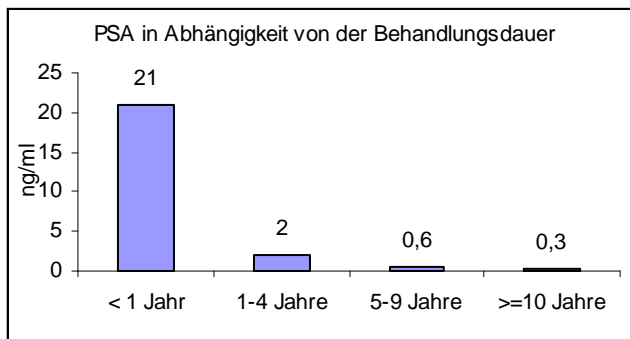


Abb. 4.29: PSA im zeitlichen Verlauf

4.10.5 PSA-Verläufe der Patienten mit adjuvanter Indikation

In dieser Subgruppe lag die Anzahl der PSA-Messungen zwischen eins und 26, im Mittel wurde das PSA 13 Mal bestimmt. Auch hier zeigte sich im Verlauf der Behandlung eine deutliche Verringerung der PSA-Werte.

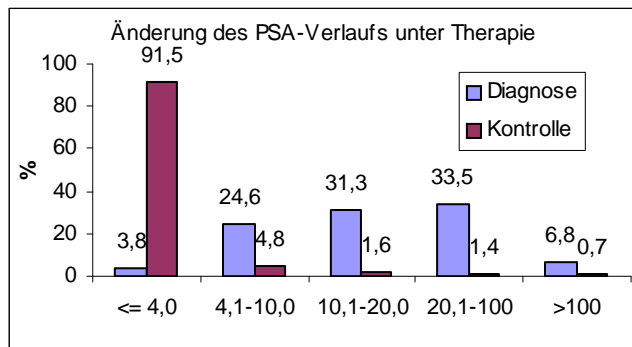


Abb. 4.30: PSA-Änderung bei Patienten mit adjuvanter Therapie

Auch in dieser Subgruppe konnte bei Langzeitbehandlung (>10 Jahre) kein erneuter Anstieg des PSA festgestellt werden.

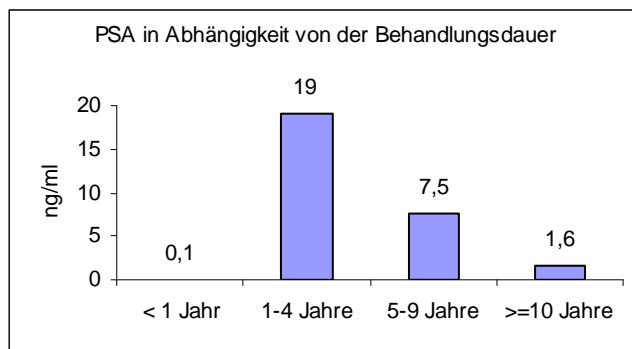


Abb. 4.31: PSA im zeitlichen Verlauf

4.11 PSA-Änderungen im Vergleich

4.11.1 PSA-Verlauf während des ersten Behandlungsjahres

Nur für relativ wenige Patienten des Gesamtkollektivs und der jeweiligen Subgruppen lagen überhaupt zwei PSA-Werte (Basiswert definiert als Wert innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn und Wert nach einem Jahr, definiert als Wert nach 10-14 Monaten nach Therapiebeginn) vor.

Die Stichprobenumfänge betragen im einzelnen:

Gesamtkollektiv: n=235

Subgruppe ohne RP/Radiatio: n=153

Subgruppe mit PSA-Progress: n=84

Subgruppe ohne PSA-Progress: n=151

Patienten ohne RP/Radiatio wiesen den geringsten PSA-Anstieg auf, vermutlich, weil sie bereits einen hohen Ausgangswert hatten. Der Abfall des PSA zeigte innerhalb des ersten Behandlungsjahres in allen Gruppen einen gleichförmigen Verlauf, es überwogen Verringerungen, die zwischen 50 und 89% des Ausgangswertes lagen.

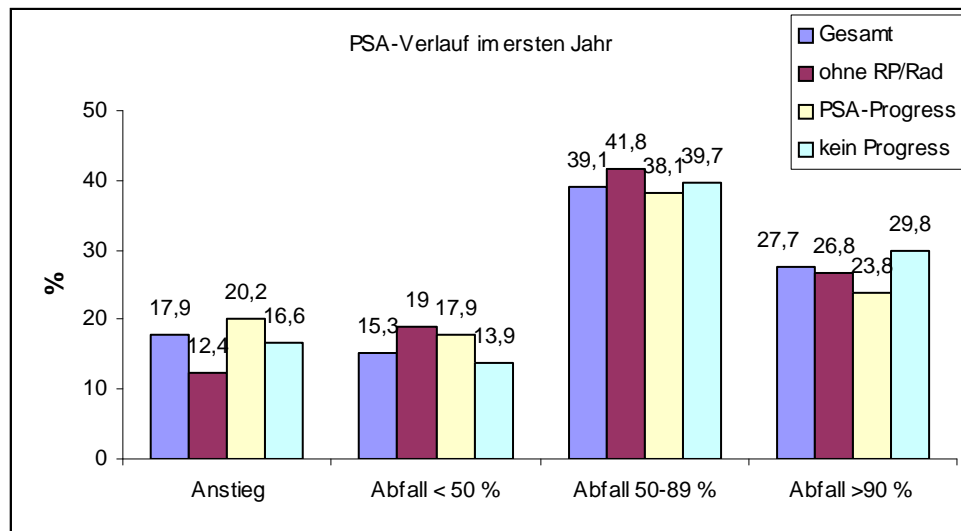


Abb. 4.32: PSA-Änderung innerhalb des ersten Behandlungsjahres

4.11.2 PSA-Verlauf während des Behandlungszeitraumes

Für die Subgruppe mit PSA-Progress lagen keine Werte für den Zeitraum unter vier Jahren vor. Das PSA nahm in allen Subgruppen mit zunehmender Behandlungsdauer ab. Bei einer Behandlungsdauer >10 Jahre zeigte sich in allen Gruppen (Ausnahme: Subgruppen ohne PSA-Progress und adjuvante Behandlung) ein erneuter Anstieg des PSA.

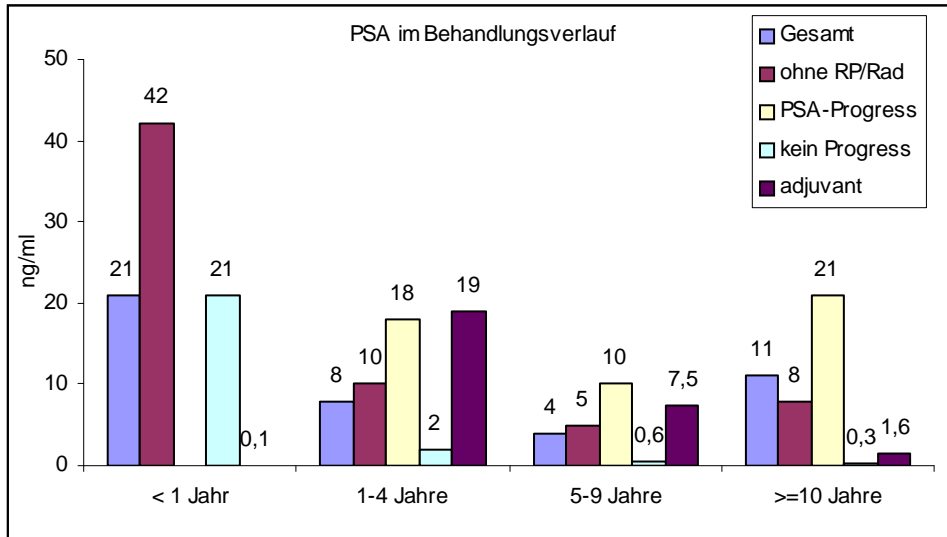


Abb. 4.33: Vergleich des PSA im zeitlichen Verlauf

4.11.3 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer lag bei ca. 70% der Patienten aller Gruppen zwischen fünf und neun Jahren. Eine Ausnahme stellen die Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf dar, deren Behandlung in den meisten Fällen nur ein bis vier Jahre dauern konnte, da der progressive Verlauf der Erkrankung früher zum Tode führte.

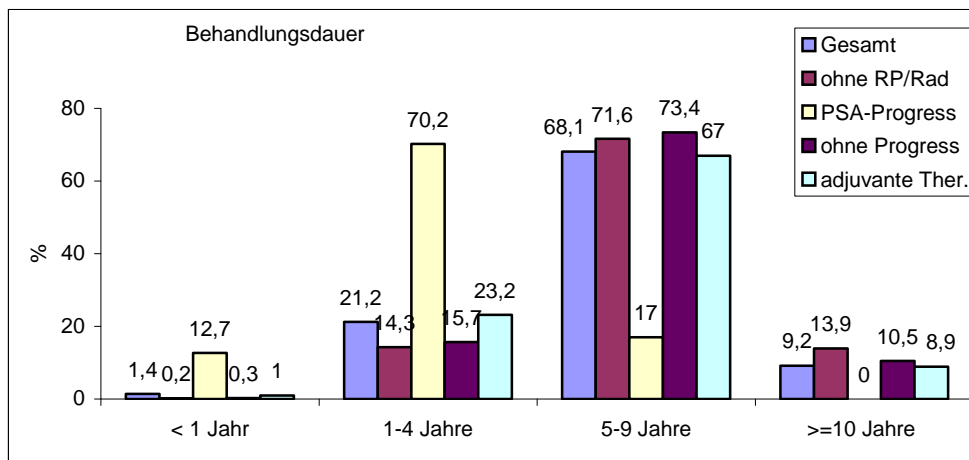


Abb. 4.34: Vergleich der Behandlungsdauer

4.12 Lebensqualität

Mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 wurde die Lebensqualität von 927 Patienten ausgewertet und mit jener von 100 Patienten mit BPH verglichen.

Der EORTC-QLQ-C30 enthält einerseits eine Funktionsskala, die neben dem Allgemeinbefinden (global health status) folgende Bereiche abfragt:

Körperliches Befinden (physical function)

Arbeitsfähigkeit (role function)

Psychisches Befinden (emotional function)

Intellektueller Zustand (cognitive function)

Soziale Kontakte (social function)

Hohe Werte bedeuten hier einen guten Zustand in den abgefragten Bereichen.

Auf der Funktionsskala waren die Unterschiede im körperlichen Befinden und in der Arbeitsfähigkeit bei den Patienten signifikant niedriger. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich in der allgemeinen Einschätzung der Lebensqualität und bezüglich des emotionalen, des intellektuellen Zustandes, sowie der sozialen Kontakte (s. Abb. 4.35).

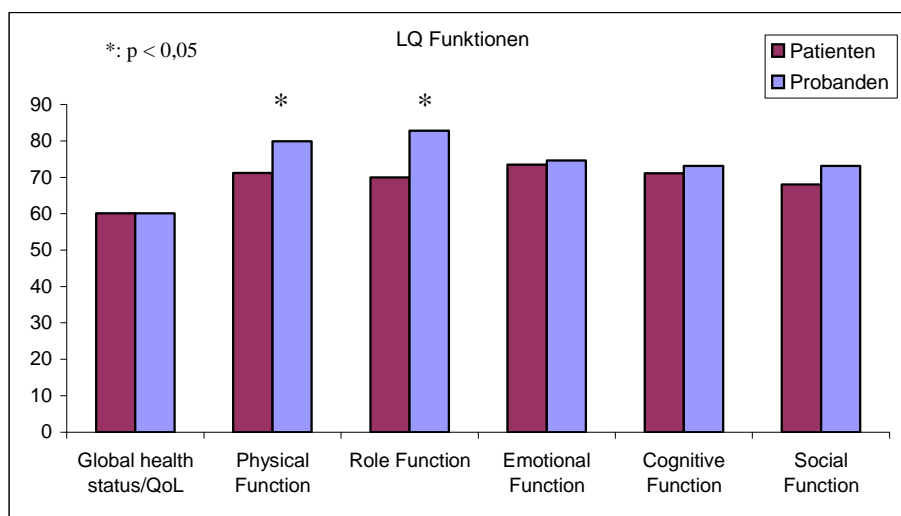


Abb. 4.35: Vergleich der Funktionsskalen Patienten vs. Probanden

Auf der Skala zur Messung körperlicher Beschwerden werden abgefragt:

Müdigkeit (Fatigue)

Übelkeit/Erbrechen (Nausea/Vomiting)

Schmerzen (Pain)

Atemnot (Dyspnoea)

Appetitlosigkeit (Appetite loss)

Verstopfung (Constipation)

Durchfall (Diarrhoea)

Finanzielle Probleme durch die Erkrankung/Behandlung (Financial problems)

Hohe Werte bedeuten hier starke Ausprägung der Symptome.

