

Hochdosiertes Ketoconazol plus Hydrocortison (HDK+HC)

Zusammengestellt vom Unterstützungsteam PCRI unter der Leitung von Dr. Richard Lam,
Prostata Specialists, PCRI Insights May 2004 vol. 7 no. 2

Übersetzung und Layout: Jürg van Wijkoop; der Übersetzer dankt **Ralf-Rainer Damm** für seine wertvolle Mitarbeit beim Gegenlesen und seine damit verbundenen Korrekturvorschläge

Vorbemerkungen des Übersetzers:

- Die *Anmerkungen* ohne Quellenangabe stammen (teilweise in gekürzter Fassung) aus dem „Glossary of Prostate Cancer Related Terms“ des Prostate Cancer Resource Institut (PCRI), <http://www.prostate-cancer.org/resource/glossary.html>, auf das im Originalartikel verwiesen wird; andere Anmerkungen sind als solche des Übersetzers gekennzeichnet.
- Die *Abbildungen* wurden zwecks besserer Lesbarkeit neu erstellt.
- Die *Namen von Medikamenten* werden in der Regel aus dem amerikanischen Text unverändert übernommen. Viele dieser Medikamente sind in Deutschland nicht erhältlich. Alle im Artikel genannten Medikamente sind in alphabetischer Reihenfolge im Anhang „*Medikamente*“ zusammengestellt; fehlt in der Kolonne „Deutschland“ eine Bezeichnung, so ist das Medikament nicht zugelassen (oder aber der Übersetzer konnte die in Deutschland gebräuchliche Bezeichnung nicht ausfindig machen – sorry).
- Am 8. Mai 2006 verwies Dr. F. E. im Forum BPS/KISP auf einen in der Zeitschrift „Endocrinology, 143:1889-900, 2002“ erschienen Artikel von Krishnan et al., wonach einige Cortisonpräparate den mutierten (!) Androgenrezeptor stimulieren. *Triamcinolon* habe diese negative Eigenschaft nicht und werde in seiner Praxis nun in der Dosierung 4 mg 1-0-1/Tag an Stelle von Hydrocortison eingesetzt.

Die Mitteilung findet sich bei <http://forum.prostatakrebs-bps.de/showthread.php?p=261#poststop>. Eine Übersetzung des Literaturhinweises folgt unmittelbar an der diesem Link folgenden Position.

Übersicht

Ketoconazol, der generische Name von Nizoral, ist ein synthetisch hergestelltes antimykotisches Medikament, das seit den Siebzigerjahren des 20. Jahrhunderts zur Behandlung von Mykosen¹ eingesetzt wird. Bei der Verabreichung traditioneller Dosen von 200 bis 400 mg/Tag zur Behandlung von Mykosen wurden vorübergehende Verringerungen der Blutspiegel von Testosteron² und der den Nebennieren³ entstammenden Androgene festgestellt. Höhere Dosen (800 - 1200 mg/Tag) führten zu einer längeren Hormonblockade⁴, wobei das gebundene wie auch das freie Testosteron in gleicher

¹ Pilzkrankungen; antimykotisch: Gegen Pilzkrankungen wirkend (Anm. des Übers.).

² Das männliche Hormon oder Androgen, das die meisten Androgene im männlichen Körper umfaßt; es wird zur Hauptsache in den Hoden produziert, aber auch abgeleitet von adrenalen Androgenvorläufern wie DHEA (dihydroepiandrosterone) und Androstendion. Testosteron ist von hoher Bedeutung für das sexuelle Interesse (die Libido) des Mannes und für seine Fähigkeit, eine Erektion zu erreichen.

³ Die beiden Nebennieren liegen über den Nieren; sie produzieren eine Vielfalt verschiedener Hormone, so Cortisol, Nebennieren-Androgene und Hormone, die für die Regelung des Blutdrucks und des elektrolytischen Gleichgewichts wichtig sind.

⁴ Die kombinierte Hormonblockade, unter anderem auch als Maximale Androgenblockade (MAB) oder Androgendeprivationstherapie (ADT) bezeichnet, umfaßt üblicherweise einen LHRH-Agonisten und ein Antiandrogen, kann aber auch andere Wirkstoffe wie Proscar® oder Prolactin-Inhibitoren wie Dostinex®

Weise verringert wurden. Der Grund für die umfassendere Blockade schien die Konzentration von Ketoconazol zu sein [1].

Hochdosiertes Ketoconazol ist ein Medikament mit einem Breitbandspektrum gegen Prostatakrebs, das oral verabreicht wird und testosteronsenkende Wirkung hat dank seiner Fähigkeit, sowohl die testikuläre⁵ wie auch die adrenale Produktion von Androgenen zu reduzieren, indem es verschiedene endokrine⁶ Entstehungswege blockiert. Es stellt also eine Form der Androgenentzugstherapie⁷ dar. Genauer gesagt, ist HDK als P450-Enzym-Hemmer⁸ klassifiziert und hat außerdem eine direkte Krebszellen abtötende Wirkung gezeigt [2]. Daraus kann geschlossen werden, dass HDK plus Hydrocortison (HC), das benötigt wird, um die natürliche Cortisolproduktion⁹ zu ersetzen, die verloren gehen kann, wenn Nizoral eingesetzt wird, für Männer mit Prostatakrebs (PK) einen sinnvollen Behandlungsansatz bilden kann, bei denen sich eine primäre Androgenentzugstherapie (ADT) als unzureichend erwiesen hat.

Die Behandlung des systemischen Prostatakrebses bedingt oft eine fortschreitende Auswahl von Therapien gemäß der Zusammensetzung der Krebszellenpopulation. Eine ADT ist üblicherweise die erste Behandlungsoption, wenn die Diagnose zeigt, dass der Prostatakrebs systemisch ist. Es geht bei einer ADT darum, die Androgene zu reduzieren, welche das PK-Wachstum fördern. Die erste ADT besteht in der Regel aus einem LHRH-Agonisten¹⁰ wie Lupron (Leuprolidazetat) oder Zoladex (Goserelinazetat) und einem Antiandrogen¹¹ wie Casodex (Bicalutamid) oder Eulexin (Flutamid). Einige Ärzte setzen ein drittes, als 5-alpha-Reduktasehemmer bezeichnetes Medikament ein: entweder Finasterid (Proscar) oder Dutasterid (Avodart), um die Produktion von Dihydrotestosteron (DHT) zu unterbinden. Wenn PK-Tumore hauptsächlich androgenabhängige¹² Zellen enthalten, kann eine ADT die Tumoraktivität über längere Zeit unter Kontrolle halten. Eine richtig durchgeführte ADT erfordert Messungen des Testosteronspiegels, um sicherzustellen, dass ein Kastrationsniveau¹³ eingehalten wird. Das Konzept wurde im Einzelnen in den Insights-Ausgaben der Monate August und Oktober 2001 dargelegt¹⁴.

