

Bob Leibowitz, M.D.
Compassionate Oncology & Hematology

2080 Century Park East, Suite 1005 · Los Angeles, California 90067 · Phone 310-229-3555 · Fax 310-229-3554
<http://www.compassionateoncology.org>

Title:

**DOES ANYONE KNOW THE MOST EFFECTIVE WAY TO ADMINISTER
HORMONE BLOCKADE; CONTINUOUS, INTERMITTENT, OR?**

Übersetzt von

Christian Ligensa, Römerstr. 20, 56412 Niederelbert
Tel: 02602-2433, Fax: 02602-2013
E-mail: ligensa@rz-online.de

Titel:

**Kennt irgendetwas die effektivste Art, eine Hormonblockade (HB)
anzuwenden? Eine permanente, eine intermittierende oder...?**

Januar 2006

Dr. Bob ist überzeugt, dass die effektivste Art, eine Hormonblockade anzuwenden, weder die permanente noch die intermittierende ist, weil beide Methoden die Evolution der Krebszellen unterstützen, resistenten oder gar refraktären Prostatakrebs zu entwickeln. Die „beste“ Art, Hormonblockade anzuwenden (Meinung) ist, Patienten mit einem klinisch lokalisierten, noch nicht vorbehandelten Prostatakrebs mit einem ersten Zyklus der Dreifachen Hormonblockade®/Leibowitzprotokoll über 13 Monate zu behandeln.

Bei Männern, die bereits vorher mit Hormonblockade behandelt worden sind, besteht mein Therapieansatz, deren Prostatakrebs unter Kontrolle zu halten, darin, alle wirksamen Medikamente einzusetzen, um die Notwendigkeit eines weiteren Hormonblockade-Zyklus hinauszuzögern oder hoffentlich ganz zu verhindern. Man kann keinen resistenten oder gar refraktären Prostatakrebs entwickeln, es sei denn, man wird mit weiteren Zyklen der Hormonblockade wiederbehandelt, weil die Definition eines solchen Zustandes ein ansteigender PSA-Wert während einer Hormonblockade ist. Wenn wir wirksame nicht Hormon-blockierende Medikamente finden könnten, die ein steigendes PSA unter Kontrolle bringen, dann bräuchte man keine weitere Hormonblockade anzuwenden. Ich bin sicher, je länger Sie sich von einer Hormonblockade fernhalten können, desto viel länger werden Sie überleben (Meinung, jedoch ist die Logik für mich im Wesentlichen unwiderlegbar und für mich die einzig mögliche Interpretation). Jedes Mal, wenn Sie mit einem weiteren Hormonblockade-Zyklus behandelt werden, verlängert sich die Zeit, während der Sie unter einer Hormonblockade sind, und die Pausen dazwischen werden kürzer. Man kann dies als eine sich entwickelnde Hormonresistenz erkennen.

Eine kontinuierliche Hormonblockade (CAB) ist die ungünstigste Art des Einsatzes einer Hormonblockade, weil sich im Grunde immer ein hormonresistenter/hormonrefraktärer Prostatakrebs (HRPC) daraus entwickelt. Die intermittierende Hormonblockade (IAT) ist der kontinuierlichen (CAB) bei weitem überlegen, und wenn auch nur, um die Lebensqualität in den Pausen zwischen den Blockaden erheblich zu verbessern. Das ist Tatsache, nicht Meinung.

Zur Zeit werden Studien durchgeführt, um herauszufinden, ob die Überlebenszeit bei intermittierender Hormonblockade gegenüber einer kontinuierlichen HB gleich oder besser ist. Seit 1994 schreibe ich, dass die intermittierende HB sich einmal als die bei weitem effektivere Methode herausstellen wird gegenüber der kontinuierlichen HB. Beim „Sixth Annual Massachusetts Prostate Cancer Symposium“ am 21. Mai 2003, war ich einer der Hauptvortragenden. Zu den Sponsoren zählten u. a. das Massachusetts General Hospital Cancer Center, das Dana-Farber/Harvard Cancer Center, das Tufts-New England Cancer Center, das Beth Israel Deaconess Medical Center (auch ein Harvard-Hospital) und die American Cancer Society. Ich war der einzige Arzt auf diesem Symposium, der die Meinung zum Ausdruck brachte, dass die intermittierende HB der kontinuierlichen überlegen sei.

Einige Jahre zuvor war ich bei der gleichen Konferenz einer von vielen Krebspezialisten, die an einer Podiumsdiskussion zum Thema intermittierende HB gegenüber kontinuierlichen HB teilnahmen. Einige der anderen Teilnehmer waren Dr. Philip Kantoff, Moderator, Dr. Anthony D'Amico, ein Strahlentherapeut bei Harvard; Dr. Glen Bubbly, ein Onkologe bei Harvard; Dr. Mark Gornick, ein medizinischer Onkologe; mindestens ein Harvard-Urologe und eine Anzahl anderer national anerkannter Prostatakrebsexperten. Dr. Kantoff, der Moderator, fragte die Podiumsteilnehmer, ob sie intermittierende HB empfehlen würden. Alle sagten nein, außer mir. Dr. Kantoff bat die Teilnehmer dann um eine Voraussage, ob in gegenwärtigen oder zukünftigen Studien sich eher die kontinuierliche oder die intermittierende HB als die überlegene Therapieform herausstellen würde. Da ich nicht gerade schüchtern bin, sprach ich zuerst und sagte, dass ich sicher sei, dass die Behandlung mit intermittierender HB verglichen mit der kontinuierlichen HB die Lebensdauer verlängern dürfte. Die Abfrage von Dr. Kantoff bei allen anderen Podiumsdiskutanten ergab, dass alle anderen der Meinung waren, dass die kontinuierliche HB sich als die überlegene herausstellen werde.