Auf der Symptomskala wiesen die Patienten signifikant mehr finanzielle Probleme, Übelkeit, Müdigkeit, Atemlosigkeit und Appetitverlust auf als die Probanden (s. Abb. 4.36).

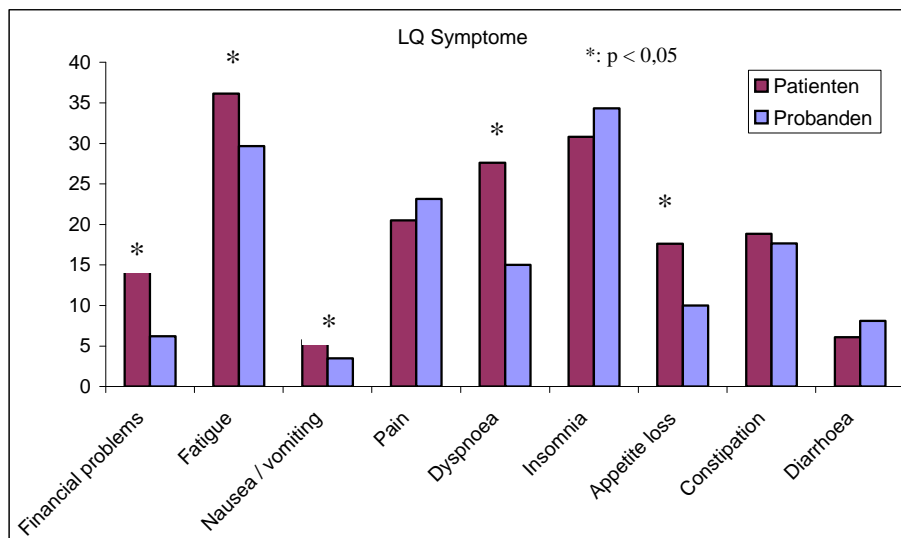


Abb. 4.36: Vergleich der Symptomskalen Patienten vs. Probanden

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß der Unterschied der Stichprobenumfänge (Probanden: 100; Patienten 927) erheblich ist.

Daher wurde vor Anwendung des t-Tests mittels Levene-Test auf Varianzgleichheit geprüft. Ein signifikanter Unterschied im t-Test würde bei Varianzgleichheit ungleich großer Stichproben eine höhere Aussagekraft besitzen. Eine Alternative wäre gewesen, die Probandengruppe zu vergrößern, was sich aus organisatorischen Gründen aber als unpraktikabel erwies.

Es zeigte sich, daß die Unterschiede auf der Symptomskala auf Stichproben mit ungleichen Varianzen beruhen. Gleiches gilt für die Unterschiede auf der Funktionsskala. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß der Mittelwertvergleich (t-Test) bei gleicher Stichprobengröße zu anderen Resultaten geführt hätte.

5. Diskussion

Das PCA steht mit einer Mortalität von 10,2 / 100 000 weltweit mittlerweile nach dem Bronchial- und dem Magen-CA (26,8 bzw. 12,5 / 100 000) an dritter Stelle (HAESE 2007). Seine Inzidenz nimmt, insbesondere seit Einführung des PSA-Screening, stetig zu, nicht nur im europäischen und amerikanischen Raum, sondern auch in Populationen mit traditionell niedriger Morbidität wie etwa der asiatischen.

Die Hormontherapie, in den 40er Jahren von Huggins und Mitarbeitern (siehe Einleitung) ursprünglich für die Behandlung von Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium entwickelt, stellt mittlerweile neben der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie eine Therapieoption auch für das frühe, lokalisierte Stadium der Erkrankung dar; besonders in Asien erfreut sich die Methode zunehmender Beliebtheit, was vermutlich daran liegt, daß asiatische Patienten besser auf die Hormontherapie ansprechen als europäische (NAMIKI 2007). Aber auch in Europa und den USA wird die primäre Hormontherapie beim lokalisierten PCA häufig praktiziert (DACAL 2005, KAWAKAMI 2006, LUBECK 2001, POTOSKY 2001).

Da ein "Gold-Standard" also nicht existiert (PENSON 2007), hängt die Wahl des Therapieverfahrens letztlich von Faktoren wie Lebensqualität bzw. Anzahl und Schweregrad unerwünschter Wirkungen der Behandlung ab. Die EAU-Richtlinien empfehlen die Hormontherapie mit Einschränkungen ab dem Stadium T1a-T2b (Symptomatic patients who need palliation of symptoms and who are unfit for curative treatment (grade C recommendation). Pure anti-androgens are associated with poorer outcome compared to watchful waiting and are not recommended (grade A recommendation). Standard ist die Hormontherapie gemäß diesen Richtlinien ab dem Stadium N+, M0 (HEIDENREICH 2008a). Nach der deutschen S3-Leitlinie kann Patienten mit lokal begrenztem PCA, die eine kurative Behandlung ablehnen, eine primäre Hormontherapie angeboten werden. Beim metastasierten PCA besteht eine starke Empfehlung zur sofortigen Hormontherapie, da hierdurch das progressionsfreie Überleben verlängert wird (Leitlinie S3, 2009)

In der vorliegenden retrospektiven Multicenterstudie verglichen wir daher bei Patienten mit Prostatakarzinom die Therapieoption Hormontherapie mit dem LHRH-Analogen Enantone®/Trenantone® sowohl als Primärtherapie als auch in Kombination mit Prostatektomie und Strahlentherapie hinsichtlich des PSA-Verlaufs miteinander. Zusätzlich wurde die Lebensqualität einer Gruppe von 729 hormonbehandelten Patienten mit der einer altersgleichen Kontrollgruppe aus 100 Patienten mit BPH verglichen. Wir verwendeten hierfür den EORTC-QLQ-C30.

5.1 Studiendesign

Bei unserer Studie handelt es sich um eine retrospektive Querschnittstudie. Die Krankenakten von 1224 Patienten aus 167 Kliniken im gesamten Bundesgebiet, die im Zeitraum von 1977 bis 2006 wegen eines Prostatakarzinoms behandelt worden waren, wurden zu diesem Zweck ausgewertet. Querschnittstudien stellen naturgemäß eine "Momentaufnahme" zu einem bestimmten Zeitpunkt dar. Daraus ergibt sich das Problem, daß es nicht möglich ist, Ausgangswerte zum Vergleich heranzuziehen. Penson und Mitarbeiter wiesen darauf hin, daß auch bei Verwendung altersgleicher Kontrollgruppen nicht klar ist, ob Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen auf das therapeutische Verfahren zurückzuführen sind oder darauf, daß diese Probleme (z.B. Impotenz oder gastrointestinale Störungen) in einer der Gruppen bereits initial vorhanden waren (PENSON 2003a). Querschnittstudien sind aber gut geeignet, Hinweise auf derartige Nebenwirkungen zu erbringen, die dann in Langzeitstudien verifiziert oder falsifiziert werden sollten.

In unserer Studie werteten wir u.a. Daten von 991 Patienten aus, die eine primäre Hormontherapie erhielten. Der Vergleich mit der Literatur zeigt, daß nur wenige Studien vorliegen, die eine ähnlich große Patientenzahl einschloß. Die meisten Studien befassen sich mit dem Vergleich zwischen chirurgischer und radiologischer Behandlung: Schover et al. untersuchten in einer Querschnittstudie bei 1236 Patienten die Auswirkungen der Behandlung auf die Sexualfunktion (SCHOVER 2002); Fowler und Mitarbeiter berichteten über den Einfluß der radikalen Prostatektomie auf die Lebensqualität von 1072 Patienten (FOWLER 1995). Davis et al. verglichen bei 528 Patienten die Nebenwirkungen von operativer Behandlung und Strahlentherapie (DAVIS 2001), desgleichen Litwin, McCammon und verschiedenen andere. Zur primären Hormontherapie liegt eine große Querschnittstudie von Kawakami et al. (993 Patienten) vor (siehe Tabelle 5.1).

Autor	Anzahl Patienten	Studieninhalt
Apolone (1997)	604	Vergleich EORTC QLQ-C30 und SF36
Berges (2002)	420	LQ nach RP
Bestmann (2006)	950	Validierung des prostataspezif. Moduls
Clark (2003)	540	LQ nach RP, Radiatio oder HT
Dacal (2006)	96	Vergleich LQ bei Hormontherapie vs. keine HT
Davis (2001)	633	Vergleich NW nach RP, Radiatio und Brachytherapie
Fowler (1995)	1072	Nebenwirkungen nach RP
Joseph (2008)	117	LQ nach externer Radiatio und Brachytherapie
Kawakami (2006)	991	Epidemiologie von Patienten mit primärer HT
Litwin (1995)	528	Nebenwirkungen nach RP und Radiatio
McCammon (1999)	460	Nebenwirkungen nach RP und Radiatio
Raina (2007)	97	Nebenwirkungen und Kompl. Nach HT
Schover (2002)	1236	Erektile Funktion nach RP u. Radiatio
Smith (2000)	1651	LQ nach HAT, RP oder Radiatio

Tab. 5.1: Einige größere Querschnittstudien zum Thema LQ/Nebenwirkungen bei PCA

Unsere Daten stammen aus einem vergleichsweise langen Zeitraum und aus 167 teilnehmenden Zentren. Es versteht sich von selbst, daß die Dokumentation, selbst wenn die Anzahl der beteiligten Zentren kleiner wäre, nicht einheitlich sein kann, sondern z.T. erhebliche qualitative Unterschiede aufweist.

Hinsichtlich der Fragebögen zur Lebensqualität muß ein Faktor berücksichtigt werden, der auch von Smith et al. in ihrer großen Querschnittstudie zum Einfluß der Optionen Prostatektomie, Radiatio und Hormontherapie angesprochen wurde (SMITH 2000): Bereits verstorbenen Patienten konnten natürlich keine Fragebögen ausfüllen. Es waren dies aber vermutlich entweder ältere Patienten oder solche mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium und entsprechend schlechter Lebensqualität, so daß eine gewisse Verzerrung zugunsten jüngerer Patienten und solchen mit günstigem Stadium vorliegt. Eine schweizer und eine amerikanische Studie ergaben ein ähnliches Bild: Patienten in schlechtem Zustand waren zur Teilnahme entweder nicht in der Lage oder verweigerten sie (BERNHARD 1995, DONNELLY 2001).

Eine andere Frage ist, in wie weit die Antworten durch sozial erwünschtes Verhalten beeinflusst werden bzw. durch den Glauben, daß die Antworten den weiteren Verlauf der Therapie bestimmen würden. In der erwähnten Studie von Bernhard et al. sagte eine Krebspatientin: "If

I were to indicate that I was not doing well, the doctor would conclude that I could not tolerate the chemotherapy and he would give me a less effective treatment." Auch damit würde eine Verzerrung zugunsten besserer Lebensqualität entstehen, als es der Wirklichkeit entspricht. Wenn in unserer Studie 98% der Patienten die Verträglichkeit der Hormontherapie als "gut" oder sogar "sehr gut" bezeichneten, sollte das im Licht dieser Einschränkungen gesehen werden.