Prostatakrebs, der nicht mehr auf eine ADT anspricht, wird manchmal fälschlicherweise als „hormonrefraktär“¹⁵ (HRPK) bezeichnet, obwohl er in Wirklichkeit oft auf Hormontherapien der zweiten Linie

einschließen; bevorzugter Begriff ist ADT verbunden mit einer Zahl, welche die Anzahl der verwendeten Wirkstoffe angibt wie zum Beispiel ADT3 mit Flutamid®, Lupron®, Proscar®, abgekürzt ADT3 (FLP).

⁵ In den Hoden entstanden; die Hoden sind die Hauptquelle des männlichen Testosterons.

⁶ Bezieht sich auf Hormondrüsen, die Hormone in den Blutkreislauf absondern.

⁷ Eine Behandlung von Prostatakrebs, die darauf beruht, den Umfang oder die Verfügbarkeit von Androgenen in den Prostatakrebs-Zellen zu blockieren; das kann durch Verfahren erfolgen wie zum Beispiel operative oder medizinische Kastration, Antiandrogene und verschiedene andere Methoden. Es kann sich um Therapien mit einem einzigen, zwei, drei oder mehr Medikamenten handeln.

⁸ Enzyme gehören zu einer Gruppe chemischer Substanzen, die von lebenden Zellen produziert werden und die besondere chemische Reaktionen bewirken, ohne sich selbst zu verändern.

⁹ Cortisol ist ein Hormon aus der äußeren Schicht der Nebennieren.

¹⁰ Synthetische Präparate, die chemisch dem „Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon“ (LHRH), ähnlich sind, sich aber doch genügend davon unterscheiden, daß sie auf Grund komplexer biochemischen Einwirkungen die Produktion von Testosteron in den Hoden unterdrücken können. Sie werden bei der Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakrebs wie auch bei adjuvanter oder neoadjuvanter Hormontherapie in früheren Erkrankungsstadien eingesetzt.

¹¹ Ein normalerweise synthetisch hergestelltes Präparat, das die normale Aktivität von Androgenen an Zellrezeptoren blockiert oder beeinträchtigt.

¹² Zellen, die Androgene benötigen, um wachsen und am Leben bleiben zu können.

¹³ Testosteronspiegel, der sich normalerweise nach chirurgischer Entfernung der Hoden ergibt. Ein Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau wird von den meisten Ärzten dann angenommen, wenn er weniger als 20 ng/dl oder weniger als 0,69 nmol/l beträgt (nmol/l x 28,8 = ng/dl).

¹⁴ <http://www.prostate-cancer.org/resource/insights.html>

¹⁵ Der Begriff wird leichthin verwendet, obwohl er in Wirklichkeit nur auf fortschreitenden Prostatakrebs bei einem Testosteronspiegel unter 20 ng/dl und ausgeschlossener Mutation von Androgenrezeptoren gebraucht werden sollte; vorzuziehen wäre die Bezeichnung „androgenunabhängiger Prostatakrebs“

anspricht wie HDK, Aminoglutethimid (AG) oder das synthetische Östrogen DES (Diäthylstilbestrol). Dieser Artikel ist einem Überblick über HDK+HC und einer entsprechenden Diskussion gewidmet.

Weil Prostatakrebs hinsichtlich seiner Sensibilität für Änderungen des männlichen Sexualhormonspiegels so einzigartig ist, kann der Versuch mit HDK plus HC eine Option sein, wenn klar wird, dass eine primäre ADT zur Testosteronunterdrückung nicht mehr länger volle Wirkung entfaltet. HDK kann durch Mechanismen, die von jenen der LHRH-Agonisten und der Antiandrogene abweichen, das Serumtestosteron¹⁶ rasch auf Kastrationsniveau senken. Zum Beispiel führt die Anwendung von HDK zu einem Absinken des Testosteronspiegels innerhalb von 30 Minuten und zu einer Reduktion um 90 % nach 48 Stunden (vgl. Abb. 1.)

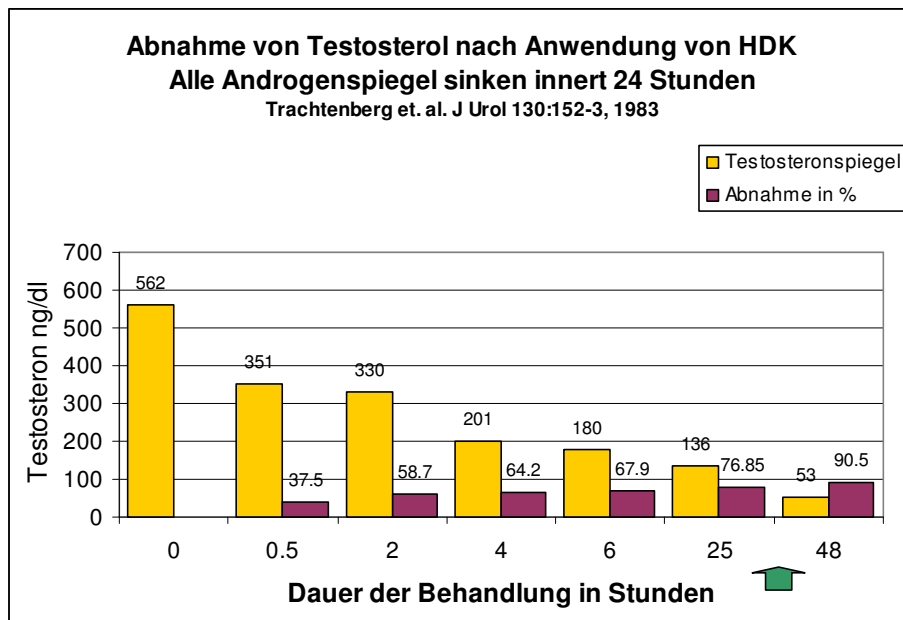


Abbildung 1

HDK hat auch eine direkte zytotoxische¹⁷ Wirkung auf die Prostatakrebszelle (vgl. Abb. 2). In vitro-Veruche¹⁸ mit zwei menschlichen Zell-Linien von androgenunabhängigem¹⁹ Prostatakrebs, PC-3 und DU-145, zeigten, dass HDK direkte zelltötende Wirkung bei Serumwerten aufwies, die klinisch²⁰ erreichbar waren (1,1 bis 10,0 µg/ml). [2]

¹⁶ Serum ist eine klare, wässrige Flüssigkeit wie die bleich-gelbliche Flüssigkeit, die bei der Blutgerinnung abgesondert wird.

