

Jahrgang 13

Nr. 16

28. August 1991

<b>Goserelin</b> (M. Beutler) .....	61
Ein Analogon des hypothalamischen Gonadoliberins, das sich für die hormonale Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eignet. Eine Orchiektomie ist allerdings ebenso wirksam und längst nicht so teuer.	
<b>info-pharma: Tätigkeitsbericht 1990/91</b> (E. Gysling) .....	64

## Synopsis

### Goserelin

M. Beutler

Goserelin (Zoladex®), ein synthetisches Analogon des hypothalamischen «Luteinizing Hormone Releasing Hormone» (LHRH), wird zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Goserelin ist wie das natürliche Gonadoliberin (LHRH, Gonadorelin) ein Dekapeptid. Im Vergleich mit dem physiologischen Peptid sind bei Goserelin zwei Aminosäuren durch synthetische Aminosäurederivate substituiert. Diese Veränderung führt zu einer verlängerten biologischen Halbwertszeit und einer verstärkten biologischen Aktivität.

Wie das natürliche, pulsierend freigesetzte Hormon bindet sich Goserelin an die Gonadoliberin-Rezeptoren der Hypophyse. So beeinflusst es über die Ausschüttung von Hypophysenhormonen die Funktion der Gonaden. Das luteinisierende Hormon (LH) aus dem Hypophysenvorderlappen ist beim Mann für die Produktion von Testosteron in den Leydigzellen der Hoden verantwortlich. Wenn die Einwirkung auf die Hypophyse nicht pulsierend, sondern andauernd erfolgt, so wird dieses Organ unempfindlich auf die Stimulation («Down-Regulation»). Die anhaltende Wirkung von Goserelin (oder anderer LHRH-Analoga) bewirkt so – nach einer anfänglichen Stimulation – eine starke Senkung der Hypophysen-Hormonspiegel. Dies wiederum hat eine Hemmung der Testosteronproduktion zur Folge. Praktisch wird ein *Zustand wie nach Orchiektomie* erreicht. Im Gegensatz zur chirurgischen Kastration handelt es sich jedoch um eine prinzipiell reversible Massnahme, da nach Absetzen von Goserelin in

der Regel wieder die ursprünglichen LH- und Testosteronspiegel erreicht werden. Die Androgenproduktion der Nebenniere wird von LHRH-Analoga nicht beeinflusst.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Goserelin steht in einer 1 mm mal 1 cm grossen, zylindrischen Depot-Form zur subkutanen Implantation zur Verfügung. Die Matrix des Zylinders besteht aus einem Milchsäure-Glykolsäure-Kopolymer, einem Material, das auch für chirurgische Nähte verwendet wird. Nach der Implantation wird die Matrix durch die Körperflüssigkeit während 28 bis 30 Tagen langsam zu Milch- und Glykolsäure hydrolysiert. Dabei wird der Wirkstoff, theoretisch mit einer Rate von täglich 120 µg, freigesetzt. Die Resorption des Wirkstoffes erfolgt jedoch nicht kontinuierlich. Untersuchungen bei Männern mit Prostatakarzinom zeigten nach ein- und zweimaliger Implantation einen biphasischen Verlauf des Goserelin-Plasmaspiegels. Ein erstes Konzentrationsmaximum wird nach 2 bis 8 Stunden erreicht und beruht wahrscheinlich auf der raschen Freisetzung von Goserelin an der Oberfläche des Implantates. Nach etwa 15 Tagen wird nochmals ein Konzentrationsmaximum beobachtet. Nach 30 Tagen, unmittelbar vor der nächsten Injektion, beträgt dann der Plasmaspiegel nur noch etwa ein Zehntel des maximalen Wertes.<sup>2,3</sup> Auch bei mehreren, in monatlichen Abständen verabreichten Implantationen soll es nach Angaben der Firma zu keiner Wirkstoffakkumulation kommen.