Wie ich immer sage: „Jeder hat das Recht auf seine eigene (falsche) Meinung“

Wenn die klinische Situation eines Mannes die Anwendung eines weiteren Zyklus der Hormonblockade zwingend erforderlich macht, dann ist es das Ziel meines Therapieansatzes, alles zu tun, was ich kann, damit dies der letzte notwendige Zyklus bleibt. Einige der Schritte, um dieses Ziel zu erreichen, bestehen darin, niemals ein Antiandrogen ein zweites Mal zu verabreichen (wie z.B. Casodex, Flutamid und/oder Nilutamid), weil diese Gruppe von Medikamenten in der Hormonblockade letztlich Agonisten werden und dann tatsächlich die Prostatakrebszellen zum Wachstum anregen.

Anstelle von Antiandrogenen setze ich eine adrenolytische Medikation, wie z.B. Ketoconazol oder Cytadren, ein oder, wenn immer möglich, Ethinylestradiol, das meines Erachtens die bei weitem effektivste Form der Hormonblockade darstellt. Alle Patienten erhalten auch einen LH-RH-Agonisten und Proscar.

Zusätzlich zu ihrer Hormonblockade werden Patienten, die einen neuen Hormonblockade-Zyklus beginnen, auch mit 15 Dosen einer gering dosierten Chemotherapie behandelt, die aus wöchent-

lich verabreichtem Taxotere/Emcyt¹/Carboplatin besteht. Diese Chemotherapeutika werden außerordentlich gut vertragen, ohne Übelkeit oder Erbrechen, und nur 15 % der Patienten erfahren beträchtlichen Haarverlust, der immer nur vorübergehend auftritt und reversibel ist. Der durchschnittliche Laie glaubt, dass man dann, wenn man mit Chemotherapie behandelt wird, sich krank und schrecklich fühlen muss, man muss sich übergeben, man verliert seine Haare, und dann stirbt man (Chemotherapie hat in der Tat ein negatives Image und eine ganz schlechte Presse). Praktizierte Medizin ist jedoch sowohl eine Wissenschaft als auch eine Kunst. Die Wissenschaft heißt zu wissen, welche Arten der Chemotherapie die effektivsten sind; Kunst heißt zu wissen, wie diese Medikamente so verabreicht werden, dass sie zwar ihre Wirksamkeit behalten, aber dass sie möglichst gut vertragen werden und dass nur ein Minimum an Nebenwirkungen auftritt.

Compassionate Oncology ist stolz darauf, dass wir diese Ziele bei nahezu allen unseren Prostatakrebspatienten erfolgreich erreichen können. Wir haben eine Liste von freiwilligen Patienten, die Sie anrufen können, um zu erfahren, wie gut sie die Chemotherapie vertragen haben. Sie werden sehr angenehm überrascht sein. Diese Patienten wurden auch mit meinem antiangiogenen Cocktail mit den verschiedenen Inhaltsstoffen behandelt, die im Laufe der Zeit hinzugekommen sind.

Sobald es der individuelle klinische Zustand eines Patienten erlaubt, beginne ich damit, der laufenden Behandlung eine Anzahl von Zutaten aus meinem antiangiogenen Cocktail hinzuzufügen. Diese Zutaten sind u. a. Proscar, Aredia, Thalidomid, aber seit Januar 2006 Revlimid (Thalidomid der zweiten Generation), Celebrex, Leukine (GM-CSF) und blutgerinnungshemmende Medikamente (Antikoagulanzen) ein, bei letzterem diejenigen, die ich als weitaus überlegen betrachte, nämlich niedermolekulare Heparine (NMHs), das sind Medikamente wie Lovenox oder Innohep. NMHs werden beim Schlafengehen mit einer winzigen Nadel in die Bauchhaut injiziert, was sich jeder selbst verabreichen kann. NMH-Antikoagulanzen haben neben der Blutverdünnung antiangiogene Wirkungen und direkten Nutzen gegen den Krebs. Wegen dieses zusätzlichen Nutzens, den Cumadin (Warfarin) nicht hat, versuche ich alle meine Patienten davon zu überzeugen, dass sie lieber NMH anwenden als Cumadin.