¹⁷ Zellen vergiftende

¹⁸ Sie werden außerhalb eines lebenden Organismus in einer künstlich geschaffenen Umgebung wie Petri-Schalen oder Teströhrchen durchgeführt.

¹⁹ Prostatakrebs-Zellen, die für ihr Wachstum von Androgenen unabhängig sind.

²⁰ Gestützt auf direkte Beobachtung am Patienten.

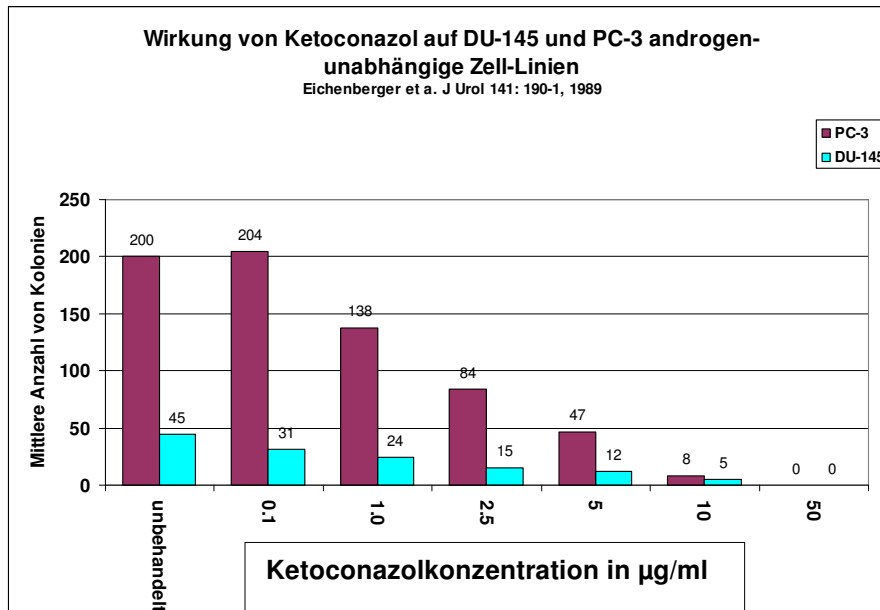


Abbildung 2

Ergebnisse bei der Anwendung von HDK+HC bei Patienten mit PK

Publizierte klinische Studien²¹ über HDK umfassten solche aus der Vor-PSA-Zeit, und aus neuerer Zeit, in der das PSA als *Ersatz*-Biomarker für das Ansprechen der Krankheit benutzt wird. In der Phase vor der Verwendung der PSA-Messung berichteten Pont et al. von einem Rückgang um 88 % oder vom Verschwinden von Schmerzen bei 17 vorher nicht behandelten Männern mit metastasiertem²² PK. Zwei dieser Patienten verzeichneten eine vollständige Remission²³ ohne Krankheitsanzeichen nach 30 Monaten Behandlungszeit [4]

Muscato et al. berichteten über 21 Patienten, die mit HDK und HC behandelt wurden und als hormonrefraktär beurteilt worden waren. Sieben Sieben (33 %) der 21 Patienten verzeichneten einen PSA-Rückgang von mehr als 90%, wobei 6 dieser 7 Patienten Remissionen erzielten, die mehr als 12 Monate anhielten (Bereich von 14 bis mehr als 35 Monate). [5]

Small et al. veröffentlichten 1997 die Ergebnisse einer Therapie mit HDK + HC bei Männern mit fortschreitender Erkrankung nach ADT und nach Absetzen des Antiandrogens. Von 48 auswertbaren Patienten zeigten 30 (62 %) einen PSA-Rückgang um mehr als 50 % für mindestens 8 Wochen, während 23 unter ihnen (48 %) einen PSA-Rückgang um mehr als 80 % erzielten, der auch für mindestens 8 Wochen gehalten wurde. Der PSA-Wert fiel bei fünf Patienten auf 0,3 ng/ml oder tiefer für jeweils länger als 3, 4, 5, 7 und 10 Monate. Die gleichen fünf Patienten hatten vor Beginn der Therapie mit HDK + HC PSA-Werte von 22, 47, 15, 488 bzw. 6.7 ng/ml. Für alle 48 Patienten ergab sich im Mittel ein PSA-Rückgang von 79 % (Bereich von 0 – 99 %). Die mittlere Ansprechdauer betrug 3,5 Monate, wobei 23 der 48 Patienten bleibendes Ansprechen aufwiesen (Bereich von mehr als 3,2 bis mehr als 12,3 Monate). Kein Unterschied zeigte sich hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie trotz fehlenden oder gegebenen Ansprechens auf den Antiandrogenentzug²⁴. Die mittlere Überlebensdauer aller Patienten wurde nach mehr als 6 Monaten nicht erreicht. [6]

²¹ Klinische Versuche sind sorgfältig geplante Experimente zur Bewertung einer Behandlung oder eines (meistens neuen) Medikaments für eine Verwendung, deren Nutzen bis dahin nicht bewiesen ist.

²² Krebs, der Sekundärtumore gebildet hat.

²³ Wirkliches oder anscheinendes Verschwinden einiger oder aller Anzeichen oder Symptome von Krebs; die Periode (temporär oder dauernd), während der die Erkrankung ohne Fortschreiten unter Kontrolle bleibt. Auch eine komplette Remission bedeutet nicht unbedingt Heilung.

²⁴ Ansprechen auf Antiandrogenentzug: Rückgang der PSA-Werte nach Absetzen eines Antiandrogens wie Flutamid® oder Casodex®, weil das Antiandrogen eine Mutation beim Androgenrezeptor verursacht hat, die es ermöglicht, daß das Antiandrogen das Prostatakrebswachstum eher stimuliert als unterdrückt.