5.2 PSA-Änderung und Verlauf

Das Prostataspezifische Antigen wurde erstmals im Jahre 1971 isoliert. Es handelt sich um eine Serinprotease, die zur Verflüssigung des Ejakulates dient (LUBOLDT 2000). Seit Einführung des PSA-Screenings Ende der 80er Jahre ist die Inzidenz des PCA in allen Ländern deutlich angestiegen, die Findung von nicht tastbaren Karzinomen des Stadiums 1b kann mittels PSA-Test um das 7fache erhöht werden (HULAND 2000, LUBOLDT 2000a). Ein Vergleich mit der Karzinominzidenz aus der prä-PSA-Ära zeigt den Wert der Methode: Murphy und Mitarbeiter fanden im Zeitraum von 1981 bis 1990 eine Zunahme der Inzidenz von 30% (MURPHY 1999). Seit Einführung der PSA-Diagnostik stieg sie um 70% (LUBOLDT 1999). Für die Einteilung unserer Patienten in solche mit progredientem und stabilem Verlauf wurde neben der TNM-Klassifikation der PSA-Wert herangezogen. Bereits in den 80er Jahren konnte festgestellt werden, daß die Höhe des PSA mit dem Stadium der Erkrankung korreliert: Patienten im Stadium B und C (Whitmore-Jewett-Einteilung) hatten normale PSA-Werte, bei Patienten im Stadium D waren sie erhöht (KILLIAN 1985).

PSA-Werte und TNM-Stadium lagen bei 95% (progredienter Verlauf) und 97% (stabiler Verlauf) bzw. 95% (progredient) und 98% (stabil) unserer Patienten vor. Die WHO-Klassifikation und der Gleason-Score hingegen waren nur für 79% (progredienter Verlauf) und 72% (stabiler Verlauf) bzw. 48% (progredient) und 56% (stabil) erhältlich. Daher konnten die letztgenannten Systeme nicht zur Einstufungen herangezogen werden, obwohl sie natürlich grundsätzlich dazu geeignet sind (GRAEFEN 2000, HELPAP 2002).

Es könnte sein, daß in unserem Kollektiv einige falsch positive oder falsch negative Einstufungen vorkamen, da der PSA durch diagnostische und pharmakologische Intervention verändert werden kann. Patienten unter Androgenentzug oder nach Bestrahlung z.B. weisen ein vermindertes PSA auf, durch rektale Untersuchungen oder entzündliche Prozesse wird es hingegen erhöht (LUBOLDT 1999, FORNARA 2007).

Naturgemäß ist eine Überprüfung, ob die Höhe des PSA mit dem Stadium der Erkrankung korreliert, nur bei Vorliegen eines pathologischen Stagings möglich. Der Blick auf die Sub-

gruppe unserer Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen PSA und TNM-Stadium: Patienten mit positivem LK- und Resektionsstatus wiesen deutlich höherer PSA-Werte auf als Patienten mit negativem Status (Abb. 4.13, 4.14).

Es ist bekannt, daß die PSA-Produktion von der Menge des Prostatagewebes abhängt, also von der Größe der Drüse bzw. des Karzinoms. Pro Gramm Karzinomgewebe soll das Serum-PSA um 3,5ng/ml ansteigen, während der Anstieg bei BPH nur 0,3ng/ml beträgt (MANSECK 1997). Theoretisch könnte ein progressives Erkrankungsstadium also durch Bestimmung der PSA-Dichte (Quotient PSA : Prostatavolumen) erkannt werden. Die Methode setzt allerdings bildgebende Verfahren voraus, die mit geringer Meßungenauigkeit behaftet sind, wie etwas die hochauflösende Computer- oder Kernspintomographie. Es ist klar, daß solche Verfahren nicht in allen teilnehmenden Zentren vorhanden sind bzw. bei den Patienten aus der frühen Phase der Studie überhaupt nicht zur Verfügung standen. Nicht unerwähnt bleiben - obwohl bisher auch lediglich von akademischer Bedeutung - soll die Bestimmung des Anteils des freien PSA. Es zeigte sich, daß bei Karzinompatienten der Anteil des nicht-proteingebundenen, sog. "freien" PSA abnimmt (VASHI 1997). Auch hier wäre also zu vermuten, daß Patienten im fortgeschrittenen Stadium das freie PSA niedriger ist. Geeignete Immunoassays stehen allerdings erst seit Anfang der 90er Jahre zur Verfügung.

Der Vergleich der PSA-Änderung im zeitlichen Verlauf ergab bei allen Subgruppen eine sukzessive Abnahme des PSA-Wertes in den ersten 10 Jahren des Beobachtungszeitraumes: 87% der Patienten hatten zum Kontrollzeitpunkt ein PSA ≤ 4 ng/ml, während das zum Zeitpunkt der Diagnose nur bei 3,8% der Fall gewesen war (Abb. 4.22). Es mag zwar stimmen, daß Asiaten noch sensitiver auf die Hormontherapie reagieren, was erklärt, daß in Japan mittlerweile ca. 57% aller Patienten eine primäre Hormontherapie erhalten (NAMIKI 2007); die vorliegenden Resultate deuten aber darauf hin, daß auch ein europäisches Patientenkollektiv gut auf diese Behandlung anspricht.

In der Subgruppe der Patienten, die nicht operiert wurden, zeigte sich ein höherer initialer PSA-Wert, eine Beobachtung, die sich aus der Tatsache erklärt, daß bei diesen Patienten das PSA-produzierende Gewebe noch vorhanden war. Gleiches war bei den Patienten, die sich einer Bestrahlung unterzogen der Fall, da auch durch die Bestrahlung die Karzinomzellen "von außen" zerstört werden, während dies bei der Hormontherapie langsamer durch das patienteneigene Immunsystem geschieht.

Ab dem 10. Behandlungsjahr war bei allen Subgruppen ein erneutes Ansteigen des PSA zu beobachten mit Ausnahme der Patienten mit stabilem Verlauf und jener, die adjuvant behandelt worden waren. Die Ursache für den erneuten Anstieg dürfte in der bekannten Erscheinung liegen, daß das PCA nach einer gewissen Behandlungsdauer refraktär gegen die Hormontherapie wird.

Vermutlich sind zwei Mechanismen für diese Entwicklung verantwortlich: Zum einen kommt durch das Fehlen des Substrates Dihydrotestosteron über das Prinzip der negativen Rückkopplung zu einer Überexpression des Rezeptors. Es zeigte sich, daß bei einer Therapie mit Antiandrogenen aufgrund der Überexpression aus den Antagonisten Agonisten werden können. Das würde allerdings bedeuten, daß nur Tumoren hormonrefraktär werden können, die mit Antiandrogenen behandelt werden. Ein zweiter Mechanismus besteht darin, daß der Rezeptor durch Phosphorylierung für zirkulierendes Testosteron sensibel wird (Abb. 5.1). Außerdem kann es zur Entwicklung von Signaltransduktionswegen kommen, die rezeptorunabhängig sind (MILLER 2007).

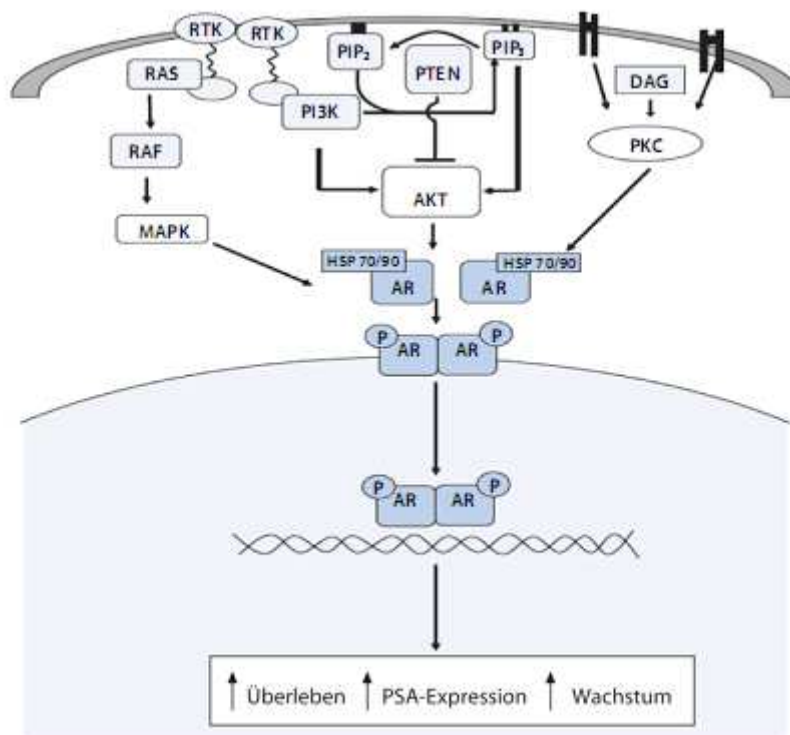


Abb. 5.1: Phosphorylierung des Androgenrezeptors im Rahmen der Hormonresistenz (MILLER 2007)

Die intermittierende Hormontherapie stellt theoretisch eine Möglichkeit dar, die Entwicklung der Hormonresistenz zu verzögern. Tierexperimentell zeigten sich durch wiederholte Exposi-

tion gegen Testosteron eine verminderte Mutationsrate sowie eine reduzierte Expression des Androgenrezeptors. Die klinische Anwendung wurde in einigen Phase-II-Studien getestet mit therapiefreien Intervallen von 6-9 Monaten und Beginn eines neuen Therapiezyklus bei Anstieg des PSA (TUNN 2007, HEIDENREICH 2008). Der Vorteil einer solchen Behandlung liegt neben den verminderten Kosten in einer verbesserten Lebensqualität während des therapiefreien Intervalls. Vorläufige Ergebnisse prospektiver, randomisierter Phase-III-Studien zeigten bisher keinen klaren Vorteil gegenüber der kontinuierlichen Androgenblockade. Aufgrund der mittlerweile häufigen Anwendung sollte die Methode nach der neuesten EAU-Richtlinie aber nicht mehr als experimentell betrachtet werden (EAU 2009). In unserem Kollektiv wurden nur 7% der Patienten intermittierend behandelt, so daß es schon aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nicht sinnvoll wäre, einen Vergleich anzustellen.

In den Subgruppen "stabiler Verlauf" und "adjuvante Indikation" kam es auch nach einer Behandlungsdauer >10 Jahre nicht zu einem erneuten PSA-Anstieg. Bei den Patienten mit "stabilem Verlauf" kann das dadurch erklärt werden, daß es sich um frühe Stadien handelt und die weitere Ausbreitung des Tumors durch die Behandlung zumindest verlangsamt werden konnte.

Anders als die adjuvante Hormontherapie nach Bestrahlung wegen eines lokal fortgeschrittenen PCA, die heute als Standard betrachtet wird (HAUTMANN 2008), wird der Wert der adjuvanten Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie nach wie vor kontrovers diskutiert. In einer amerikanischen Studie waren 77% der adjuvant behandelten Patienten nach 7,3 Jahren noch tumorfrei, im Gegensatz zu nur 18% in der Kontrollgruppe (FICHTNER 2000). Andererseits existieren Studien, die nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren keinen Überlebensvorteil feststellen konnten. Insbesondere bei fortgeschrittenem LK-Befall (>2 LK) scheint die adjuvante Behandlung keinen positiven Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu besitzen; andererseits konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des krankheitsfreien Überlebens (disease free survival) festgestellt werden. Die aktuellen "EAU Guidelines on prostate Cancer" sprechen aber keine klare Empfehlung aus (EAU 2009, HEIDENREICH 2008, 2008a). Bei lokalisierten Tumoren bis zum Stadium T3 soll zumindest das Eintreten des biochemischen Rezidivs verzögert werden (WIRTH 2000).