Weitere kinetische Daten sind spärlich vorhanden. Goserelin wird nur sehr wenig an Plasmaproteine gebunden. Nach einer einmaligen Injektion einer wässrigen Goserelinlösung fand sich eine Plasma-Halbwertszeit von 4 bis 5 Stunden; bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist dieser Wert auf 12 Stunden verlängert. Bei Tieren wird Goserelin zu 10 bis 30% in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden; als Metaboliten finden sich Hexa- und Heptapeptide im Urin sowie ein Tripeptid in der Galle.<sup>4</sup>

## Klinik

### Hormontherapie des Prostatakarzinoms

Die lokalisierten Stadien des Prostatakarzinoms (Stadien A und B) werden mittels Prostatektomie oder Radiotherapie behandelt. Bei Prostatakarzinomen mit extrakapsulärem Tumorwachstum (Stadium C) oder mit Metastasen (Stadium D) gilt die Hormontherapie als Methode der Wahl.<sup>5</sup> Bei 60 bis 80% der Patienten ist nämlich das Wachstum des Prostatakarzinoms testosteronabhängig.

Verschiedene Massnahmen, die zu reduzierter Testosteronbildung oder -wirkung führen, können das Fortschreiten der Tumorkrankheit verzögern. Bisher ist es allerdings nicht gelungen, damit eine lebensverlängernde Wirkung zu erreichen. Als Alternative oder Ergänzung zur chirurgischen Kastration (*Orchiektomie*) werden seit vielen Jahren auch *Östrogene* verwendet; heute stehen zudem *Antiandrogene* (Cyproteronacetat = Androcur®, Flutamid = Flucinom®) und die *LHRH-Analoga* wie Goserelin, Buserelin oder Triptorelin zur Verfügung.

### Goserelin bei Prostatakarzinom

Als Voraussetzung für die klinische Wirksamkeit von LHRH-Analoga gilt, dass der Testosteronspiegel konstant auf das Kastrationsniveau gesenkt werden kann. Nach einer ersten Applikation des Goserelin-Depotpräparates steigen die Plasma-Testosteronwerte zunächst innerhalb von 2 bis 4 Tagen an, sinken aber dann kontinuierlich ab. So werden nach 28 Tagen Kastrationswerte (unter 2 nmol/L; normale Werte 10 bis 39 nmol/L) erreicht. Wird die Behandlung mit weiteren Applikationen im Abstand von 4 Wochen fortgesetzt, so bleiben die Testosteronspiegel langfristig konstant auf dem niedrigen Niveau.<sup>6</sup>

Die Wirksamkeit von Goserelin ist in zahlreichen nicht-vergleichenden Studien und in einigen Vergleichen mit anderen Hormontherapien dokumentiert worden. Diese Untersuchungen schlossen Patienten ein, die an *fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Stadien C und D)* litten, jedoch noch keine andere Hormon- oder Chemotherapie erhalten hatten.

Der Behandlungserfolg wurde gemäss den Empfehlungen verschiedener nationaler Forschungsgruppen beurteilt. Als objektive Kriterien dienten die Tumor- und Prostagtagrösse, die gesamte oder die prostatistische saure Phosphatase sowie die radiologische oder szintigraphische Messung von Metastasen. Subjektive Veränderungen – Miktionsbeschwerden, Allgemeinzustand, Knochenschmerzen, Schmerzmittelbedarf – wurden ebenfalls erfasst.

Gemäss einer Übersicht über 16 nicht-vergleichende Studien wird mit dem Goserelin-Depotpräparat durchschnittlich bei etwa 50% der Patienten eine Remission und bei 25% eine Stabilisierung erreicht. Vollständige Remissionen sind selten. Im Mittel dauert es zwei bis drei Monate, bis eine Remission objektivierbar ist, und die Besserung hält zwischen 5 und 20 Monaten (vereinzelt länger) an. Gegen 70% der Patienten berichten über eine subjektive Verbesserung ihres Zustands.<sup>4</sup>