In einer anderen, 1997 erschienenen Zusammenfassung beschreiben Small et al. eine Behandlung an 20 Patienten mit gleichzeitigem Antiandrogenentzug und HDK + HC. Vierzehn dieser Patienten (70 %) hatten einen PSA-Rückgang von mehr als 70 %, und bei zehn dieser Patienten (50 %) erreichte die Abnahme des PSA-Spiegels mehr als 80 % im Vergleich zum Stand vor Beginn der Therapie. Sechs der zehn Patienten sprachen nach mehr als zwei bis mehr als neun Monaten immer noch auf die Behandlung an. [7]

Scholz und Strum, Mitbegründer von PCRI, führten eine Studie mit 60 Patienten durch, die zum Schluss führte, dass „eine längere Ansprechdauer auf Ketoconazol bei Patienten mit HRPK weit häufiger ist, wenn die Behandlung begonnen wird, bevor der Basis-PSA-Wert (bPSA²⁵) über 10 steigt.“ Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Patienten mit bPSA unter oder gleich 10 eine mittlere Ansprechdauer von 25 Monaten verzeichneten. Patienten mit bPSA über 10 hatten eine mittlere Ansprechdauer von nur vier Monaten. [8]

Über eine Abnahme der Knochenschmerzen unter HDK-Therapie wurde häufig berichtet. Trachtenberg publizierte 1984 seine Forschungsergebnisse bei 13 Patienten, die sich während mindestens sechs Monaten einer Behandlung mit 400 mg HDK alle acht Stunden unterzogen hatten. HDK führte zu einer starken Verringerung des Bedarfs an Schmerzmitteln, die Werte der sauren Prostataphosphatase (PAP)²⁶ sanken in den Normalbereich und die Testosteronspiegel gingen zurück. Die bei dieser Gruppe festgestellten Nebenwirkungen wurden als begrenzt bezeichnet. [9]

Im Jahr 1988 wurden 22 Patienten im MD Anderson Hospital in Houston einer Verlaufskontrolle unterzogen, die trotz vorangegangener Androgenentzugstherapie im Erkrankungsstadium D2 verblieben waren. 16 der 22 Patienten berichteten über Schmerzen als wesentlichen Bestandteil ihres klinischen Bildes vor der HDK-Therapie. Von ihnen stellten 13 (81 %) eine Verringerung der Knochenschmerzen für die Dauer von einem bis acht Monaten (im Mittel drei Monate) fest. Subjektiv empfundene Verringerung der Knochenschmerzen wurde auch von anderen Patienten berichtet, die HDK bei HRPK einsetzten [10]. Weil Knochenschmerzen die Lebensqualität beeinträchtigen können, dürfte ein Versuch mit HDK + HC angezeigt sein, wenn Knochenschmerzen bei Patienten, deren PK sich unter ADT weiterentwickelt hat, zum klinischen Bild gehören.

Hochdosiertes Ketoconazol (z. B. 400 mg, dreimal täglich) ist nicht der einzige Therapieansatz. Harris et al. publizierten 2002 eine Studie mit LDK (**Low-Dose** Ketoconazole, niedrigdosiertes Ketoconazol), die 28 Patienten mit fortschreitendem Prostatakrebs trotz Testosteronspiegeln auf Kastrationsniveau und laufender testikulärer Androgenunterdrückung umfasste. Die Behandlung bestand aus niedrig dosiertem Ketoconazol (200 mg dreimal täglich) und als Ersatz (für die natürliche Cortisolproduktion; Ergänzung des Übers.) dienende Dosen von oral verabreichtem Hydrocortison (20 mg morgens, 10 mg vor dem Schlafengehen). Dreizehn (46 %) der 28 Patienten verzeichneten einen PSA-Rückgang um mehr als 50 %. Die Autoren schlossen daraus: „**Die Therapie mit niedrig dosiertem Ketoconazol und Ersatzdosen von Hydrocortison ist gut verträglich und hat eine mäßige Aktivität bei Patienten mit fortschreitendem hormonunabhängigem Prostatakrebs**“. [11] Diese Behandlung kann eine vernünftige Option sein für Männer, die grössere Dosen von Ketoconazol, d. h. HDK, nicht vertragen, die aber von einer sekundären Hormonmanipulation profitieren könnten. LDK ist für weitere Forschungen sicher interessant.

Richtlinien für das Verabreichen von HDK + HC

HDK wird zu Beginn in einer Dosis von 200 mg dreimal täglich eine Woche lang verordnet, worauf die Dosis auf 400 mg (zwei Tabletten) dreimal täglich erhöht wird. HC wird normalerweise in einer Dosis von 20 mg beim Frühstück und 10 oder 20 mg beim Abendessen verschrieben. **HC sollte mit Nahrung eingenommen werden.** Wenn Symptome eine Überdosierung vermuten lassen (Anschwellung des Fussgelenks oder schlecht zu kontrollierenden Diabetes), muss die Dosis nötigenfalls reduziert werden. **Zu beachten:** HC-Einnahme sollte nicht unvermittelt abgebrochen werden. Vielmehr ist die Dosis unter Leitung des Arztes in kleinen Schritten zu reduzieren, was einige Wochen in Anspruch nehmen kann.

²⁵ Abkürzung für "baseline PSA": PSA-Wert vor Beginn einer (neuen) Behandlung. bPSA dient dem Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie gestützt auf die PSA-Entwicklung unter dieser Therapie. bPSA kann mit anderen Verfahren zur Verfolgung des Krankheitsverlaufs kombiniert werden.

²⁶ Ein Enzym oder Biomarker, der von Prostatazellen abgesondert wird und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer die Prostata kapsel überschreitenden Erkrankung verbunden ist, wenn der Spiegel höher als 3.0 ng/ml liegt. Erhöhte PAP-Werte legen die Annahme nahe, daß die Erkrankung nicht lokal beschränkt ist.