Diese Beobachtung wird durch unsere Resultate gestützt: Die Patienten unseres Kollektivs wurden adjuvant behandelt, wenn ein positiver Lymphknoten- oder Resektionsstatus, ein pathologisch gesichertes Tumorstadium T3 oder ein initial erhöhtes PSA vorlagen. Ob das Ausbleiben des biochemischen Rezidivs in dieser Gruppe auch mit einem Überlebensvorteil ein-

herging, kann, da es sich um eine Querschnittstudie handelt, natürlich nicht beantwortet werden.

5.3 Alter und Komorbidität als Einflußfaktor auf die Therapie

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. In einer Metanalyse von 25 Studien zum Thema "Lebensqualität beim Prostatakarzinom" lag das Durchschnittsalter der Patienten der einzelnen Studien zwischen 67 und 73 Jahren (EFFICACE 2003). Ein höheres Lebensalter geht erfahrungsgemäß mit einer erhöhten Komorbidität einher: In einer Literaturübersicht fanden Wirth und Fröhner, daß nur 27% der über 75jährigen mit neu diagnostiziertem PCA keine Begleiterkrankung hatten, 20% hingegen hatten mehr als zwei Begleiterkrankungen (WIRTH 2000). In einer amerikanischen Langzeitstudie war der Unterschied noch deutlicher: 42% der über 70jährigen hatten mehr als drei Begleiterkrankungen im Vergleich zu 26% der unter 70jährigen (KAWAKAMI 2006).

In einer weiteren Langzeitstudie mit 830 Patienten betrug das Alter der Patienten mit schwerer KHK 67 Jahre, während das derjenigen mit milder KHK bei 64 Jahren lag. Der Unterschied war statistisch hochsignifikant. Auch der Body-Mass-Index und die Häufigkeit anderer Begleiterkrankungen waren bei den älteren Patienten signifikant höher. Entsprechend häufiger wurden sie konservativ behandelt (VANDEPOLL 2008).

Eine kanadische Studie zeigte, daß zwar auch Patienten im Alter >75 Jahre mit fortgeschrittener Tumorerkrankung von einer operativen Behandlung hinsichtlich der Lebenserwartung profitieren können; das gilt aber nur bei, sofern keine wesentliche Komorbidität vorliegt. Vermutlich ist das der Grund, daß die Häufigkeit der Prostatektomie bei Patienten ab dem 70. Lebensjahr 25mal geringer ist als bei den unter 60jährigen (ALIBHAI 2003). Andere Untersuchungen bestätigen, daß konservativ behandelte Patienten älter sind (RAINA 2007, POTOSKY 2001, ARAI 2008, SMITH 2000).

In unserem Patientenkollektiv waren die 70-79jährigen die größte Gruppe (47%). Die mit Abstand häufigste Begleiterkrankung war die AVK, die vorwiegend als KHK oder cerebral auftrat.

Wenn ältere oder "kränkere" Patienten vorwiegend konservativ behandelt werden, muß man sich die Frage stellen, ob es sich bei unserer Patientengruppe vielleicht um ein vorselektiertes Kollektiv handelt. Um hier ein klares Bild gewinnen zu können, müßte natürlich ein Vergleich aller wegen eines PCA behandelten Patienten, also auch jener, die nur operiert oder nur bestrahlt wurden, gestaffelt nach Altersgruppen, durchgeführt werden. Da das primäre Ziel

der Studie jedoch die Auswirkung der Hormontherapie auf die Lebensqualität war, liegen diese Daten leider nicht vor.

Wenn es sich wirklich um ein vorselektiertes Krankengut handelt, könnte es also sein, daß einige der von uns gefundenen Einschränkungen der Lebensqualität auf das Alter zurückzuführen sind anstatt auf die Behandlungsmethode. Es zeigte sich nämlich, daß gerade in der deutschen Bevölkerung (im Vergleich zur skandinavischen) die Müdigkeit altersabhängig ist und bei den über 70jährigen deutlich ansteigt. Gleiches gilt für die globale Lebensqualität (Abb. 5.2 a+b). Als Ursachen kommen, sofern es sich nicht um einen statistischen Fehler aufgrund ungleicher Stichproben handelt, am ehesten kulturelle Unterschiede in Frage in Kombination mit Unterschieden in der Volksgesundheit der betreffenden Nationen (FAYERS 2001).

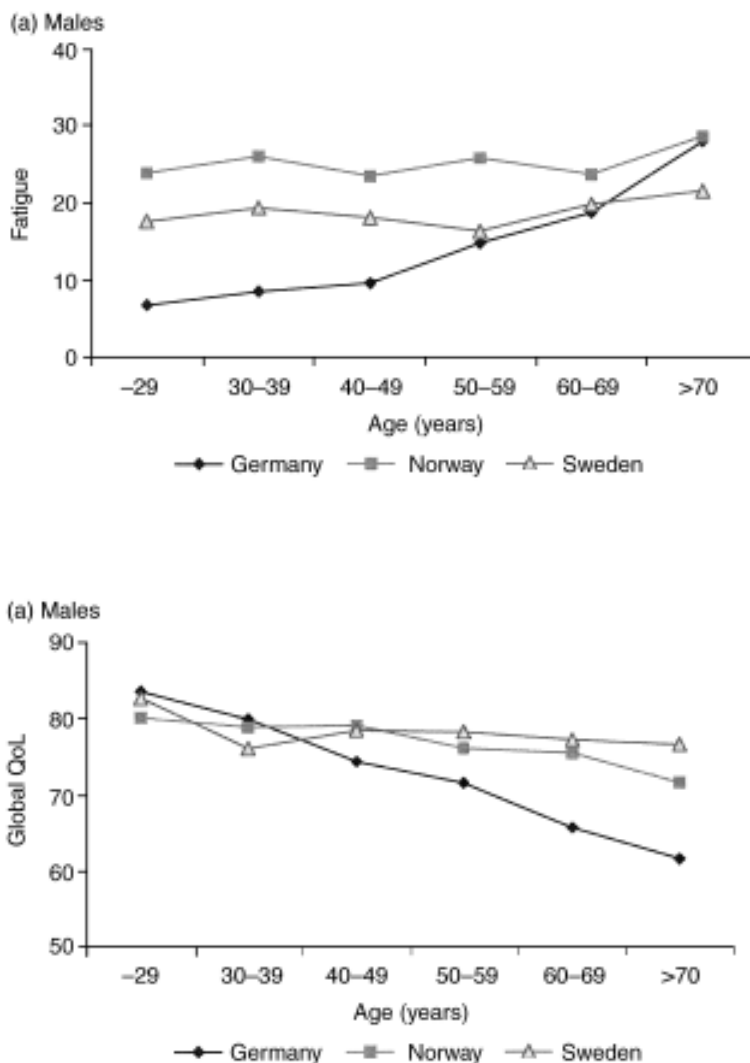


Abb. 5.2: Müdigkeit und globale LQ bei der deutschen Bevölkerung im Vergleich zur skandinavischen (aus FAYERS 2001)

Andererseits wurde ja in Kapitel 5.1 darauf hingewiesen, daß durch die Nichtteilnahme älterer oder kränkerer Patienten möglicherweise eine Verschiebung zugunsten eines niedrigeren Alters stattgefunden hat. In wie weit sich beide Effekte ausgleichen, muß spekulativ bleiben.

5.4 Auswahl des Meßinstruments

Seit Mitte der 60er Jahre spielt das Konzept "Lebensqualität" auch in der Medizin eine zunehmende Rolle, was anhand der zunehmenden Zahl an Veröffentlichungen zu diesem Thema klar zu erkennen ist. War der Anstieg an Veröffentlichungen anfangs noch moderat (z.B. von 1980-1995 ein Anstieg von lediglich 3%, BATEL-COPEL 1995), so erfolgte seit Ende der 90er Jahre ein exponentieller Anstieg (Abb. 5.3).

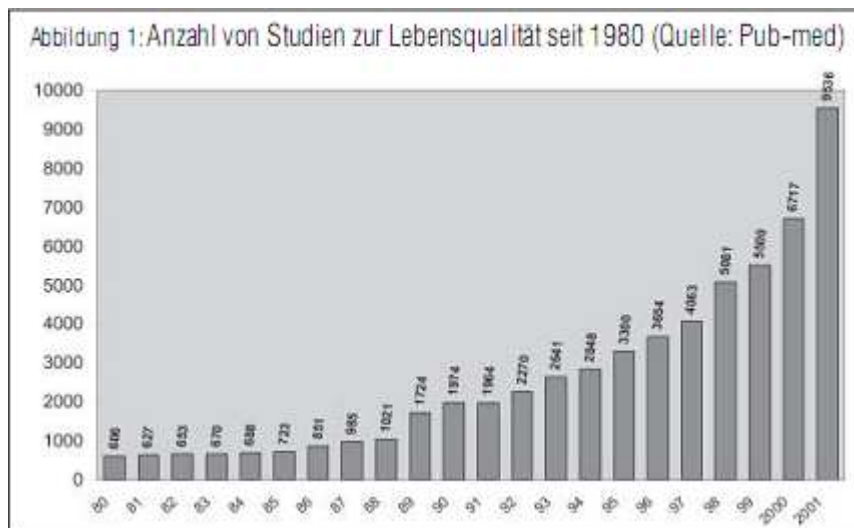


Abb. 5.3: Anzahl von Studien zur LQ (aus: KUBER 2002)

Eine Vielzahl von Meßinstrumenten wurde im Laufe der Zeit entwickelt und angewendet, z.B. der Karnovsky-Index, der in den 80er Jahren das dominierende Instrument war, oder die ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Skala, die sich in den 90er Jahren großer Beliebtheit erfreute, sowie zahlreiche weitere (Übersicht bei DE HAES 1985). Es zeigte sich allerdings, daß viele dieser Instrumente ungeeignet waren, da sie entweder nur eine Dimension des multidimensionalen Konzeptes "Lebensqualität" messen, oder über eine unzureichende Validität und Reliabilität verfügten (BATEL-COPEL 1995, GILL 1994).

Im Jahre 1987 wurde die erste Version des EORTC QLQ entwickelt. Sie bestand zunächst aus 36 Fragen, die im Jahre 1992 auf 30 reduziert wurden (EORTC QLQ-C30), nachdem sich herausgestellt hatte, daß einige Fragen keine zusätzlichen Informationen lieferten (AARONSON 1993). Der Fragebogen erfüllt die von der WHO QOL-Group geforderten Anforderungen, nämlich Multidimensionalität, interkulturelle Anwendbarkeit und Ausfüllbarkeit

durch den Patienten selbst in kurzer Zeit (FAYERS 2002). Er besteht aus neun Domänen: fünf funktionellen (körperlich, sozial, emotional, kognitiv, Tätigkeit) und drei symptomorientierten (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit). Hinzu kommt ein Bereich "Globale LQ" sowie einzelne Fragen zu den Themen Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen und Verdauung (ALBERTSEN 1997). Der Vergleich mit dem zweiten sehr häufig verwendeten Fragebogen, dem Medical Outcomes Study Short Form Health Survey (SF 36), an italienischen Brust- und Darmkrebspatienten zeigte eine gute Übereinstimmung hinsichtlich Reliabilität und Validität (APOLONE 1998). Unter Reliabilität ist hier die Reproduzierbarkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu verstehen. Der Korrelationskoeffizient zwischen den zu verschiedenen Zeiten (üblicherweise im Abstand von einem Monat) erhaltenen Resultaten ist als "Cronbachs α " (CRONBACH 1951) bekannt und sollte mindestens 0,7 betragen. Die "Validität" bezieht sich auf die Frage, ob der Test wirklich das mißt, was er zu messen vorgibt (LITWIN 1999).

Mittlerweile ist der Fragebogen von mehr als 12000 Patienten verwendet worden. Er ist damit der in Europa am häufigsten verwendete (FAYERS 2002). Eine Metanalyse von 25 Studien zum Thema Lebensqualität bei Patienten mit PCA zeigte, daß in 32% dieser Studien der EORTC QLQ-C30 zu Einsatz kam (EFFICACE 2003). Das "National Cancer Institute of Canada" verwendete ihn in fast 72% seiner Studien (OSOBA 2007).

