

Wie den Nebenwirkungen einer Hormonblockade vorgebeugt werden kann

(Preventing the side effects of hormone blockade)

Von Prostate Oncology Specialists¹, Marina del Rey, Kalifornien,
übersetzt von Ralf-Rainer Damm, Dieburg, August 2003, überarbeitet November 2005

Eine Hormonblockade, das Vermindern oder Unterdrücken des Testosterons, ist die einzige Therapie bei Prostatakrebs, von der in randomisierten, prospektiven Studien nachgewiesen wurde, dass sie das Überleben verlängert. Eine bei Männern mit Lymphknotenmetastasen nach der Entfernung der Prostata vorgenommene Hormonblockade verminderte die Sterblichkeit um den Faktor sieben, wenn sie sofort und nicht erst bei einer Progression der Krankheit vorgenommen wurde. Eine zusammen mit einer Bestrahlung verabreichte Hormonblockade verringerte bei Patienten mit Gleason-Summen von sechs oder weniger die Sterblichkeit auf ein Achtel. Bei Patienten mit höheren Gleason-Summen verminderte sie die Sterblichkeit um den Faktor vier. Eine frühe Anwendung einer Hormonblockade vermindert die Sterberate an Prostatakrebs, wenn sie beim ersten Anzeichen eines Rezidivs begonnen wird, statt sie bis zur klinischen Progression, wie Knochenmetastasen oder vergrößerten Lymphknoten, hinauszuzögern.

Obwohl Studien klare Vorteile einer Hormonblockade bei Prostatakrebs in bestimmten Stadien gezeigt haben, gibt es keine klaren Richtlinien dazu, wann ihre Anwendung optimal ist. Selbst, wo Übereinstimmung über die Anwendung der Hormonblockade herrscht, gibt es häufig kein Einvernehmen über die Art und die Dauer der anzuwendenden Hormonblockade. Derzeit laufen Studien, in denen versucht wird, diese Streitpunkte zu klären, aber oft wird es Jahre brauchen, bis die Fakten sich klar abzeichnen.

Bis bessere Studien abgeschlossen sind, ist die logischste Vorgehensweise für die Wahl der Art und der Dauer einer Hormonblockade, die Intensität der Hormonbehandlung auf das Prostatakrebs-Risiko abzustimmen. Mit anderen Worten: Wende bei Patienten mit aggressiverem Krebs eine stärkere Behandlung an, und eine mildere bei denen, deren Erkrankung geringergradig ist oder die alt und gebrechlich sind. Der Prozess beim Auswählen einer Behandlungsintensität bestimmt sich aus der Beurteilung und der Erfahrung des behandelnden Arztes und der Einstellung und den Wünschen des jeweiligen Patienten.

Die Vorgaben des Patienten und das, was er bezüglich der Intensität der Therapie bevorzugen würde, haben nur eine geringe Bedeutung, wenn der Patient mit den Vorteilen der Behandlung nicht vertraut ist und die potentiellen Nebenwirkungen nicht gut versteht. Viele der Nebenwirkungen einer Hormonblockade sind reversibel, oder es kann ihnen mit einfachen Mitteln vorgebeugt werden. Osteoporose, einer üblichen Nebenwirkung bei einer Hormonblockade, kann mit einer einfachen wöchentlichen Gabe einer Fosamax®- oder Actronel®-Tablette vorgebeugt werden. Eine Diskussion über die Nebenwirkungen einer Hormonblockade muss eine Diskussion über die Verfahren zum Reduzieren der Nebenwirkungen mit einschließen. Nebenwirkungen, denen mit nebenher verabreichten Mitteln vorgebeugt werden kann, sollte kaum das Gewicht und der Grad an Besorgnis zugemessen werden wie Nebenwirkungen, gegen die es keine wirkungsvolle Behandlung gibt. Auch sollte Nebenwirkungen, die nicht vollständig reversibel sind, viel mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden als solchen, die es sind. Nebenwirkungen mit geringerer Auswirkung (z. B. trockene Haut oder Verlust der Körperbehaarung) werden in dieser Einzeldarstellung nicht betrachtet.