Zum Vergleich der Wirksamkeit einer Goserelin-Behandlung mit *Orchiektomie* erhielten 148 Patienten alle 28 Tage das Goserelin-Depot-Präparat implantiert, bei 144 Patienten wurde eine Orchiektomie durchgeführt. Die Resultate der beiden Behandlungen waren praktisch identisch: nach 9 bis 10 Wochen hatten in beiden Gruppen rund 70% eine vollständige oder partielle Remission erreicht. Bei etwa 20% blieb der Zustand unverändert und bei 10% beobachtete man eine Progression des Tumorleidens. Wenn eine Remission erreicht wurde, so dauerte sie durchschnittlich 54 Wochen (in der Goserelin-Gruppe) bzw. 50 Wochen (Orchiektomie-Gruppe). Die mediane Überlebenszeit betrug entsprechend 115 und 104 Wochen. Subjektive Besserung empfanden 66% der Patienten mit Goserelin und 75% nach Orchiektomie. Der Testosteronspiegel erreichte in beiden Behandlungsgruppen nach vier Wochen einen Wert von weniger als 2 nmol/L und blieb während der ganzen Beobachtungszeit auf diesem Niveau.<sup>7</sup> – Eine andere Studie, in der ebenfalls Goserelin und Orchiektomie verglichen wurden, hat sehr ähnliche Resultate (mit etwa 80% Remissionen in beiden Gruppen) ergeben.<sup>8</sup>

Bei 210 Patienten wurde Goserelin mit *Diäthylstilböstrol* verglichen: Behandelt wurde ebenfalls mit 3,6 mg Goserelin alle 28 Tage oder mit 3mal täglich 1 mg Diäthylstilböstrol oral. Die Remissionsraten betrugen in dieser Studie 51% für Goserelin und 62% für Diäthylstilböstrol. Die mediane Dauer bis zum Wirkungseintritt war mit Goserelin signifikant kürzer (3 Monate) als mit Diäthylstilböstrol (6 Monate). Die Überlebensrate wurde über 26 Monate beobachtet und lag für beide Gruppen bei 70%. Subjektiv war bei 55% der Goserelin-Patienten und bei 45% der Diäthylstilböstrol-Patienten eine Besserung zu verzeichnen. Wegen unerwünschten Wirkungen (besonders kardiovaskulärer Natur) mussten 21% der mit Diäthylstilböstrol behandelten Patienten die Behandlung vorzeitig abbrechen, während Goserelin langfristig gut vertragen wurde.<sup>7</sup>

In mehreren Studien ist auch die *Kombination von Goserelin mit einem Antiandrogen* (Cyproteronacetat oder Flutamid) geprüft worden. Mögliche Vorteile einer solchen Kombination sind eine raschere Linderung der subjektiven Symptome und ein vermindertes Risiko eines «Aufflackerns» der Krankheit beim Beginn der Therapie.<sup>9,10</sup> Im übrigen bringt die Kombination *keinen* zusätzlichen Nutzen im Vergleich zur Goserelin-Monotherapie oder Orchiektomie. In bezug auf Ansprechrate, Remissionsdauer und Überlebenszeit fand sich bisher keine eindeutige Überlegenheit der Kombination. Der Zusatz von Flutamid führt jedoch offensichtlich zu stark vermehrten (insbesondere gastrointestinalen) Nebenwirkungen.<sup>11</sup>

Patienten, die bereits mit Hormonen behandelt worden sind, sprechen in den allermeisten Fällen nicht auf eine Goserelin-Behandlung an.<sup>12</sup>

In zwei Studien liess man Patienten nach ausführlicher medizinischer Aufklärung zwischen einer Goserelin-Behandlung und der Orchiektomie wählen. Mehr als drei Viertel der Patienten entschieden sich für Goserelin. Die psychologische Belastung durch eine definitive chirurgische Kastration spielt hier zweifellos eine wesentliche

Rolle. Für die Orchiectomie entschieden sich Patienten, denen monatliche Injektionen nicht zusagten. Drei Monate nach Behandlungsbeginn waren in der einen Studie über 90% mit ihrer Therapiewahl zufrieden, in der zweiten Studie fanden 14% der Patienten die monatlichen Injektionen nicht annehmbar und wünschten eine Orchiectomie.<sup>13,14</sup>

Direkte *Vergleiche von Goserelin mit anderen Gonadoliberein-Analoga* (Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin) sind nicht publiziert worden. Triptorelin (Decapeptyl® Retard) ist als intramuskulär verabreichbares Depot-Präparat erhältlich. Es scheint ähnlich wirksam zu sein wie Goserelin, ist aber vergleichsweise weniger gut dokumentiert. Buserelin (zur täglichen subkutanen oder intranasalen Anwendung) und Leuprorelin (zur täglichen subkutanen Anwendung) erwiesen sich in verschiedenen Studien als ähnlich wirksam wie die Orchiectomie oder Diäthylstilböstrol.<sup>15</sup> Buserelin und Leuprorelin sind in der Schweiz nicht im Handel.