Wir würden allerdings nicht behaupten, daß der EORTC QLQ-C30 den "Gold-Standard" darstellt. Defizite weist er zumindest im deutschsprachigen Bereich dadurch auf, daß das prostata-spezifische Modul PR25 noch nicht zur Verfügung steht, das Probleme im Zusammenhang mit Stuhlgang, Wasserlassen oder Impotenz messen soll (FAYERS 2002, BESTMANN 2006), häufige Nebenwirkungen der Behandlung, deren Einfluß auf die LQ bislang indirekt erschlossen werden muß.

5.5 Nebenwirkungen und Lebensqualität

Zahlreiche Studien haben festgestellt, daß die Behandlung des PCA im wesentlichen mit drei Nebenwirkungen einhergeht, die Auswirkungen auf die Lebensqualität haben: Impotenz, Darmprobleme und Miktionsstörungen (SANDA 2008). Die meisten Studien zeigten, daß die Prostatektomie eher zu Miktionsstörungen und Impotenz führt; die Strahlentherapie hingegen erzeugt häufiger Darmprobleme (DAVIS 2001, BACON 2002, PENSON 2003, MCCAMMON 1999). Bei der Hormontherapie steht die Impotenz im Vordergrund (POTOSKY 2002, LUBECK 2001, SMITH 2000), außerdem klagen zahlreiche Patienten über Müdigkeit (HERR 2000, DACAL 2006).

Auf die Lebensqualität hat aber nicht die Art der Behandlung Auswirkungen: Penson et al. stellten in einer Langzeitstudie an 2306 Patienten fest, daß es keinen Zusammenhang zwischen der Primärtherapie und der Lebensqualität zwei Jahre nach Therapiebeginn gab (PENSON 2003b); Davis und Mitarbeiter kamen in der oben erwähnten Studie zu dem gleichen Resultat. Entscheidend ist vielmehr das Ausmaß, in dem sich der einzelne Patient von den Nebenwirkungen gestört fühlt (LUBECK 2002, SHAH 2004, PENSON 2003b). Es überrascht daher nicht, daß Patienten mit niedriger Lebensqualität, unabhängig von der Therapie, eher ihre Entscheidung zugunsten dieser Therapie bedauern (HU 2003, CLARK 2001).

5.5.1 Globale und funktionale LQ

Die oben erwähnten Studien verwendeten hauptsächlich den SF-36-Fragebogen, einige auch den FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Instrument), den UCLA-PCI (University of California Los Angeles Prostate Cancer Index) oder den EPIC (Expanded Prostate Cancer Index-Composite), z.T. Fragebögen, die direkten Fragen zu den oben genannten Symptomen stellen. Aufgrund des noch fehlenden prostataspezifischen Moduls war es uns nicht möglich, die Häufigkeit von Miktionsstörungen, Impotenz oder Darmproblemen direkt zu messen. Bei lediglich 0,24% (siehe 4.7.1) unserer Patienten waren Erektionsstörungen dokumentiert. Das erscheint im Vergleich mit den anderen Studien extrem wenig (POTOSKY 2002: 80%, SMITH 2000: 80-85% der über 70jährigen, SCHOVER 2002: 80%), es kann aber sein, daß ein großer Teil der Patienten bereits unter Impotenz litt, denn die AVK, die ja auch Ursache von Erektionsstörungen sein kann, stellte mit 52% die häufigste Begleiterkrankung dar. Laut Schover et al. sollen bei 30-50% der PCA-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Erektionstörungen vorliegen (SCHOVER 2002). Außerdem ist die Möglichkeit sozial Erwünschten Verhaltens nicht auszuschließen (s.o.).

Es ist aber nicht unbedingt erforderlich, diese Parameter direkt zu messen. Kaplan hat darauf hingewiesen, daß ein Fragebogen, der die Kategorie "mental health" nicht enthält, dennoch in der Lage ist, diesen Aspekt zu messen, weil er Auswirkungen auf andere Kategorien hat (KAPLAN 1993). Gleiches gilt z.B. für den Einfluß der Impotenz, der sich in vermindertem Selbstvertrauen niederschlagen kann (CLARK 2003). Bacon et al. fanden in einer Langzeitstudie an 783 Patienten, daß Impotenz, Miktionsstörungen und Darmprobleme einen starken Einfluß auf die psychosozialen Komponenten der Lebensqualität ausübten und sowohl Angst als auch Depressionen verursachten (BACON 2002). Bellizzi und Mitarbeiter stellten eine große Anzahl an "post-treatment-symptoms" mit einem signifikant niedrigeren psychischen Wohlbefinden (mental health) einhergehend (BELLIZZI 2008). Angelino wies darauf hin, daß

Krebspatienten häufig unter Depressionen leiden, wobei es unklar bleibt, ob Depressionen die Lebensqualität vermindern oder ob eine verminderte Lebensqualität aufgrund der Erkrankung und den dadurch verursachten Einschränkungen zu Depressionen führt (ANGELINO 2000). Wahrscheinlich sind Ursache und Wirkung hier nicht genau zu trennen.

Überraschenderweise zeigen die Ergebnisse unserer Studie aber überhaupt keine Einschränkungen im psychischen Bereich. Die Patienten unserer Studie gaben im Vergleich zu Patienten mit BPH nur körperlich und in Bezug auf das Berufsleben (role function) eine schlechtere Lebensqualität an, die psychische Verfassung unterschied sich nicht. Entsprechend gaben auch nur 0,66% unserer Patienten Depressionen an (siehe 4.7.1). Auch die Aufmerksamkeit war nicht beeinträchtigt, im Gegensatz zu Untersuchungen, die im Zusammenhang mit der Hormontherapie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen registrierten. Allerdings scheinen diese Resultate stark von den verwendeten Testmethoden abzuhängen (JENKINS 2005).

5.5.2 Das Paradox der Lebensqualitätsforschung

Unsere Befunde bedeuten nicht, daß die LQ unserer Patienten denen gesunder Probanden vergleichbar ist, denn es ist bekannt, daß auch die BPH Symptome verursachen kann (sog. LUTS (lower urinary tract symptoms)), die durch Einschränkung der Trinkmenge oder die Notwendigkeit, inkontinenzbedingt die Kleidung zu wechseln die LQ einschränken können (DONOVAN 1997).

Wenn 0,66% (siehe 4.7.1) unserer Patienten über Depressionen klagten, aber im emotionalen Bereich keine Einschränkungen angaben, kann das entweder daran liegen, daß die BPH-Patienten ebenso depressiv (bzw. nicht depressiv) waren; oder es liegt an einem Phänomen, das unter dem Namen "Paradox der Lebensqualitätsforschung" bekannt ist, nämlich die Erkenntnis, daß sich objektiv negative Lebensumstände nur in geringem Maß auf die LQ auswirken.

Ursächlich ist wohl eine Eigenschaft des Menschen, die dazu führt, "daß man durch Vergleiche mit anderen Menschen oder auch mit der eigenen Vergangenheit immer wieder seine Wertmaßstäbe an die Realität anpasst. Das führt zwar einerseits dazu, daß man nicht dauerhaft "überglücklich" werden kann. Andererseits ist man aber in der Lage, schwerste Krankheiten und andere widrige Lebensereignisse gut zu bewältigen" (HERSCHBACH 2002).

Es ist unklar, ob die LQ von Krebspatienten von jener der gesunden Bevölkerung abweicht, und wenn ja, in welchem Maße. Vergleiche zwischen Krebspatienten und Gesunden zeigten überraschende Resultate: Dadurch, daß sich bei Krebspatienten durch das Erleben extremer Situationen die Normwerte verschieben, könnte es sein, daß sie Situationen, die für Gesunde

als "extrem" gelten, viel positiver einschätzen, so daß die LQ nicht nur nicht eingeschränkt, sondern sogar besser ist als bei Gesunden (De HAES 1985).

In diese Richtung weisen auch eine Studie, die die LQ von PCA-Patienten verschiedener Stadien verglich: Es zeigte sich, daß die Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach einer initialen Verschlechterung ihrer LQ zum Ausgangswert zurückkehrten, während die LQ der Patienten im Frühstadium sich nach der Verschlechterung nicht wieder besserte (SISTON 2003).

Herschbach verglich 10 712 Patienten aus 30 verschiedenen Studien mit einer Stichprobe (n=2534) der deutschen Normalbevölkerung. Die besten Werte hatten Krebspatienten in Remission (Abb. 5.4). Nicht selten geben Krebspatienten auch an, die Krankheit habe auch positive Aspekte, z.B. "intensiver leben", "bessere Beziehung zum Partner" und "mehr Verständnis für andere". Auch Albertsen und Mitarbeiter fanden bei PCA-Patienten in Remission eine LQ, die der amerikanischen Durchschnittsbevölkerung entsprach (ALBERTSEN 1997).

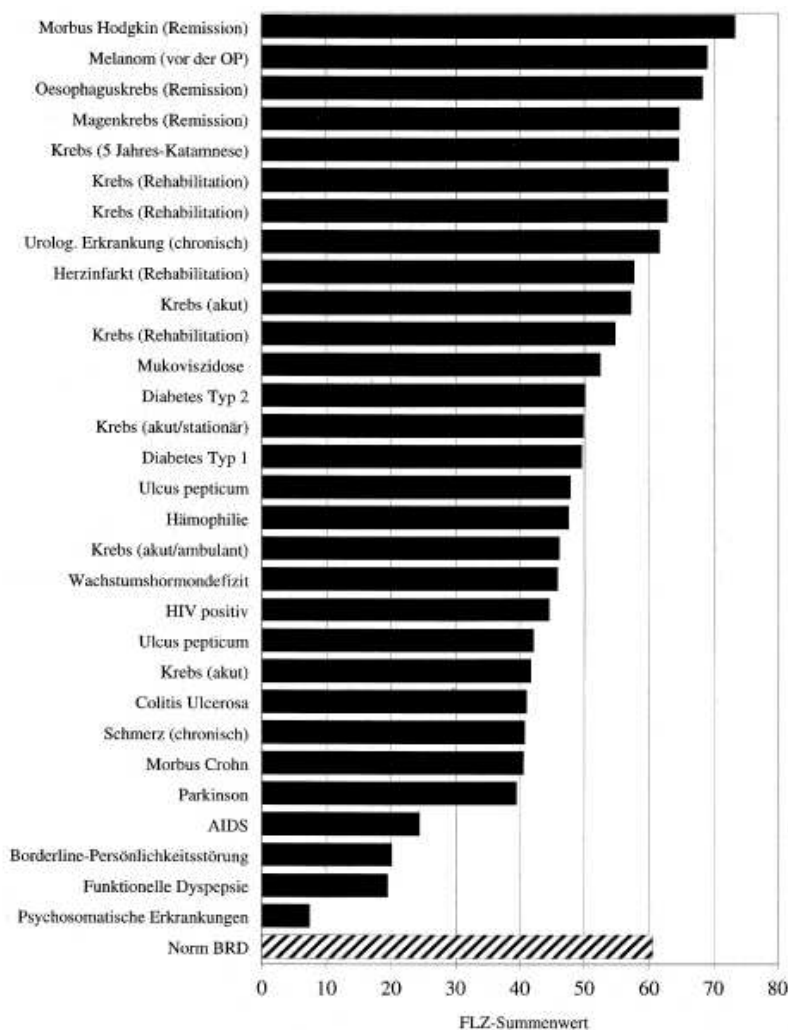


Abb. 5.4: Lebensqualität bei verschiedenen Erkrankungen im Vergleich zur Norm (Aus: HERSCHBACH 2002)

Letztlich hängt es also von der Persönlichkeit des einzelnen Patienten ab, welcher Symptomatik er welchen Stellenwert zumißt. Als Beispiel kann hier die Impotenz dienen, die im asiatischen Kulturkreis offensichtlich besser toleriert wird als in den USA, wo immerhin 68% der Patienten einer Studie bereit waren, zugunsten sexueller Potenz auf mindestens 10% Überlebenszeit zu verzichten (KATO 2007, SINGER 1991). In Europa hingegen scheint das Überleben wichtiger zu sein: Schulman stellte fest, daß für 66% der PCA-Patienten die Verbesserung klinischer Kriterien wichtiger war als Fragen des Lebensstils oder der Bequemlichkeit (SCHULMAN 2007).