1 <http://www.prostateoncology.com>

Libidoverlust

Diese Diskussion über die Nebenwirkungen einer Hormonbehandlung ist stark zu den hauptsächlichen Sorgenbereichen hin gewichtet: Dem Libidoverlust und dem Risiko eines allgemeinen Energie- und Kraftverlustes. Libido ist das leidenschaftliche Hingezogenfühlen zum anderen Geschlecht (meistens) und muss von der Potenz unterschieden werden, das ist die Fähigkeit, eine Erektion zu erzielen, die das Eindringen in die Vagina ermöglicht. Libido ohne Potenz und Potenz ohne Libido sind beide möglich. Diese letztere Realität wurde hier am HTO durch das Verabreichen von Viagra® an 20 Männern studiert, die vor der Hormonblockade potent gewesen waren. Neunzehn der zwanzig Männer unter Hormonblockade, denen Viagra® verabreicht wurde, waren zu einer hinreichenden Erektion imstande. Trotzdem hat die anschließende Erfahrung gezeigt, dass relativ wenige Männer unter einer Hormonblockade Viagra® benutzen, weil sie einen vollkommenen Mangel an Verlangen haben. Nach unserer Erfahrung geht die Libido bei 90 % der Männer über 65 und bei 75 % der Männer zwischen 50 und 65 verloren. Im Allgemeinen stellt sich die Libido im normalen Maße wieder ein, wenn das Testosteron sich erholt. Allerdings beschreiben etwa 25 % der Männer über 65 *auch nach der Rückkehr des Testosterons* ihre Libido als vermindert, aber nicht ganz weg. Dieses Phänomen einer geschwächten Libido nach einer Hormonbehandlung scheint bei jüngeren Männern (unter 65 Jahren) nicht aufzutreten.

Bei etwa 50 % der Männer über 70, die mit mehr als zwei Jahren Hormonentzug behandelt wurden, stellt sich die Hormonproduktion nicht wieder ein. Das Risiko ist bei jüngeren Männern und Männern, die für kürzere Zeit behandelt wurden, viel weniger üblich. Die Folgen eines Ausbleibens der Hormonproduktion sind nicht so schrecklich ernst, da Ersatztestosteron bequem durch ein Testosteron-Gel über die Haut verabreicht werden kann.

Der Libidoverlust und der daran anschließende vorübergehende Stillstand sexueller Aktivität hat weit reichende Auswirkungen, die über den beabsichtigten Rahmen dieses Heftes weit hinausgehen. Es gibt Spezialisten für Sexualberatung, und sie können eine große Hilfe sein. Eine Minderheit von Paaren ist trotz des Fehlens der männlichen Libido weiterhin sexuell aktiv.

Unabhängig davon, ob Paare weiterhin Geschlechtsverkehr haben, raten wir unseren Patienten, weiterhin regelmäßig Erektionen herbeizuführen (zwei- oder dreimal in der Woche). Der Testosteronverlust führt üblicherweise zum Aufhören nächtlicher Erektionen. Gesunde Männer haben im Durchschnitt drei bis fünf Erektionen, während sie nachts schlafen. Das Fehlen dieser „Übung“ über einen längeren Zeitraum kann zur Entwicklung einer permanenten Atrophie² führen. Absolute Impotenz ist nach einer Langzeit-Hormonblockade nicht üblich, aber ein beträchtliches Schrumpfen des Maßes der Erektion ist verbreitet.

„Penisübungen“ können auf mehrfache Weisen bewerkstelligt werden. Das Experimentieren mit verschiedenen Methoden ist die beste Art herauszufinden, was bei Ihnen wirkt. Wirksame Methoden sind Vakuumpumpen, nachts (oder am Tage) Viagra® und natürlich einfache direkte sexuelle Stimulation. Niemand kennt die Mindesthäufigkeit, mit der Sie „Ihre Übungen machen“ sollten, es gibt keine Studien, die dieses Problem erforscht hätten. Wir empfehlen drei Mal wöchentlich.