#### *Andere Indikationen*

Goserelin wird vorläufig in der Schweiz ausschliesslich zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfohlen; das Medikament ist aber noch bei weiteren hormonabhängigen Erkrankungen wirksam. So hat es bei metastasierendem *Mammakarzinom*, besonders bei Frauen in der Prämenopause mit rezeptorpositiven Tumoren, Teilerfolge gebracht. *Uterusmyome* können unter dem Einfluss von Goserelin innerhalb von wenigen Monaten auf weniger als das halbe Volumen schrumpfen, bilden sich jedoch nach Absetzen des Medikamentes erneut. Bei *Endometriose* scheint Goserelin eine ebenbürtige Alternative zu Danazol (Danatrol®) darzustellen.<sup>4</sup>

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Der Anstieg des Testosteronspiegels in der ersten Behandlungswoche führt bei 5 bis 10% der Patienten mit Prostatakarzinom zu verstärkten Knochenschmerzen.<sup>4</sup> In Einzelfällen kann es – wie bei anderen Gonadoliberein-Analoga – zu dramatischen Exazerbationen mit Obstruktion der Harnwege oder Rückenmarkskompression kommen. Bei Patienten, bei denen ein hohes Risiko solcher Veränderungen vorliegt, wird wohl besser auf LHRH-Analoga verzichtet. Möglicherweise kann das «Aufflackern» der Symptome durch gleichzeitige Verabreichung von Flutamid oder Diäthylstilböstrol reduziert werden.<sup>14</sup>

Später treten dagegen vor allem unerwünschte Wirkungen auf, die auf dem *Fehlen der Androgenwirkung* beruhen: Fast alle Patienten verzeichnen einen Verlust von Libido und erektiler Potenz; auch über Hitzewallungen klagen 60 bis 80% der Behandelten. Eine Schwellung und/oder Empfindlichkeit der Brüste wurden bei 5 bis 9% der Patienten gesehen. Alle diese Symptome sind jedoch nach Orchiectomie etwa gleich häufig. Ob die von Goserelin induzierte Sterilität reversibel ist, muss aufgrund histologischer Untersuchungen als zweifelhaft bezeichnet werden.<sup>16</sup>

Andere Nebenwirkungen (Hautreaktionen, vorübergehende Seh- oder Geschmacksstörungen, Brechreiz,

Durchfall) sind selten. Im Gegensatz zur Östrogenbehandlung kommen kardiovaskuläre Komplikationen unter Goserelin kaum vor.

#### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Goserelin (Zoladex®) ist in einer Dosis von 3,6 mg als Depotpräparat zur Implantation erhältlich. Das Medikament ist zur Zeit nicht kassenzulässig. Goserelin wird alle 4 Wochen subkutan unter die Bauchhaut gespritzt. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz oder alten Patienten ist nach Angaben der Herstellerfirma nicht notwendig. Eine Fertigspritze kostet Fr. 515.15. Die Behandlungskosten pro Jahr betragen somit rund 6200 Franken. Ein anderes LHRH-Analogon, Triptorelin (Decapeptyl® Retard), ist praktisch gleich teuer.

#### **Kommentar**

*Goserelin kann als das am besten dokumentierte Gonadoliberein-Analogon zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms bezeichnet werden. Seine Wirkungen sind grundsätzlich mit denjenigen einer Orchiectomie identisch, d.h. es führt bei 50 bis 80% der Patienten zu Remissionen, die monate- bis jahrelang anhalten. Im Vergleich mit anderen medikamentösen Therapien weist Goserelin weniger unerwünschte Wirkungen auf: Östrogene verursachen deutlich mehr kardiovaskuläre Probleme, das Antiandrogen Flutamid hat oft gastrointestinale Nebenwirkungen. Problematisch ist allerdings die mögliche Zunahme der Symptome am Anfang der Goserelin-Behandlung. Diese Exazerbation lässt sich eventuell durch gleichzeitige Flutamid-Verabreichung mildern. Goserelin ermöglicht es, das Trauma einer chirurgischen Kastration zu vermeiden, ist aber sehr teuer. Solange für Goserelin keine anderen Vorteile gegenüber der Orchiectomie nachgewiesen sind, sollte in der Regel zur Orchiectomie geraten werden. Andere Indikationen von Gonadorelin-Analoga (metastasierendes Mammakarzinom, Uterus myomatosus) sind zur Zeit noch vergleichsweise wenig dokumentiert.*