5.5.3 Symptomorientierte LQ

Neben den oben erwähnten Nebenwirkungen treten als Folge des Androgenentzuges Störungen der zentralen Temperaturregulation auf, die oft zu Hitzewallungen (hot flashes) führen. Ihre Häufigkeit wird mit 40-80% angegeben (HIGANO 2003). Ebenfalls häufig ist mit 40-60% die Gynäkomastie, die in bis zu 40% der Fälle zusammen mit Mastodynie auftreten soll (HEIDENREICH 2008). Nicht viel seltener sind Müdigkeit (14-66%, HIGANO 2003, STONE 2000), Osteoporose (bei 50% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach HT, HIGANO 2008) und Anämie (8,5%, EISENBERGER 1998). Darüber hinaus scheint die HT bei Patienten im Alter über 65 Jahre und einer Behandlungsdauer >6 Monate die Zeit bis zum Eintreten eines Herzinfarktes zu verringern, wobei der Mechanismus bislang unbekannt ist (D'AMICO 2007). Möglicherweise hängt er mit den Veränderungen des Fettstoffwechsels zusammen, die unter Androgenentzug beobachtet werden. Higano berichtete über Zunahmen sowohl von Cholesterin und LDL (Anstieg ~9%) als auch der Triglyceride (Anstieg >20%) und des Körperfettanteils (~9%), was zu einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 2,4% führte (HIGANO 2003).

In diesen Bereichen gaben auch unsere Patienten Beschwerden an: An erster Stelle stand das Hitzegefühl (62%), gefolgt von Gewichtszunahme (33%) und Gynäkomastie (30%). Ob die Frakturen, die bei 1,5% der Patienten dokumentiert waren, aufgrund einer therapieinduzierten Osteoporose entstanden, muß unklar bleiben.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der symptomorientierten Lebensqualität hinsichtlich Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Dyspnoe. Letztere muß möglicherweise im Zusammenhang mit der AVK gesehen werden, die bei 52% der Patienten bekannt war. Sie kann aber auch Ausdruck der Müdigkeit sein. Diese wiederum kann durch den Verlust an Muskelmasse aufgrund des Testosteronmangels erklärt werden. Im Gegensatz zu asiatischen spüren europäische Patienten diesen Verlust vermutlich besonders deutlich, da sie eine größere Muskelmas-

se besitzen, so daß sich der Unterschied deutlicher bemerkbar macht (KATO 2007). Möglich ist auch der Einfluß einer therapieinduzierten Anämie, oder die Müdigkeit ist eben doch Ausdruck einer depressiven Verstimmung. Der fehlende Unterschied in der funktionalen LQ könnte dann auf sozial erwünschtes Verhalten beim Ausfüllen des Fragebogens zurückzuführen sein (siehe 5.1). Übelkeit und Erbrechen schließlich sind ebenfalls als Nebenwirkungen der Therapie beschrieben (STONE 2000).

Auffällig ist ferner der fehlende Unterschied hinsichtlich des Schmerzes, was als Zeichen für das Ansprechen der Therapie gewertet werden kann. Kato und Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Behandlung besonders bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu einer Schmerzreduktion führt (KATO 2007). Es ist z.B. denkbar, daß durch Abnahme der Tumormasse Schmerzen, die bei der Blasenentleerung auftraten, gelindert werden.

5.5.4 Einfluß des Einkommens auf die Lebensqualität

Das deutsche Gesundheitswesen ist solidarisch organisiert, d.h. zumindest theoretisch sollte jeder Versicherte die Möglichkeit haben, unabhängig von seinem sozialen Status eine Behandlung zu erhalten, die dem jeweils aktuellen Stand des medizinischen Wissens entspricht. Deshalb überrascht es, daß unsere Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant häufiger finanzielle Probleme angeben. In einem Gesundheitssystem wie dem amerikanischen könnte dieser Befund zwanglos damit erklärt werden, daß die Behandlung des PCA teurer ist als die der BPH, insbesondere, wenn man sich für die Hormontherapie entscheidet: Im Jahre 1998 kostete die Behandlung mit Leuprolid in den USA 500\$ pro Monat, die operative Kastration 226\$. Insgesamt war die Ochiektomie 63% billiger als die Hormonbehandlung (BONZANI 1998).

Es ist gezeigt worden, daß die Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht die Compliance beeinflussen kann: Personen der unteren Schichten sehen präventives Handeln offenbar als weniger relevant an. Angehöriger der Mittel- und Oberschicht hingegen zeigen ein aktives, gesundheitsbewußtes Verhalten und nehmen die Möglichkeiten der Prävention in Anspruch (BENGEL 1993). Bei amerikanischen Patienten, die zumindest einen College-Abschluß besitzen, ist die Inzidenz des PCA 15-19% höher als bei Patienten, die nur einen High-School-Abschluß oder weniger haben. Die Ursache dafür ist, daß die Männer mit höherem Schulabschluß häufiger die Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch nehmen. Sie haben dadurch die Möglichkeit, daß ihr Tumor in einem früheren Stadium entdeckt wird, was dazu führt, daß sie signifikant häufiger lokalisierte Karzinome aufweisen. Das wiederum führt zu einem statistisch hochsignifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit höherer Schulbildung

(STEENLAND 2004). Daß höherer Schulbildung andererseits häufig mit einem höheren Einkommen einhergeht, versteht sich von selbst.

Leider lagen in unserem Patientenkollektiv keine Daten zu Schulbildung und Einkommen vor, so daß eine Erklärung für die größeren finanziellen Probleme letztlich spekulativ ist. Es könnte auch einfach ein statistischer Fehler aufgrund der ungleichen Größe der beiden Stichproben vorliegen.

Wenn man aber davon ausgeht, daß die Hormontherapie die Behandlung der Wahl für systemische oder lokoregionär metastasierte Karzinome darstellt (HEIDENREICH 2008, ARAI 2008) - obwohl sie zunehmend auch für lokalisierte Karzinome verwendet wird (NAMIKI 2007) - und daß, entsprechend der zitierten Studie von Steenland et al., Patienten mit niedriger Schulbildung aufgrund der genannten Gründe häufiger fortgeschrittene Karzinome aufweisen, ist es immerhin denkbar, daß in unserer Patientengruppe Angehörige der unteren sozialen Schichten überrepräsentiert sind.

6. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Multicenterstudie wurden bei Patienten mit Prostatakarzinom die Therapieoptionen Prostatektomie, Strahlentherapie und Hormontherapie hinsichtlich des PSA-Verlaufs miteinander verglichen. Zusätzlich wurde die Lebensqualität einiger Patienten mit der einer Kontrollgruppe aus Patienten mit BPH verglichen.

Die Krankenakten von 1224 Patienten aus 167 Kliniken und urologischen Praxen in ganz Deutschland, die mindestens fünf Jahre wegen eines Prostatakarzinoms mit dem LHRH-Agonisten Leuprorelinacetat behandelt worden waren, wurden ausgewertet.

Die meisten Patienten waren zwischen 70 und 79 Jahre alt. Etwa 70% der Patienten hatten einen Tumor entsprechend Grad II der WHO-Einteilung bzw. Stufe 6-7 der Gleason-Skala. Der mittlere PSA-Wert lag bei 40ng/ml. Bei Patienten mit progressivem Krankheitsverlauf (25% des Gesamtkollektivs) lagen der PSA-Wert sowie der WHO- und Gleason-Grad signifikant höher als bei Patienten, deren Zustand als stabil eingestuft wurde (75%). Die Behandlungsdauer lag bei über 70% der Patienten zwischen 5 und 9 Jahren, in diesem Zeitraum konnte ein Abfall des PSA-Wertes festgestellt werden. Im ersten Behandlungsjahr fiel der PSA-Wert bei 82% der Patienten. Bei Behandlungsdauern >10 Jahre stieg er wieder an.

Folgende Subgruppen wurden entsprechend den verschiedenen Therapieoptionen gebildet:

I. Patienten ohne Operation und Bestrahlung: Hier lagen Daten von nur 153 Patienten vor. Der Verlauf des PSA-Wertes zeigte keine signifikanten Unterschiede zum Gesamtkollektiv, d.h. PSA-Senkung im ersten Behandlungsjahr bei 88% der Patienten, ab dem 10. Behandlungsjahr Anstieg des PSA-Wertes.

II. Patienten mit PSA-Progress: Lediglich 84 Patienten gehörten dieser Gruppe an. Bei ca. 80% war ein PSA-Abfall im ersten Behandlungsjahr zu verzeichnen. Nach dem 10. Behandlungsjahr steigen die Werte erneut an.

III. Patienten ohne PSA-Progress: Daten von 151 Patienten konnten ausgewertet werden. Bei 84% fiel der PSA-Wert im ersten Behandlungsjahr. Nach dem 10. Behandlungsjahr stieg er wieder an, allerdings nicht so stark wie in der Gruppe mit PSA-Progress.

IV. Patienten mit adjuvanter Indikation: Im Vergleich zu den vorangehenden Gruppen zeigte sich hier ein PSA-Abfall auch bei einer Behandlungsdauer > 10 Jahre.

Therapie mit Leuprorelinacetat: Die Behandlungsdauer mit diesen Medikamenten lag im Mittel bei 7 Jahren. Zwischen Patienten mit stabilem und progredientem Krankheitsverlauf gab es keinen signifikanten Unterschied in der Behandlungsdauer. Leuprorelinacetat wurde eingesetzt zur neoadjuvanten Behandlung (5%), adjuvanten Behandlung (20%), wegen eines fortgeschrittenen Karzinoms (45%), eines PSA-Progresses (14%), sowie in 30% aus anderen Gründen (z.B. Patientenwunsch, Alter, Komorbidität). 98% der Patienten bezeichneten die Verträglichkeit als „gut“ oder „sehr gut“. Als unerwünschte Wirkungen standen „Hitzewallungen“ mit 60% im Vordergrund, gefolgt von Gynäkomastie und Gewichtszunahme (je 30%). Erektionsstörungen, Depressionen und Müdigkeit spielten eine untergeordnete Rolle (zusammen <3%).

Lebensqualität: bei 729 Patienten wurde mittels des EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität zum Zeitpunkt im Vergleich zu 100 Probanden mit BPH ermittelt. Die Patienten wiesen in den Bereichen „körperliche Funktionen“, „Arbeitsfähigkeit (role function)“, „Appetit“, „Müdigkeit“ und „Dyspnoe“ signifikant niedrigerer Werte auf als die Probanden, nicht jedoch in den Bereichen „soziale“ und „emotionale Funktion“ sowie "globale Lebensqualität".

Fazit: Die Verträglichkeit der Hormontherapie wurde nur von 2% der Patienten als schlecht bezeichnet.

Im Hinblick auf die Lebensqualität ergaben sich im Bereich symptomorientierte LQ geringe Unterschiede zur Kontrollgruppe, die durch die Nebenwirkungen der Therapie erklärt werden können. Im Bereich "globale LQ" hingegen unterschieden sich die Gruppen nicht, was darauf hindeutet, daß die körperlichen Einschränkungen zugunsten des wichtigeren Ziels "Überleben" kompensiert werden.

Da die Akzeptanz einer neuen Behandlungsmethode seitens der Patienten im wesentlichen vom Ausprägungsgrad und der Dauer der Nebenwirkungen bestimmt wird, zeigen die Ergebnisse, dass auch bei langfristiger Behandlungsdauer (≥ 5 Jahre) mit den von uns verwendeten Präparaten die unerwünschten Begleiterscheinungen gut oder sogar sehr gut toleriert wurden.