Verlust der Muskelmasse

Hormonblockade kann Müdigkeit und Schwäche verursachen. Diese Nebenwirkung ist viel häufiger, wenn die Hormonblockade länger als sechs Monate verabreicht wird. Der

2 Atrophie: Rückbildung eines Organs, hier des Schwellkörpers des Penis [Anm. d. Übers.]

Grad der Müdigkeit und der Schwäche kann von „nicht vorhanden“ bis „außer Gefecht setzen“ variieren. Meistens wird diese Nebenwirkung von den Patienten als spürbar, unangenehm, aber tolerierbar beschrieben. Beispiele dieser Nebenwirkungen wäre eine Verminderung ihres Abschlags beim Golf um sechs bis zehn Meter. Tennisspieler büßen einiges an Kraft für ihren Aufschlag ein. Einige Männer fangen an, nachmittags ein kurzes Nickerchen zu benötigen.

Wir haben kürzlich festgestellt, dass diese Nebenwirkung fast vollständig auf den Verlust an Muskelmasse zurückzuführen ist. Das Aufregende an dieser Entdeckung ist, dass das Muskelmassenproblem mit einem geeigneten Krafttraining vollständig rückgängig gemacht werden kann. Leider reichen typische Aerobic-Übungen nicht aus, um während der Hormonbehandlung die Muskelmasse aufrechtzuerhalten. Strammes Gehen, Aerobic und Streckübungen sind sicher gesunde Sachen, aber sie tragen wenig zum Aufbau von Muskelmasse bei. Krafttraining, das wirkungsvoll sein soll, erfordert ein Programm ähnlich dem von Bodybuildern.

Bodybuilder nehmen „Steroide“ (Extra-Testosteron), um Muskelmasse aufzubauen. Unsere Patienten sind dadurch gehandicapt, dass ihnen das Testosteron entzogen wird. Trotzdem helfen Programme zum Gewichtheben Frauen (die kein Testosteron haben) Muskeln aufzubauen, und das gleiche Programm funktioniert bei Männern mit geringen Testosteronwerten.

Die Grundlage des Krafttraining ist Gewichtestemmen, bis der Muskel versagt. Das Muskelversagen sendet dem Körper ein Signal, dass weiteres Muskelwachstum nötig ist. Programme zum Muskelaufbau beginnen während der ersten paar Monate langsam, so dass keine Verletzungen angerichtet werden. *Eine Verletzung bringt das ganze lobenswerte Krafttrainingsprogramm knirschend zum Stillstand.* Ein professioneller Trainer ist sehr erstrebenswert, wenn man ihn sich leisten kann. Typischerweise kann ein Krafttraining mit zwei einstündigen Sitzungen jede Woche bewerkstelligt werden. Übungen zum Krafttraining sind anstrengend, so dass nach jeder von ihnen ein oder zwei Tage Ruhe nötig sind. Während der einstündigen Sitzung werden alle wichtigen Muskelgruppen trainiert: Die Brustmuskulatur, der Deltamuskel, Bizeps, Trizeps, Musculus latissimus dorsi, die oberen und die unteren Rückenmuskeln, die Bauchmuskulatur, Gluteus, Quadriceps, die Achillessehne, die Wadenmuskulatur. Üblicherweise werden mit allen Gewichten drei Durchgänge mit zehn bis zwölf Wiederholungen bis zum Muskelversagen gegen Ende des dritten Durchgangs gemacht (wenn die Unterbrechung abgeschlossen ist, so dass sich keine Verletzung einstellt).

Das Krafttraining ist so wirkungsvoll, dass Männer, die es gleichzeitig mit einer Hormonblockade beginnen, sogar ihre Muskelmasse *vergrößern* können. Wir stellen fest, dass die sekundäre Nebenwirkung Müdigkeit und Schwäche durch Hormonblockade vollständig reversibel sind! Die Vorstellung, dass Müdigkeit und Schwäche durch Hormonblockade ein direktes Ergebnis des Muskelabbaus und deswegen durch Krafttraining umkehrbar sind, hat diese Besorgnis bei Männern beseitigt, die über eine Hormonblockade nachdenken.