Anders als HC sollte HDK bei leerem Magen eingenommen werden (30-60 Minuten vor oder mindestens zwei Stunden nach dem Essen), weil HDK zum Auflösen ein saures Milieu benötigt. Magensäure ist erforderlich, um die Absorption (Bioverfügbarkeit) zu verbessern. Patienten sollten HDK mit leerem Magen einnehmen, damit das Essen nicht als Puffer wirkt und die Absorption von HDK beeinträchtigt. Ferner reduzieren Histamine-2-(H-2-)Rezeptor-Antagonisten²⁷ (z. B. Zantic, Tagamet, Pepcidine, Axid) die Absorption um 75 %. Protonenpumpenhemmer (Prisolec, Prevacid, Nexium) reduzieren die Magensäure noch stärker. Ebenso behindern Antazide²⁸ und Carafate die Bioverfügbarkeit von HDK. Viele andere Medikamente können die Bioverfügbarkeit von HDK wegen ihren anticholinergischen²⁹ Nebenwirkungen beeinträchtigen, **welche die Magensäure verringern**. Dazu gehören, ohne dass die Aufzählung vollständig wäre (mit dem Arzt zu prüfen) die folgenden:

Artane (Trihexyphenidyl)	Levsin (Hyoscyamin)
Atrovent (Ipratropium)	Levsinex (enthält Hyoscyamin)
Beelith (enthält Magnesium)	Librax (enthält Clidinium)
Bellergal (enthält Belladonna)	Lomotil (enthält Atropine)
Bentyl (Dicyclomin)	Pro-Banthine (Propanthelin)
Cogentin (Benztropin)	Robinul (Glycopyrrolat)
Cystospaz (Hyoscyamin)	Transderm-Pflaster (Scopolamin)
Ditropan (Oxybutynin)	Urised (enthält Hyoscyamin)
Donnatal (enthält Belladonna)	Urispas (enthält Hyoscyamin)

Wenn ein Patient in einem gesundheitlichen Zustand ist, der es erforderlich macht, seine Magensäure zu reduzieren, dann können Coca Cola oder Pepsi (auch Diät-Sorten), Limonade, Orangensaft oder 1000 mg Vitamin C eine sinnvolle Option zur Verstärkung der Absorption von HDK sein. Wie viele medizinische Onkologen, die HDK verwenden, rät auch Dr. Snuffy Myers in dieser Situation von Grapefruitsaft ab. Grapefruitsaft führt nicht zu einer wirkungsvollen Magensäuerung; sein Einfluss auf Ketoconazol ist nicht dokumentiert und kann zu einer Anreicherung von HDK bis in toxische Bereiche führen [12]. Eine kürzlich durchgeführte Studie mit Patienten, die säurereduzierende Medikamente einnahmen, zeigte eine um 50 % erhöhte Bioverfügbarkeit von Ketoconazol, wenn es zusammen mit einem kohlenstoffhaltigen Getränk eingenommen wurde [13].

Es sollte auch bedacht werden, dass mit zunehmendem Alter des Menschen die Produktion von Magensäure abnehmen kann, was möglicherweise die Absorption von HDK beeinflusst. Daher könnte die zusätzliche Einnahme von 500 mg Ascorbinsäure angezeigt sein, um diesem Problem auszuweichen. Die Frage sollte mit dem Arzt besprochen werden.

Die Überwachung der Nizoral-Blutspiegel

Die **Bioverfügbarkeit** von HDK (Nizoral- oder Ketoconazolspiegel im Serum) kann mit Hilfe eines marktüblichen Bluttests überwacht werden. Unsere Möglichkeit, diesen biologischen Marker zu bestimmen, macht die HDK-Therapie einzigartig. Weil es bei der Absorption von HDK viele Variablen gibt, ist ein Labortest dieser Art von unschätzbarem Wert. Pont et al. [14] und Heyns et al. [15] haben über den Wert der HDK-Serumüberwachung und ihre Korrelation mit dem Verringern von Androgenspiegeln und klinischem Ansprechen berichtet.

Einige Onkologen empfehlen seit langem einen Ketoconazolspiegel im Blut von mindestens 4,0, der etwa vier Stunden nach der morgendlichen Einnahme geprüft werden sollte [16]. Sie empfehlen weiter, dass die Patienten mindestens drei Wochen nach Beginn der Behandlung mit HDK+HC zuwarten sollten, um sicherzustellen, dass das Medikament seine volle Stärke im Blut erreicht hat. Diese Theorie wird durch die Arbeiten von Eichenberger und Witjes aus dem Jahr 1989 bestätigt [18]

²⁷ Rezeptorenblocker

²⁸ Arzneimittel gegen zu viel Magensäure (Anm. des Übers.).

²⁹ Blockierung gewisser Synapsen der Nerven, Reduktion von Muskelspannungen, der Abgabe von Flüssigkeit aus dem Magen, dem Mund, den Schweißdrüsen usw.

Es wird daher vorgeschlagen, dass, nachdem ein Patient drei Wochen oder länger unter HDK-Therapie stand, vier Stunden nach der Einnahme des Medikaments am Morgen eine Blutprobe zur Bestimmung des Nizoralspiegels entnommen wird. Die Mitarbeiter der PCRI Helpline³⁰ können auf telefonische Anfrage behilflich sein, ein Labor zu finden, das solche Bluttests anbietet.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schwäche oder Energiemangel, gastrointestinale³¹ Beschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen, Lebertoxizität³², Hautreaktionen und ein potentielles Risiko von Unterdrückung der Nebennierenfunktionen.

Es ist wichtig, zu unterstreichen, dass jede Übelkeit oder jede Appetitlosigkeit, die ein Patient nach Beginn der HDK-Therapie erlebt, sich mit der Zeit bessert. Es ist für Patienten unter HDK nicht ratsam, sich mit Medikamenten gegen die Übersäuerung des Magens, Antaziden oder anderen rezeptfreien Mitteln selbst zu behandeln, ohne zuvor ihren Arzt zu konsultieren. **Weil Magensäure für die Absorption von HDK notwendig ist, reduziert die Anwendung von Antaziden die Wirkung der HDK.**

Tabelle 1 listet die bei der Überprüfung der Literatur gefundenen Nebenwirkungen der HDK+HC-Therapie auf. Sie sind in der Reihenfolge von der größten zur niedrigsten Häufigkeit dargestellt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen der Behandlung mit HDK+HC

	Polson 1995 [19]	Small 1997 [7]	Small 1997 [6]
Zahl der in die Studie einbezogenen Patienten	39	20	50
Hauttoxizität (nur klebrige Haut)	29 %		
Hauttoxizität (klebrige Haut, Neigung zu blauen Flecken, Trockenheit)		20 %	
Übelkeit/Erbrechen		15 %	10 %
Gynäkomastie ³³ (Vergrößerung und Empfindlichkeit der männlichen Brustdrüse)			15 %
Fatigue		10 %	6 %
Ödeme ³⁴			6 %
Hautausschläge			4 %
Appetitlosigkeit			2 %

Unter allen diesen Nebenwirkungen dürften Schädigungen der Leber am bedenklichsten sein. Da HDK für die Behandlung von Prostatakrebs derzeit neu bewertet wird, hat sich gezeigt, dass abnormale Kontrollergebnisse der Leberfunktion schwach bis mässig sind und meistens ohne besondere Massnahmen wieder auf normale Werte zurückgehen. **Immerhin können die Leberfunktionstests bei manchen Patienten erhöhte Werte aufzeigen, die als ungesund bis gefährlich zu beurteilen**

³⁰ Gilt nur für die USA; der Ketoconazol-Test wird aber auch in deutschen Labors durchgeführt.