7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 2.1: Inzidenz einiger Malignome	7
Abb. 2.2: Therapieoptionen beim PCA in Abhängigkeit vom Tumorstadium.	13
Abb. 2.3 Mechanismus von Pharmaka in der Hormontherapie	19
Abb. 2.4: Dimensionen der Lebensqualität	23
Abb. 4.1: Patienten pro Zentrum	28
Abb. 4.2: Altersverteilung bei Diagnose/Dokumentation	28
Abb. 4.3: Häufigkeitsverteilung der PSA-Werte	29
Abb. 4.4: T-Stadium bei Diagnose	29
Abb. 4.5: Gleason-Score unterteilt in vier Schweregrade	31
Abb. 4.6: Einteilungskriterien	31
Abb. 4.7: Vergleich der PSA-Werte bei progredientem und stabilem Verlauf.....	32
Abb. 4.8: T-Stadium bei stabilem und progredientem Verlauf	32
Abb. 4.9: WHO-Stadium bei stabilem und progredientem Verlauf.....	33
Abb. 4.10: Gleason-Score bei stabilem und progredientem Verlauf	33
Abb. 4.11: T-Stadium nach RP	34
Abb. 4.12: PSA-Werte präoperativ bei RP im Vergleich zum Gesamtkollektiv	35
Abb. 4.13: PSA-Werte bei unterschiedlichem LK-Status.....	35
Abb. 4.14: PSA-Werte bei unterschiedlichem Resektionsstatus.....	36
Abb. 4.15: WHO-Stadien beim Gesamtkollektiv und nach RP	37
Abb. 4.16: Gleason-Klassifikation beim Gesamtkollektiv und nach RP	37
Abb. 4.17: Behandlungsdauer mit LHRH-Agonisten	38
Abb. 4.18: Behandlungsdauer bei stabilem und progredientem Krankheitsverlauf.....	39
Abb. 4.19: Gründe für eine adjuvante HT.....	40
Abb. 4.20: Dauer der neoadjuvanten HAT.....	40
Abb. 4.21: Verträglichkeit der Hormontherapie	40
Abb. 4.22: PSA-Änderung im Verlauf der Behandlung	42
Abb. 4.23: PSA im zeitlichen Verlauf.....	42
Abb. 4.24: PSA-Änderung bei Patienten ohne RP/Radiatio	43
Abb. 4.25: PSA im zeitlichen Verlauf.....	43
Abb. 4.26: PSA-Änderungen bei Patienten mit progredienter Erkrankung	44
Abb. 4.27: PSA im zeitlichen Verlauf.....	44
Abb. 4.28: PSA-Änderungen bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf	45
Abb. 4.29: PSA im zeitlichen Verlauf.....	45
Abb. 4.30: PSA-Änderung bei Patienten mit adjuvanter Therapie	46
Abb. 4.31: PSA im zeitlichen Verlauf.....	46
Abb. 4.32: PSA-Änderung innerhalb des ersten Behandlungsjahres.....	47
Abb. 4.33: Vergleich des PSA im zeitlichen Verlauf	48
Abb. 4.34: Vergleich der Behandlungsdauer	48
Abb. 4.35: Vergleich der Funktionsskalen Patienten vs. Probanden	49
Abb. 4.36: Vergleich der Symptomskalen Patienten vs. Probanden.....	50
Abb. 5.1: Phosphorylierung des Androgenrezeptors im Rahmen der Hormonresistenz	56
Abb. 5.2: Müdigkeit und globale LQ bei der deutschen Bevölkerung im Vergleich zur skandinavischen	59

Abb. 5.3: Anzahl von Studien zur LQ.....	60
Abb. 5.4: Lebensqualität bei verschiedenen Erkrankungen im Vergleich zur Norm	64
Tab. 2.1: Einfluß verschiedener Faktoren auf den PSA-Wert.....	12
Tab. 2.2: Vergleich verschiedener Gradingssysteme.....	12
Tab. 2.3: Einige Instrumente zur Messung von LQ	24
Tab. 4.1: NM-Status bei Diagnose	30
Tab. 4.2: NM-Status nach radikaler Prostatektomie	34
Tab. 5.1: Einige größere Querschnittstudien zum Thema LQ/Nebenwirkungen bei PCA...	53

8. Anhang



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

9. Literatur

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-376.
2. Adami HO, Kuper H, Andersson SO et al.: Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 872–875
3. Albersen PC, Aaronson NK, Muller MJ: Health-related quality of life among patients with metastatic prostate. *Urology* 1997; 49:207-217.
4. Alibhai S, Naglie G, Nam R et al.: Do Older Men Benefit From Curative Therapy of Localized Prostate Cancer? *Clin Oncol* 2003; 21:3318-3327.
5. Angelino AF, Treisman GJ: Major depression and demoralization in cancer patients: diagnostic and treatment considerations. *Support Care Cancer* 2001; 9:344-349.
6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al.: Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310-9
7. Apolone G, Filiberti A, Cifani S et al.: Evaluation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire: A comparison with SF-36 Health Survey in a cohort of Italian long-survival cancer patients. *Annals of Oncology* 1998; 9:549-557.
8. Arai Y, Akaza H, Deguchi K et al.: Evaluation of quality of life in patients with previously untreated advanced prostate cancer receiving maximum androgen blockade therapy or LHRHa monotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; vorab online-Publikation.
9. Bacon CG, Giovannucci E, Testa M et al.: The association of treatment-related symptoms with quality-of-life outcomes for localized prostate carcinoma patients. *Cancer* 2002; 94:862-871.
10. Bacon CG, Giovannucci E, Testa M et al.: The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. *J Urology* 2001; 166:1804-1810.
11. Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR et al.: The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005; 103: 1092–1095
12. Batel-Copel LM, Kornblith AB, Batel PC et al.: Do Oncologists Have an Increasing Interest in the Quality of Life of Their Patients? A Literature Review of the Last 15 Years. *Europ J Cancer* 1997; 33:29-32.
13. Bellizzi KM, Latini DM, Cowan JE: Fear of Recurrence, Symptom Burden, and Health-Related Quality of Life in Men with Prostate Cancer. *Urology* 2008;(vorab online-Publikation).

14. Bengel J, Strittmatter R: Gesundheitsverhalten und Compliance. In: Allhoff P, Flatten G, Laaser U (Hrsg.): Krankheitsverhütung und Früherkennung. Berlin 1993, S. 65-76
15. Berges RR, Spiegel T, Senge T: Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und Behandlungszufriedenheit in der Langzeitnachsorge. Urologe B 2002; 42:106-108.
16. Bernhard J, Gusset H, Hürny C: Quality-of-life assessment in cancer clinical trials: an intervention by itself? Support Care Cancer 1995; 3:66-71.
17. Bestmann B, Rohde V, Siebmann J-U et al.: Validation of the German prostate-specific module. World J Urol 2006; 24:94-100.
18. Bestmann B, Siebmann J-U, Kurek R et al.: Lebensqualität beim Prostatakarzinom. Urologe B 2002; 42:109-117.
19. Biermann CW, Kuchler T: Lebensqualität in der urologischen Onkologie. Urologe A 1999; 38:189-200.
20. Billroth T: Carcinoma der Prostata. Chirurgische Erfahrungen 1860-1867. Archiv für Klinische Chirurgie 1869; 10:547-549.
21. Bonzani RA, Stricker H, Peabody J, Menon M: Cost comparison of orchiectomy and leuprolide in metastatic prostate cancer. J Urology 1998; 160:2446-2449.
22. Bullinger M, Alonso J, Apolone G et al.: Translating Health Status Questionnaires and Evaluating Their Quality: The IQOLA Project Approach. J Clin Epidemiol 1998; 51:913-923.
23. Bullinger M: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. Psychother Psychosom Med Psychol 1997; 47:76-91.
24. Bullinger M: Lebensqualität - Aktueller Stand und neuere Entwicklungen der internationalen Lebensqualitätsforschung. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A, editors: Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. Landsberg: Ecomed, 2000: 13-24.
25. Calais da Silva F, Reis E, Costa T et al.: Quality of Life in Patients with Prostatic Cancer. Cancer 1993; 71:1138-1142.
26. Cella DF, Tulsky DS: Quality of life in cancer. Definition, purpose and method of measurement. Cancer Invest 1993; 11:327-336.
27. Cella DF: Methods and problems in measuring quality of life. Support Care Cancer 1995; 3:11-22.
28. Clark JA, Bokhour BG, Inui TS: Measuring Patients' Perceptions of the Outcomes of Treatment for Early Prostate Cancer. Medical Care 2003; 41:923-936.
29. Clark JA, Wray NP, Ashton CM: Living With Treatment Decisions: Regrets and Quality of Life Among Men Treated for Metastatic Prostate Cancer. J Clin Oncol 2001; 19:72-80.

30. Cronbach J: Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16:297-334.
31. Dacal K, Sereika SM, Greenspan SL: Quality of Life in Prostate Cancer Patients Taking Androgen Deprivation Therapy. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:85-90.
32. D'Amico AV, Denham JW, Crook J: Influence of Androgen Suppression Therapy for Prostate Cancer on the Frequency and Timing of Fatal Myocardial Infarctions. *J Clin Oncol* 2007; 25:2420-2425.
33. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF et al.: Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J Urology* 2001; 166:947-952.
34. de Haes JC, Knippenberg FC: The quality of life of cancer patients: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1985; 20:809-817.
35. Deutsche Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Düsseldorf 2009
36. Donnelly S, Rybicki L, Walsh D: Quality of life measurement in the palliative management of advanced cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9:361-365.
37. Donovan JL, Kay HE, Peters TJ: Using the ICSQoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-'BPH' study. *BJU* 1997; 80:712-721.
38. Efficace F, Bottomley A, van Andel G: Health Related Quality of Life in Prostate Carcinoma Patients. *Cancer* 2003; 97:377-388.
39. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al.: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1036-1042.
40. Elkington JR: Medicine and quality of life. *Ann Intern Med* 1966; 64:711-714.
41. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2009
42. Fayers PM, Bottomley A: Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *Europ J Cancer* 2002; 38:125-133.
43. Fayers PM, Hopwood P, Harvey A et al.: Quality of Life Assessment in Clinical Trials—Guidelines and a Checklist for Protocol Writers: the U.K. Medical Research Council Experience. *European Journal of Cancer* 1997; 33:20-28.
44. Fayers PM: Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Europ J Cancer* 2001; 37:1331-1334.
45. Feld R: Endpoints in cancer clinical trials: is there a need for measuring quality of life? *Support Care Cancer* 1995; 3:23-27.
46. Fichtner J, Miller K: Das Management von Patienten mit steigenden PSA-Werten nach kurativer Therapie. *Urologe A* 2000; 39:475-482.

47. Fornara P, Loertzer H: Diagnostik. In: Rübben H, editor: Uroonkologie. Berlin: 2007: 414-428.
48. Fowler FJ, Wasson J, Barry MJ et al.: Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: results from a Medicare survey. *Urology* 1995; 45:1007-1015.
49. Freedland SJ, Platz EA, Presti JC et al.: Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. *J Urol* 2006; 175: 500–504
50. Giles GG, Severi G, English DR et al.: Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92: 211–216
51. Gill TM, Feinstein AR: A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA* 1994; 272:619-626.
52. Gotay CC, Korn EL, McCabe MS et al.: Quality-of-Life Assessment in Cancer Treatment Protocols: Research Issues in Protocol Development. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:575-579.
53. Graefen M, Hammerer P, Noldus J et al.: Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2000; 39:14-21.
54. Haese A, Huland H: Epidemiologie, Ätiologie. In: Rübben H, editor: Uroonkologie. Berlin: 2007, S. 391-395
55. Harvei S, Bjerve KS, Tretli S et al.: Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1997; 71: 545–551
56. Hautmann S: Prostatakarzinom - quo vadis? *Urologe A* 2008; 47: 259-60
57. Heidenreich A, Aus G, Bolla M et al.: EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European Urology* 2008; 53:68-80. (=2008a)
58. Heidenreich A, Pfister D, Ohlmann CH et al.: Androgendeprivation in der Therapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2008; 47:270-283.
59. Helpap B, Sinicina I: Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms. *Urologe B* 2002; 42:121-127.
60. Herr H, O'Sullivan M: Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urology* 2000; 163:1743-1746.
61. Herschbach P: Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung. *Psychother Psych Med* 2002; 52:141-150.
62. Higano CS: Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Urology* 2008; 5:24-34.
63. Higano CS: Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 62, Suppl 2A:32-38.