Hitzewallungen

Hitzewallungen durch Hormonblockade werden im Allgemeinen als eine Nuance beschrieben, die keiner weiteren Beachtung bedarf. Hitzewallungen treten bei etwa zwei Drittel der Männer auf, die mit einer Hormonblockade behandelt werden. Zehn bis zwanzig Prozent der Männer empfinden die Hitzewallungen als wirklich lästig. Mehrere Maßnahmen stehen zur Verfügung. Die wirksamste Behandlung ist Progesteron. Achtzig Prozent der mit Progesteron behandelten Männer haben einen dramati-

schen Rückgang in der Häufigkeit und Stärke der Hitzewallungen. Eine bequeme Verabreichungsart ist eine lange wirkende Spritze Depot-Provera. Üblicherweise reicht eine einzige Injektion aus. Die Nebenwirkungen von Progesteron sind möglicherweise erhöhter Appetit und extrem vage Fragen bezüglich ihrer Wirkung auf Prostatakrebs. Eine Studie, bei der an 40 Patienten Progesteron zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurde, zeigte, dass sich bei zweien oder dreien der Zustand verbesserte und bei einem verschlechterte. Bei der übergroßen Mehrheit hatte es überhaupt keine Wirkung auf den Krebs.

Ein paar andere verschreibungspflichtige Medikamente können sich bei Prostatakrebspatienten mit Hitzewallungen positiv auswirken. Effexor®, ein für die Behandlung von Depressionen zugelassenes Medikament, scheint bei 50 % der damit behandelten Männer die Hitzewallungen zu verringern. Neurontin®, das hochdosiert zur Behandlung von Epilepsieanfällen eingesetzt wird, scheint bei niedriger Dosierung Hitzewallungen zu vermindern. Bei beiden Medikamenten scheinen Nebenwirkungen selten zu sein.

Gewichtszunahme

Der Verlust von Testosteron wie auch der Verlust von Muskelmasse scheint den Stoffwechsel des Körpers insgesamt zu verlangsamen. Das heißt, dass das Beibehalten der gleichen Kalorienaufnahme wie vor dem Beginn der Hormonblockade zu einer Gewichtszunahme führt. Die Zeit, dieses Problem zur Kenntnis zu nehmen, ist, bevor das Gewicht sich angesammelt hat. Eine Diät zum Beibehalten eines stabilen Gewichts einzuhalten ist leichter, als eine Diät zum Gewichtsabbau anzugehen (insbesondere, wenn man kein Testosteron hat, wie viele Ehefrauen bestätigen werden!). Es ist klug, wenn Sie ihre Kost auf Hinweise von zu viel Fett und Zucker durchforsten, wenn Sie Ihre Hormonblockade beginnen. Hinweise auf Gewichtszunahme zeigen an, dass Sie dies nicht sorgfältig genug getan haben.

Brustwachstum

Brustwachstum zeigt sich bei mehr als 50 % der Männer unter einer Antiandrogen-Monotherapie (lesen Sie zu weiteren Informationen unser Heft zu diesem Thema). Es stellt sich zu einem geringeren Grad bei etwa einem Drittel der Männer ein, die mit einem LHRH-Agonisten oder einer Kombinations-Hormonblockade behandelt werden (den traditionelleren Formen der Hormonblockade). Bei Männern unter einer Antiandrogen-Monotherapie muss typischerweise vorbeugend das Brustgewebe bestrahlt werden oder sie müssen Tabletten zur Östrogenblockade einnehmen. Wenn Männer unter einer regulären Hormonblockade zu einem gewissen Grad ein Brustwachstum entwickeln, stellen sie nach dem Ende der HB in der Regel einen gewissen Rückgang fest. Üblicherweise wird vor einer HB keine vorbeugende Bestrahlung empfohlen, weil der Grad des Brustwachstums normalerweise nicht so groß ist. Gelegentlich stellt sich eine übermäßige Entwicklung der Brust ein, die sich beim Beenden der Hormonblockade nicht zurückbildet. Wenn sich dieses Problem zeigt, ist Fettabsaugen das einzige Mittel.