³¹ Das Verdauungssystem und/oder die Eingeweide betreffend.

³² "Toxizität" bedeutet eigentlich "Giftigkeit", wird aber in der Medizin im erweiterten Sinne als Sammelbegriff für "negative Nebenwirkungen" (hier einer Therapie) benutzt (Anm. d. Übers.).

³³ Vergrößerung oder Spannungen der männlichen Brust oder Brustwarzen; eine mögliche Nebenwirkung bei Hormontherapie.

³⁴ Schwellung oder Ansammlung von Flüssigkeit in bestimmten Körperpartien.

sind. Jeder Risikofaktor für erhöhte Leberwerte wie eine durchgemachte Hepatitis oder eine Behandlung mit Medikamenten, welche sich auf die Leber auswirken, sollte bei der Verwendung von HDK berücksichtigt werden. Patienten unter HDK-Therapie müssen monatlich hinsichtlich ihrer Leberfunktionen überprüft werden.

Tabelle 1 zeigt, dass Hautschädigungen in zwei Studien als wesentliche Nebenwirkung erscheinen, obwohl eine Überprüfung der Literatur nicht darauf hindeutet, dass sie so häufig seien, wie man es aufgrund der beiden Studienergebnisse erwarten würde. Erworbene kutane Adhärenz („Klebende-Haut-Syndrom“) verursacht selten so starke Beschwerden, dass die Therapie abgebrochen werden müsste [20]. Immerhin kann das „Klebende-Haut-Syndrom“ bei Patienten unter HDK schmerzhaft körperliche Beschwerden verursachen. Es wurde beschrieben als Zustand, wie wenn man an einem heißen Tag in Shorts auf einem mit Vinyl überzogenen Sessel sitzt. Es kann sich auch ein unangenehmes „Zusammenkleben“ der Oberschenkel oder unter den Armen einstellen.

Small et al. berichten, dass sich die wichtigsten Nebenwirkungen von HDK auf Magenreizungen beziehen, die bei mindestens 10 % der Patienten zu Übelkeit und Appetitlosigkeit führen. Diese Nebenwirkungen ergeben sich aus milder Nebenniereninsuffizienz, die durch so hohe Dosen von HDK verursacht wird. Cortisol, ein spezieller Steroid-Typ, der als Glucocorticoid bezeichnet wird, ist lebenswichtig; es reguliert die Glucose und die Fähigkeit, mit Stress umzugehen. Geringfügige Einbußen bei der Cortisolproduktion führen zu Erschöpfung und Übelkeit. Die Produktion von Cortisol folgt einem Tagesrhythmus³⁵ mit Spitzen in den frühen Morgenstunden, um dann im Laufe des Tages auf niedrigere Werte abzusinken. Nimmt Stress zu wie bei Krankheit, einer Verletzung oder einer Operation und Cortisol ist durch HDK blockiert, so kann dies zu einem Schockzustand und zum Tod führen. Lebensbedrohender Cortisolmangel ist bei Männern, die HDK gegen Prostatakrebs einsetzen, selten, doch ein geringfügiger Cortisolmangel tritt häufig auf. Die Verwendung von Hydrocortison scheint diese Nebenwirkungen zu vermindern und kann sogar die Fähigkeit von HDK erhöhen, Testosteron zu reduzieren, denn Steroide sind seit langem dafür bekannt, androgenunterdrückende Eigenschaften zu besitzen, und sie werden oft bei der Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt.

Es wurde verschiedentlich vorgeschlagen, dass Patienten, die HDK und HC einnehmen, einen Ausweis oder ein medizinisches Warn-Armband mit sich tragen sollten, auf dem darauf hingewiesen wird, dass in Stressperioden unter Umständen zusätzliche Dosen von HC benötigt werden. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie man einen solchen Ausweis bekommt.

Unverträglichkeit von HDK-Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erschöpfung oder abnormale Leberfunktionswerte sind die häufigsten Gründe dafür, dass Patienten diese Behandlung abbrechen. Glücklicherweise ist Aminoglutethamid in Kombination mit Hydrocortison selten mit Übelkeit oder abnormalen Leberfunktionen verbunden, und es kann bei manchen Patienten wirkungsvoll als Ersatz für HDK eingesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Vorsichtsmaßnahmen

Anmerkung: Die folgende Liste ist nicht umfassend in dem Sinne, dass sie alle Medikamente enthalten würde, die mit zusammen mit HDK Wechselwirkungen zur Folge haben können. Vergewissern Sie sich, dass dem Arzt, der Ihnen HDK verordnet, eine vollständige Liste ihrer derzeitigen Medikamente und Ergänzungen vorliegt. Ziehen Sie ferner zu ihrer persönlichen Absicherung eine aktuelle Version von „The Physician’s Desk Reference“ (PDR)³⁶ zu Rate.

HDK sollte nicht eingenommen werden mit

Antihistaminen: Seldane³⁷ (Terfenadin), Claritin (Loratadin) und Hismanal (Astemizol). (Obwohl Hismanal vom US-Markt zurückgezogen wurde, kann es für Patienten immer noch erhältlich sein.) HDK steigert die Blutspiegel dieser Medikamente beträchtlich, was möglicherweise ernsthafte kardiovaskuläre³⁸ Nebenwirkungen verursachen kann.

³⁵ Bezieht sich auf den Tagesverlauf, der innert 24 Stunden gewisse Zyklen zeigt; Prolaktinspiegel erreichen ihren Höchststand am frühen Morgen, der Calciumverbrauch des Körpers scheint am Abend zur Zeit der Bettruhe am höchsten zu sein.

³⁶ Diese Informationsquelle ist nur medizinischem Fachpersonal in den USA zugänglich (Anm. des Übers.).

³⁷ In Klammern: Bezeichnung von Generika (Anm. des Übers.).