64. Hu JC, Kwan L, Saigal C et al.: Regret in men treated for localized prostate cancer. *J Urology* 2003; 169:2279-2283.
65. Huggins C, Hodges CV: Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, Of Estrogen and of Androgen. *CA Cancer J Clin* 1972; 22:232-240. Reprint from *Cancer Research* 1: 293-297, 1941
66. Huland H: Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97:A2163-A2168.
67. Jenkins VA, Bloomfield DJ, Shilling VM et al.: Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study. *BJU* 2005; 96:48-53.
68. Joseph KJ, Alvi R, Skarsgard D et al.: Analysis of health related quality of life (HRQoL) of patients with clinically localized prostate cancer, one year after treatment with external beam radiotherapy (EBRT) alone versus EBRT and high dose rate brachytherapy (HDRBT). *Radiation Oncology* 2008; 3.
69. Kaplan RM: Quality of life assessment for cost/utility studies in cancer. *Cancer Treatment Reviews* 1993; 19 (Suppl. A):85-96.
70. Kato T, Komyia A, Suzuki H et al.: Effect of androgen deprivation therapy on quality of life in Japanese men with prostate cancer. *International Journal of Urology* 2007; 14:416-421.
71. Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP et al.: Androgen-Deprivation Therapy as Primary Treatment for Localized Prostate Cancer. *Cancer* 2006; 106:1708-1714.
72. Killian CS, Yang N, Emrich LJ et al.: Prognostic Importance of Prostate-specific Antigen for Monitoring Patients with Stages B2 to D1 Prostate Cancer¹. *Cancer Research* 1985; 45:886-891.
73. Kuber W, Davoudi M, Kratzik C.: Lebensqualität beim urologischen Patienten - Schlagwort oder notwendiger Parameter bei Diagnostik und Therapie? *Journal für Urologie und Urogynäkologie* 2002; 9, Sonderheft 3 (Ausgabe für Österreich):8-11.
74. Küchler T, Bestmann B: Lebensqualität in der Uroonkologie. In: Rübber H, editor: *Uroonkologie*. Berlin: 2007: 29-36.
75. Küchler T, Bullinger M: Onkologie. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A, editors: *Landsberg: Ecomed*, 2000: 144-158.
76. Kushi L, Giovannucci E: Dietary fat and cancer. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 9B: 63S-70S
77. Labrie F, Bélanger A, Cusan L et al.: Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *J. Androl.* 1980; 1: 209-228.

78. Labrie F: Androgen blockade in prostate cancer in 2002: major benefits on survival in localized disease. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002; 198:77-87.
79. Lebret T, Bouregba A: Roles of the urologist and nurse from the perspective of patients with prostate cancer receiving luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *BJU* 2008; vorab online-Publikation:1-6.
80. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al.: Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301(1):39-51
81. Litwin M, Hays RD, Fink A et al.: Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995; 273:129-135.
82. Litwin MS, Fitzpatrick JM, Fossa SD et al.: Defining an International Research Agenda for Quality of Life in Men With Prostate Cancer. *The Prostate* 1999; 41:58-67.
83. Litwin MS, Lubeck DP, Spitalny GM et al.: Mental Health in Men Treated for Early Stage Prostate Carcinoma. *Cancer* 2002; 95:54-60.
84. Lubeck DP, Grossfeld GD, Carroll PR: A review of measurement of patient preferences for treatment outcomes after prostate cancer. *Urology* 2002; 60, Suppl. 3A:72-80.
85. Lubeck DP, Grossfeld GD, Carroll PR: The effect of androgen deprivation therapy on health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58, Suppl 2A:94-100.
86. Luboldt H-J, Altwein JE, Bichler KH et al.: Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 1999; 38:114-123.
87. Luboldt H-J, Hüsing J, Altwein JE et al.: Früherkennung des Prostatakarzinoms in der urologischen Praxis mit digitaler rektaler Untersuchung und prostataspezifischem Antigen. *Urologe A* 2000; 39:330-333. (=2000a)
88. Luboldt H-J, Rübben H: PSA – Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2000; 39:22-26.
89. Manseck A, Benusch T, Wirth M: Wertigkeit der PSA-Dichtebestimmung beim Prostatakarzinom. *Urologe A* 1997; 36:323-326.
90. McCammon KA, Kolm P, Main B et al.: Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer. *Urology* 1999; 54:509-516.
91. Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB et al.: A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 557–567
92. Miller K, Rübben H: Therapie des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms. In: Rübben H, editor: *Uroonkologie*. Berlin: 2007: 468-485
93. Murphy M, Johnston C, Whelan P et al.: Changing trends in prostatic cancer. *BJU* 1999; 83:786-791.

94. Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR: The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2008; 8:1073-1079.
95. Namiki M, Ueno S, Kitagawa Y et al.: Hormonal therapy. *Int J Clin Oncol* 2007; 12:427-432.
96. Oefelein MG, Resnick MI (2004) Association of tobacco use with hormone refractory disease and survival of patients with prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2281–2284
97. Olsson LE, Salomon L, Nadu A et al.: Prospective patient-reported continence after laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2001; 58: 570–572
98. Osoba D, Bezjak A, Brundage M et al.: Evaluating Health-Related Quality of Life in Cancer Clinical Trials: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Experience. *Value in Health* 2007; 10, Suppl. 2:138-145.
99. Osoba D: Measuring the effect of cancer on quality of life. In: Osoba D, editor: *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton: CRC, 1991: 25-40.
100. Pasteau O, Degrais P: The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentgen Ray* 1914; 18:396-410.
101. Patrick, Erickson P: What constitutes quality of life? Concepts and dimensions. *Drug Ther Res* 1988; 13:152-158.
102. Penson DF, Feng Z, Kuniyuki A et al.: General Quality of Life 2 Years Following Treatment for Prostate Cancer: What Influences Outcomes? Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:1147-1154. (=2003b)
103. Penson DF, Litwin MS, Aaronson NK: Health-related quality of life in men with prostate cancer. *J Urology* 2003; 169:1653-1661. (=2003a)
104. Penson DF, Litwin MS: Quality of life after treatment for prostate cancer. *Current Urology Reports* 2003; 4:185-195.
105. Penson DF: Quality of Life After Therapy for Localized Prostate Cancer. *Cancer Journal* 2007; 13:318-326.
106. Pigou AC: *The Economics of Welfare*. London: 1920.
107. Potosky AL, Knopf K, Clegg L: Quality-of-Life Outcomes After Primary Androgen Deprivation Therapy: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:3750-3757.
108. Potosky AL, Reeve BB, Clegg L et al.: Quality of Life Following Localized Prostate Cancer Treated Initially with Androgen Deprivation Therapy or No Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:430-437.
109. Priestman TJ, Baum M: Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *The Lancet* 1976; 899-901.

110. Raina R, Pahalajani G, Argawal A et al.: Long-term effectiveness of luteinizing hormone-releasing hormone agonist or antiandrogen monotherapy in elderly men with localized prostate cancer (T1–2): a retrospective study. *Asian J Androl* 2007; 9:253-258.
111. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al.: Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors. *N Engl J Med* 2008; 358:1250-1261.
112. Schipper H: Guidelines and caveats for quality of life measurements in clinical practice and research. *Oncology* 1990; 4:51-57.
113. Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL et al.: Defining Sexual Outcomes after Treatment for Localized Prostate Carcinoma. *Cancer* 2002; 95:1773-1785.
114. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al.: Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-8
115. Schuessler KF, Fisher GA: Quality of life research and sociology. *Ann Rev Sociol* 1985; 11:129-149.
116. Schulman C: Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. *BJU* 2007; 100, Suppl. 1:6-11.
117. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V et al.: Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132:566-577.
118. Shah ML, Sanda M: Health-Related Quality of Life in Treatment for Prostate Cancer: Looking Beyond Survival. *Supportive Cancer Therapy* 2004; 1:230-236.
119. Shumaker SA, Anderson RT, Czajkowski SM: Psychology tests and scales. In: Spilker B, editor: *Quality of life assessments in clinical trials*. New York: Raven Press, 1990: 95-113.
120. Singer PA, Tasch E, Stocking C et al.: Sex or survival: trade-offs between quality and quantity of life. *J Clin Oncol* 1991; 9:328-334.
121. Siston A, Knight S, Slimack N et al.: Quality of life after a diagnosis of prostate cancer among men of lower socioeconomic status: results from the Veterans Affairs Cancer of the Prostate Outcomes Study. *Urology* 2003; 61:172-178.
122. Slevin ML, Plant H, Lynch D et al.: Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer* 1988; 88: 109-112
123. Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K et al.: Quality-of-life outcomes für men with prostate carcinoma detected by screening. *Cancer* 2000; 88: 1454-63
124. Spitzer WO, Dobson A, Hall J et al.: Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chron Dis* 1981; 34:585-597.
125. Steenland K, Rodriguez C, Mondul A et al.: Prostate cancer incidence and survival in relation to education (United States). *Cancer Causes Control* 2004; 15:939-945.

126. Stone P, Hardy J, Huddart R et al.: Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *European Journal of Cancer* 2000; 36:1134-1141.
127. Stübinger SH, Wilhelm R, Kaufmann S et al.: Brachytherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2008; 47:284-290.
128. Tunn U: The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. *BJU* 2007; 99, Suppl. 1:19-22.
129. van de Poll-Franse LV, Sadetsky N, Kwan L et al.: Severity of cardiovascular disease and health-related quality of life in men with prostate cancer: a longitudinal analysis from CaPSURE. *Quality of Life Research* 2008; 17:845-855.
130. Vashi A, Wojno K, Henricks W et al.: Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997; 49:19-27.
131. Wahlgren T, Nilsson S, Lennernäs B et al.: Promising long-term health-related quality of life after high-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 69:662-670.
132. White JW: The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann Surg* 1895; 22:1. Whitmore WF: Retropubic implantation of Iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urology* 1972; 108:918-920. WHO: Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research* 1993; 2:153-159.
133. Wilson JD, Griffin J, Russell D: Steroid 5-a-reductase 2 deficiency. *Br J Cancer* 1993; 14:739-744.
134. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506.
135. Wirth M, Fröhner M: Diagnostik und individualisierte Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2000; 39:578-588.
136. Wolff JM, Börgermann C, Hammerer P, Heine K: Therapie des virginell metastasierten Prostatakarzinoms. In: Rübber H, editor: *Uroonkologie*. Berlin: 2007: 452-468.
137. Wolff R: Ueber die bösartigen Geschwülste der Prostata, insbesondere über die Carcinome derselben. *Langenbeck's Archives of Surgery* 1899; 53:126-196.
138. Wood-Dauphinee S: Assessing Quality of Life in Clinical Research: From Where Have We Come and Where Are We Going? *J Clin Epidemiol* 1999; 52:355-363.
139. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al.: Long-term – (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850–1857

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Peter Hammerer (Chefarzt der Urologischen Klinik des Klinikums Braunschweig) möchte ich für die Überlassung des Themas und die tatkräftige, konsequente und stetige Unterstützung danken.

Frau Dr. rer. nat. Hiltrud Hillger (Takeda Pharma GmbH, Aachen) bin ich für die vielen Anregungen bei der Durchführung und die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Frau Heidrun Rexer (MeckEvidence, Schwarz) danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei meiner Frau Hoang, Nu Dieu Hang bedanken für ihre Unterstützung zu jeder Zeit und in allen Lebenslagen.

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, danke ich herzlich, auch für die vielen ungenannten Kleinigkeiten, ohne die eine erfolgreiche Durchführung nicht möglich gewesen wäre.

11. Lebenslauf

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Dinh Nguyen Ngoc

Hamburg, den 14.05.2010