Osteoporose

Beschleunigter Knochenabbau stellt sich bei Männern, denen das Testosteron entzogen wird, ebenso ein wie bei Frauen mit niedrigem Östrogenspiegel nach den Wechseljahren. Unbehandelter Knochenabbau kann Frakturen der Hüften und der Wirbelsäule zur Folge haben. Männer, die sich die Hüften brechen, haben eine Sterblichkeit von 50 %! Dies ist offensichtlich ein ernsthaftes Thema. Glücklicherweise ist Osteoporose durch eine Therapie mit modernen Bisphosphonaten umkehrbar.

Fosamax® und Actonel®, die einmal wöchentlich als Tablette eingenommen werden, sind sehr wirksam beim Bekämpfen einer durch Hormonblockade verursachten Osteoporose. Vor dem Beginn einer HB sollte an Männern eine Grundmessung der Knochendichte vorgenommen werden (weil manche Männer bereits vor dem Beginn der HB eine Osteoporose haben). Üblicherweise wird die Knochendichtemessung jährlich wiederholt. Weil die orale Bisphosphonat-Therapie so wirkungsvoll und bequem ist, fangen wir eine Behandlung mit einem Bisphosphonat zur selben Zeit an, wenn die HB eingeleitet wird. Dies gibt Sicherheit, dass der Ausbildung einer Osteoporose vorgebeugt wird.

Gedächtnisveränderungen

Manche Männer unter einer HB klagen darüber, dass ihnen Wörter und Namen nicht einfallen. Obwohl es keine sehr übliche Klage ist, scheint es, dass vielleicht 5-10 % der mit einer HB behandelten Männer ein Problem mit dem Finden von Wörtern erwähnen. Das Problem geht zurück, wenn die HB beendet wird. Ein gutes Gedächtnis ist von der allgemeinen Stärke und Kondition abhängig. Einige der Schwierigkeiten mit dem Gedächtnis können auftreten, weil man sich „vollkommen erledigt“ fühlt. Es scheint, dass die Patienten Probleme mit dem Gedächtnis weniger häufig ansprechen, seit wir rigoros anfangen, ein Krafttraining zu empfehlen.

Anämie

Blut ist ein Gemisch von roten Blutkörperchen und „Serum“ (Wasser). Wenn der Anteil der roten Blutkörperchen sich verringert, dann nennt man dies „Anämie“. Die roten Blutkörperchen sind die Sauerstoffträger, daher ist Kurzatmigkeit die üblichste Nebenwirkung, wenn eine Anämie ernsthaft wird. Ein milderer Grad der Anämie kann zu einem Müdigkeitsgefühl beitragen. Wie oben diskutiert, kann Müdigkeit auch vom Verlust der Muskelmasse herrühren. Daher ist es wichtig, die Entwicklung einer Anämie mit einem einfachen Bluttest, CBC³ genannt, zu überwachen. Normalerweise haben Männer ein Bluthämatokrit von etwa 42 %. Eine HB-Behandlung verringert das Hämatokrit auf im Durchschnitt um die 36 %, was üblicherweise gut vertragen wird. Etwa 10 % der Männer entwickeln einen schwereren Grad von Anämie mit Hämatokritwerten unter 32 %.

Dies ist aus mehreren Gründen bedeutsam. Erstens kann Ihr Arzt, wenn er von diesem Phänomen nichts weiß, zu dem Schluss kommen, dass man bei Ihnen eine Knochenmarksbiopsie machen müsste, eine etwas unangenehme und unnötige Prozedur. Zweitens ist die Anämie mit geringen Dosen eines nicht-toxischen synthetischen Hormons namens Erythropoetin korrigierbar. Männer mit einer schweren Anämie, die mit Erythropoetin korrigiert wird, haben viel mehr Energie und Kraft.