³⁸ Herz und Blutkreislauf betreffend.

oral einzunehmenden Medikamenten bei Diabetes: Diabinese (Chlorpropamid), **Glucotrol** (Glipizid), **DiaBeta**, **Glynase** oder **Micronase** (Glyburid), **Glucophage** (Metformin) und **Tolinase** (Tolbutamid): HDK kann die blutzuckersenkenden Wirkungen dieser Medikamente verstärken, was zu einer ernsthaften Hypoglykämie³⁹ führen kann.

anderen Arten von Medikamenten: Propulsid (Cisaprid) ist ein Arzneimittel, das die Aktivität des Magen-Darm-Trakts fördert. Wird es mit HDK verabreicht, kann Propulsid zu **tödlichen** Herzrhythmusstörungen führen. Obwohl Propulsid in den USA vom Markt genommen wurde⁴⁰, können Patienten immer noch Zugang dazu haben.

Warnung

HDK sollte nicht mit Alkohol eingenommen werden!

Gleichzeitige Einnahme von HDK und alkoholhaltigen Getränken kann zu einer „Antabus-Reaktion“ führen (Gesichtsrötung, Hautausschläge, geschwollene Beine, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen).

Medikamente, deren Dosierung bei gleichzeitiger Einnahme von HDK angepasst werden sollte:

Antikoagulanzen (Blutverdünner) wie z. B. **Coumadin** (Warfarin): HDK verstärkt die blutverdünnende Wirkung von Coumadin, was eine Verringerung der Dosis erforderlich machen kann.

Medikamente gegen Epilepsie: Dilantin (Phenytoin): **Dilantin** kann die Fähigkeit des Körpers zum Abbauen von HDK beeinträchtigen und umgekehrt. Das kann die Blutwerte beider Medikamente verändern und zu Vergiftungssymptomen führen.

Medikamente gegen Infektionen: Rifamate enthält Isoniazid und Rifampin: HDK verursacht ungünstige Veränderungen (niedriger oder höher) bei den Blutspiegeln von Isoniazid; **Rimactane** (Rifampin) reduziert die Blutspiegel von Ketoconazol signifikant.

Schlaf- und Beruhigungsmittel: Halcion (Triazolam) und **Versed** (Midazolam): HDK erhöht die Blutspiegel beider Medikamente signifikant.

Cholesterinsenkende Mittel: Statine: Lipitor (Atrovastatin), Lovastatin (Mevacor), Pravachol (Pravastatin), Zocor (Simvastatin), Baycol (Cerivastatin – 2001 zurückgerufen): HDK erhöht die Statinmenge im Blut und könnte zu ernsthaften Muskelerkrankungen führen, so dass unter Umständen die Statin-Dosis angepasst werden muss.

Andere Arzneimittel: Medrol (Methylprednisolon): HDK erhöht die Blutwerte von Medrol; **Sandimmune** (Cyclosporin): Sandimmune kann die Fähigkeit des Körpers einschränken, HDK abzubauen und umgekehrt, was zu Veränderungen der Blutwerte beider Medikamente führt

Chemotherapeutische Medikamente

HDK wirkt in Verbindung mit einigen chemotherapeutischen⁴¹ Wirkstoffen wie zum Beispiel Adriamycin synergistisch. Allerdings blockiert HDK die Enzyme, die u. a. Taxol, Taxotere, Emcyt (Estracyt), Vincristin und Vinblastin abbauen. Im Besonderen blockiert HDK das Cytochrom P450 enthaltende Protein CYP 3A4, welches das für das Abbauen von 50 % aller verschreibungspflichtigen Arzneimittel verantwortliche Enzym ist [21]. Neuere Forschungen zeigen, dass diese Aktivität verschiedene chemotherapeutische Wirkstoffe verstärken kann. Beispielsweise wird ein chemotherapeutischer Wirkstoff im Allgemeinen durch Cytochrom P450 über die Leber abgebaut, so dass der Patient nicht die volle Wirkung der eingenommenen Dosis erhält. Bei der Verwendung von HDK wird P450 gehemmt; der Patient erhält also die volle Wirkung der eingenommenen Dosis. Mit klinischen Studien

³⁹ Unter dem Normalspiegel liegende Blutzuckerwerte.

⁴⁰ In Deutschland ruht die Zulassung von Cisaprid-haltigen Medikamenten (http://www.mw.de/pharmakologie/arzneimittel/magen_darm/cisaprid.html) (Anm. des Übers.).

⁴¹ Arzneimittel oder andere Chemikalien: zum Abtöten von Krebszellen; in vielen Fällen töten chemotherapeutische Wirkstoffe nicht nur Krebszellen, sondern auch andere Zellen im Körper, was diese Wirkstoffe unter Umständen sehr gefährlich macht.

sollte das noch bewiesen werden, doch scheint es, dass HDK künftig bei chemotherapeutischer Behandlung eine Rolle spielen kann.

Ausnahmslos jedes Medikament, das einem Patienten unter HDK-Therapie verabreicht wird, muss sehr sorgfältig beurteilt werden. Mit äußerster Vorsicht muss vorgegangen werden, wenn HDK gleichzeitig mit Chemotherapeutika wie Taxanen angewendet wird. Es kann sich als notwendig erweisen, die Dosis an Chemotherapeutika massiv (bis zu 80 %) zu reduzieren.

Vitamin D

Ketoconazol hemmt Vitamin-D, das für den Stoffwechsel P450 Enzyme benötigt. Calcitriol ist die aktive Form des Vitamin D. Aus diesem Grund unterliegen Männer unter HDK-Therapie dem Risiko eines Vitamin-D-Mangels und des Verlusts von Knochenmasse. Die Überwachung des Serum-Calcitriols (der aktiven Form von Vitamin D) kann einen erforderlichen Calcitriolersatz rechtzeitig signalisieren.

Neben Befürchtungen bezüglich des Verlusts von Knochenmasse hat ein Vitamin-D-Mangel für Prostatakrebspatienten noch eine weitere Bedeutung, da man annimmt, dass zu wenig Vitamin D im Körper das Risiko für die Erkrankung und die Sterblichkeit an ihr erhöht. [22]. Im Laborversuchen wurde durch die Arbeit von Dr. Tomasz Beer vom Oregon Health and Science Institute in Portland, Oregon, eine Wachstumsverringerng von Prostatakrebszellen durch Vitamin D beobachtet. Er hat auch Beträchtliches mit Docetaxel und Calcitriol bei androgenunabhängigem Prostatakrebs erreicht, mit vielversprechenden Ergebnissen bezüglich des Wachstums von Prostatakrebs und, wenn überhaupt, nur wenigen auf Vitamin D zurückzuführenden Nebenwirkungen [23].