Üblicherweise nehme ich noch eine metronomische Dosierung von Cyclophosphamid- (Cytosan-) Tabletten hinzu, das sich gegen die Zellen richtet und diese angreift, die die Wände von Blutgefäßen auskleiden – dadurch ist es noch ein weiteres antiangiogenes Mittel. Cytosan ist eine Art von chemotherapeutischer Behandlung. Die höchste Cytosan-Dosierung, die ich jemals einsetzte, waren 13.000 mg über einen Zeitraum von 48 Stunden, verabreicht einem Patienten mit Lymphom. Die Cytosan-Dosierung im Rahmen meines antiangiogenen Cocktails ist 12,5 mg, ein- oder zweimal täglich. Diese Dosierung ist also nur ein Tausendstel der Dosis, die ich dem Lymphompatienten verabreicht habe (übrigens wurde dieser Lymphompatient Ende der 1990er Jahre behandelt und ist immer noch in Remission). Daher setzen wir Cytosan nicht als Chemotherapie, sondern als ein antiangiogenes Mittel ein. Diese Mini-mini-Dosis Cytosan hat keinerlei Übelkeit, Erbrechen oder schlechte Blutwerte zur Folge.

Eine andere Gruppe von Medikamenten, die ich so oft wie möglich einsetze, wird als „zielgerichtete Therapien“ bezeichnet, weil sie auf Rezeptoren zielen, die auf und/oder in Krebszellen vorkommen. Zu den zielgerichteten Medikamenten gehören der mTOR-Hemmer

¹ In Deutschland: Estracyt[®], Multosin[®] (Anm. d. Übers.)

Rapamycin, der EGFR-Blocker Tarceva und der bei weitem effektivste, der EGFR-Blocker Avastin, der von allen verfügbaren Medikamenten auch die stärkste antiangiogene Wirkung hat. Bei Avastin wurde bereits nachgewiesen, dass die Lebensdauer von Patienten mit Metastasen des Darm-, Brust- und Lungenkrebses verlängert wird. In diesen Studien wurde Ergebnisse von Chemotherapie allein mit derselben Chemotherapie plus Avastin verglichen. Bei Patienten mit metastatischem Prostatakrebs schien Avastin plus Taxotere die Ansprechrates, verglichen mit zum Vergleich herangezogenen früheren Behandlungsergebnissen mit Taxotere allein, zu verbessern. Zur Zeit werden randomisierte Studien bei Patienten mit Metastasen durchgeführt, die chemotherapeutische Behandlungen mit und ohne Avastin vergleichen. Bitte bedenke Sie, dass es nur sehr wenige Antikrebsmedikamente gibt, die eine positive Auswirkung auf die Überlebenszeit bei drei verschiedenen Krebsarten, wie Darm-, Brust- und Lungenkrebs erzielen. Avastin erzielte bei allen dreien dieser Krebsarten statistisch signifikante Verlängerungen der Überlebenszeit. Ich glaube, dass die Behandlung mit Chemotherapie plus Avastin im Vergleich zu derselben Chemotherapie allein sich bald auch bei Patienten mit metastatischem Prostatakrebs als die Lebensdauer verlängernd herausstellen wird.

Wenn die Hormonblockade abgeschlossen ist, dann prüfen wir bei den Patienten, ob die Anwendung von hoch dosiertem Testosteron in Betracht gezogen werden kann (siehe meinen Artikel "High-Dose Testosterone Replacement Therapy and Prostate Cancer"). Bei Männern, die noch keine hormonelle Behandlung hatten, dauert der erste Hormonblockade-Zyklus 13 Monate. Fast ausnahmslos behandle ich alle folgenden Hormonblockade-Zyklen nur noch über neun Monate.

Prostatakrebs reagiert außergewöhnlich und fast universell gut auf Behandlungen. Während metastatischer Prostatakrebs nicht geheilt werden kann, spricht er jedoch auf eine Behandlung in hohem Maße an und ist unter Kontrolle zu halten. Das Ziel der Behandlung von Patienten mit metastatischem Prostatakrebs ist, ihren Zustand in eine chronische Erkrankung zu überführen, ähnlich wie Bluthochdruck oder Diabetes. Patienten mit metastatischem Prostatakrebs brauchen nicht geheilt zu werden, damit sie eine normal lange Lebenszeit haben. Unser Ziel ist es, Prostatakrebszellen „in den Winterschlaf“ zu schicken, sie ruhig zu stellen. Denken Sie daran, dass 80 % aller Männer in den 80-ern Prostatakrebs haben, aber nur 2 % bis 3 % sterben daran. Die meisten von uns leben mit dem Prostatakrebs und sterben mit ihm, nicht durch ihn. Es ist ein realistisches, erreichbares Ziel, den Prostatakrebs unter Kontrolle zu halten. Für nahezu alle Patienten, die bisher in unserer Praxis „Compassionate Oncology“ behandelt worden sind, wurde dieses Ziel erfolgreich erreicht.

Und wie immer, wünsche ich Ihnen

Glück,

Wohlergehen

Und ein langes Leben

DR. BOB

Dr. Bob's Birthday 2006

©Triple hormone blockade, triple androgen blockade, and finasteride maintenance are the registered trademarks of Robert L. Leibowitz, M.D.