Arthritis

Gelenkschmerzen, häufig in den Händen, aber auch in anderen Gelenken, sind bei einer HB-Therapie recht verbreitet. Wirkliche Schwellungen der Gelenke oder sichtbare arthritische Veränderungen sind extrem ungewöhnlich, wenn sie überhaupt auftreten. Die Gelenkschmerzen, die bei einer Hormonblockade auftreten, sprechen gut auf rezeptfreie Mittel wie Glukosamin, MSM [*in Deutschland z. B. ProVitas MSM – Anm. d. Übers.*] und Superoxiddismutase (SOD) [*unter dieser Bezeichnung ebenfalls in Deutschland erhältlich. - Anm. d. Übers.*]. Typische nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente wie Motrin® [*in Deutschland als Ibuprofen im Handel – Anm. d.*

3 CBC = complete blood count, "vollständiges Blutbild", umfasst Blutabstrich, Hämoglobin, Hämatocrit, Zahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen und der Thrombozyten und das Differenzialblutbild [*Anm. d. Übers.*]

Übers.], Celebrex® und Vioxx® [Vioxx wurde vom Hersteller zurückgezogen und ist weltweit nicht mehr im Handel – Anm. d. Übers.] sind ebenfalls recht wirksam.

Veränderungen der Leber

Casodex® und Flutamid können gelegentlich Leberreizungen hervorrufen. Dies kann in frühem Stadium mit einem einfachen Bluttest festgestellt werden. Wenn das Problem sich einstellt, muss das betreffende Mittel abgesetzt werden. Die „Reizung“ kann sich zu einer ernsthaften Leberschädigung entwickeln, wenn ihr gestattet wird, unkontrolliert fortzuschreiten. Das Problem ist leicht rückgängig zu machen, wenn der Prozess entdeckt und das schuldige Medikament rechtzeitig abgesetzt wird. Wenn die Leberwerte wieder im Normalbereich sind, haben wir mit dem Wechsel von einem Antiandrogen auf das andere Glück gehabt. Mit anderen Worten: Wenn das Leberproblem durch Casodex® verursacht worden war, stellten wir fest, dass Flutamid sicher war, und umgekehrt.

Stimmungsschwankungen

Gefühlsveränderungen als Ergebnis einer Hormonbehandlung gegen Krebs sind in keiner Weise überraschend. Wie viel von dem Einfluss auf die Stimmung durch die Medikamente verursacht wird und wie viel auf die Gesamtsituation zurückzuführen ist (Krebs zu haben, der eine Behandlung erfordert) ist schwer zu bestimmen. Trotzdem geben Männer unter einer HB-Behandlung an, stärker von ihren Gefühlen beherrscht zu werden und leichter zu weinen. Manche Männer empfinden diesen Effekt einer Hormonblockade als unangenehm, während andere es als positive Entwicklung betrachten. Für Männer in der ersteren Situation beseitigen geringe Dosen üblicher Antidepressiva (wie Zoloft® oder Paxil® [*unter diesen Handelsbezeichnungen auch in Deutschland im Handel – Anm. d. Übers.]*) die unangenehmen Gefühle.

Blutdruck und Cholesterinveränderungen

Wir haben nach dem Einleiten von Hormonblockaden Veränderungen des Blutdrucks und des Cholesterins nach oben wie nach unten beobachtet. Die übliche Behandlung mit der Hinzunahme oder dem Absetzen von blutdruck- oder cholesterinsenkenden Medikamenten ist auf ähnliche Weise wirksam wie bei Männern, die nicht mit einer Hormonblockade behandelt werden.

Schlussfolgerungen

Eine Hormonblockade ist viel wirksamer und viel weniger toxisch als die meisten Formen von Chemotherapien gegen Krebs. Die Nebenwirkungen einer HB-Behandlung können für jeden individuellen Patienten durch die Wahl der richtigen Art und des richtigen Umfangs der verabreichten Hormonblockade minimiert werden. Durch Vorbereitetsein auf die möglichen Nebenwirkungen einer HB lassen sich fast immer das Entstehen von ernsthaften oder langwierigen Toxizitäten vermeiden.