Darum würde das Hinzunehmen von Calcitriol zu Nizoral den Vitamin-D-Mangel mitbehandeln und vielleicht das PSA und das Wachstum des Krebses zusätzlich verringern (Achtung: Wenn Sie Calcitriol einnehmen, sollten Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt überprüfen, ob Sie noch andere Vitamin-D-Ergänzungen einnehmen, weil Sie diese ggf. absetzen müssten).

Die Kosten für HDK

Als Generika kosten HDK-Tabletten zur Zeit ungefähr 2,- \$ pro Tablette zu 200 mg. Bei sechs Tabletten am Tag ergibt dies vergleichsweise angemessene Kosten für eine Antitumorthherapie. Tabletten zu 20 mg Hydrocortison sind gegenwärtig unter Generika-Marken für 20 Cents pro Stück erhältlich. Patienten, die zu Apotheken in Mexico oder Kanada Zugang haben, können Nizoral-Tabletten zu 200 mg günstiger kaufen.

Schlussfolgerungen

HDK + HC ist bei der Behandlung von Prostatakrebs eine sehr wirksame Verschreibung. Mit seinem breiten pharmakologischen Wirkungsspektrum ist HDK eines der wirkungsvollsten Mittel bei der Behandlung von Prostatakrebs. Darüber hinaus kann es den enzymatischen Abbau zahlreicher Wirkstoffe gegen Krebs blockieren. Mehr noch: Die Überwachung von Blutwerten kann dazu benützt werden, um die Absorption und damit die Bioverfügbarkeit dieses Wirkstoffes gegen Krebs zu beurteilen.

Wegen dieser einzigartigen Eigenschaften liegt in HDK ein großes Potential für die Therapie bei PK. Allerdings hat das FDA die Verwendung von HDK für die Behandlung von Prostatakrebs nie zugelassen, und viele Ärzte sind hinsichtlich der Wirksamkeit von HDK nicht im Bild oder schrecken wegen Übertreibungen hinsichtlich der Auswirkungen von HDK auf die Leber. vor seiner Toxizität zurück Bestimmt sollten die Ärzte die Verwendung von HDK für eine aktive Behandlung von Prostatakrebs in Betracht ziehen, und sorgfältig gestaltete klinische Studien sollten unternommen und/oder abgeschlossen werden, um ein besseres Verständnis der Pharmakologie antineoplastischer⁴² Wirkstoffe zu liefern.

⁴² Verhinderung oder Vorbeugung gegen die Entwicklung abnormalen Gewebewachstums durch Ermittlung der Reifung und Weiterverbreitung bösartiger Zellen.

Literatur:

1. Pont A, Graybill JR, Craven PC, et al: High-Dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch Intern Med* 144(11):2150-3 Nov 1984
2. Eichenberger T, Trachtenberg J, Toor P, et al: Ketoconazole: a possible direct cytotoxic effect on prostate carcinoma cells. *J Urol* 141:190-1,1989.
3. Trachtenberg J, Halpern N, Pont A: Ketoconazole: a novel and rapid treatment for advanced prostate cancer. *J Urol* 30 (1):152-3, Jul 1983
4. Pont A, et al: Long-term experience with high dose ketoconazole therapy in patients with stage D2 prostatic carcinoma. *J Urol* 137:902-4,1987.
5. Muscato JJ, Ahmann TA, Johnson KM, et al: Optimal dosing of ketoconazole (Keto) and hydrocortisone (HC) leads to long responses in hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:229, 1994 (abstract).
6. Small EJ, et al: Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 157:1204-7, 1997.
7. Small EJ, et al: Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with "advanced" prostate carcinoma. *Cancer* 80:1755-9, 1997.
8. Scholz M, Strum S, Mittleman P. High Dose Ketoconazole and hydrocortisone for hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Amer Soc Clin Oncol*: 19:370: 2000
9. (Trachtenberg J, Pont A. Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer. *Lancet*. 25(8400):433-5, Aug 1984
10. Jubelirer SJ, Hogan T. High dose Ketoconazole for the treatment of hormone refractory metastatic prostate carcinoma: 16 cases and review of the literature. *J Urol* 142(1):89-91, Jul 1989.
11. Harris KA, et al: Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol*;168(2):542-5 Aug 2002
12. Myers CE: Ketoconazole (Nizoral). *Prostate Forum* 6-4:1-4, April 2001.
13. Chin T, et al: Ketoconazole "goes better with coke". *Mycology Observer* 12:5 1994
14. Pont A, Graybill JR, Craven PC, et al: High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch Intern Med* 144:2150-3, 1984.
15. Heyns W, Drochmans A, van der Schueren E, et al: Endocrine effects of high-dose ketoconazole therapy in advanced prostatic cancer. *Acta Endocrinol* 110:276-83, 1985.
16. Strum SB: High dose ketoconazole is effective against androgen-dependent and androgen –independent prostate cancer and is synergistic with chemotherapy. *PCRI Insights* 4-3:7; Aug 2001.
17. Eichenberger T, Trachtenberg J, Chronis P, et al: Synergistic effect of ketoconazole and anti-neoplastic agents in hormone-independent prostatic cancer cells. *Clin Invest Med*;12(6): 363-6, Dec, 1989
18. Witjeset al. Ketoconazole high dose is management of hormonally treated patients with progressive metastatic prostate cancer. *Urology* 33: 411-15: 1989
19. Polsen JA, Cohen PR, Sella: Acquired cutaneous adherence in patients with androgen-independent prostate cancer receiving ketoconazole and doxorubicin: medication-induced sticky skin. *J Am Acad Dermatol*: 32 (4):571-5 1995
20. Ketoconazole in advanced prostate cancer: have tolerability concerns been overstated? *Drug and Their Perspect* 15 (\$): 11-13, 2000 © 2000 Adis International Limited
21. Wang YG, Yu CF, Chen LC, et al. Ketoconazole potentiates terfenadine-induced apoptosis in human Hep G2 cells through the inhibition of cytochrome p450 3A4 activity. *J Cell Biochem* 87(2):147-59; 2002
22. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Nov; 14(9):423-30.
23. Beer TM. Development of weekly high-dose calcitriol based therapy for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2003 Sep-Oct;21(5):399-405.

The Prostate Cancer Research Institute (PCRI)

5777 Century Blvd., Suite 800

Los Angeles, CA 90045

Telephone: (310) 743-2110

FAX: (310) 743-2113

www.pcri.org