#### *Literatur*

- 1 Goldspiel BR, Kohler DR. DICP Ann Pharmacother 1991; 25: 796-804
- 2 Ahmann FR et al. J Clin Oncol 1987; 5: 912-7
- 3 Perren TJ et al. Cancer Chemother Pharmacol 1986; 18: 39-43
- 4 Chrisp P, Goa KL. Drugs 1991; 41: 254-88
- 5 Gittes RF. N Engl J Med 1991; 324: 236-45
- 6 Kaisary AV et al. Br J Urol 1991; 67: 502-8
- 7 Peeling WB. Urology 1989; 33 (Suppl): 45
- 8 Soloway MS et al. Urology 1991; 37: 46-51
- 9 Boccardo F. Gynecol Endocrinol 1990; 4 (Suppl 2): 84
- 10 Di Silverio F et al. J Urol 1990; 143 (Suppl): 308A
- 11 Lunglmayr G. Prog Clin Biol Res 1989; 303: 145-51
- 12 Mauriac L et al. Am J Clin Oncol 1988; 11 (Suppl 2): 17-9
- 13 Cassileth BR et al. Urology 1989; 33 (Suppl): 57-62
- 14 Lunglmayr G, Girsch E. Roy Soc Med Serv Int Congr Symp Serv 1987; 125: 47-53
- 15 Filicori M, Flamigni C. Drugs 1988; 35: 63-82
- 16 Johansen T et al. Br J Urol 1990; 65: 376-8

# info-pharma: Tätigkeitsbericht 1990/91

Seit 1989 besteht in Wil die gemeinnützige Stiftung info-pharma, welche den Betrieb eines unabhängigen Informationszentrums für Pharmakotherapiefragen sicherstellen soll. Der Stiftungsrat wird von Prof. Dr. R. Galeazzi (St.Gallen) präsiert.

Das Informationszentrum hat im März 1990 seine Tätigkeit aufgenommen. Gemäss den Satzungen der Stiftung info-pharma widmet sich dieses mit pharma-kritik eng verbundene Zentrum in erster Linie

- der unentgeltlichen Beantwortung von Fragen zur Pharmakotherapie und
- dem Erfassen und Verarbeiten von Problemen, die im Zusammenhang mit Medikamenten auftreten.

Bisher in der Schweiz existierende Informationsstellen (insbesondere diejenigen der Abteilungen für Klinische Pharmakologie der Universitäten Basel und Genf) konzentrieren ihre Anstrengungen auf die Bedürfnisse des Universitätsspitals. Im Gegensatz dazu soll info-pharma in erster Linie den praktizierenden Ärztinnen und Ärzten dienen. Selbstverständlich werden jedoch Fragen aus Apotheken oder aus Spitälern mit der gleichen Aufmerksamkeit beantwortet.

Das Spektrum der zu beantwortenden Fragen ist dementsprechend recht breit; in Tabelle 1 ist zusammengestellt, welche Themenkreise bearbeitet wurden. Die Verteilung auf die verschiedenen Bereiche pharmakologischen

Tabelle 1: Spektrum der von info-pharma bearbeiteten Fragen zur Pharmakotherapie

	Prozentualer Anteil
Fragen zu einzelnen Medikamenten	
- Umfassende Dokumentation	13%
- Einzelheiten zu Wirksamkeit, Indikationen u.ä.	10%
- Einzelheiten zu Dosierung, Haltbarkeit u.ä.	9%
- Unerwünschte Wirkungen	35%
- Interaktionen	3%
Fragen zur Pharmakotherapie	
- Dokumentation zu bestimmten Krankheiten	11%
- Schwangerschaft, Stillzeit	13%
- Andere Risikosituationen	1%
Varia	
- Naturheilmittel, Vergiftungen usw.	5%
Total	100%

Wissens ist recht charakteristisch für ein Auskunftszentrum, das für die Praxis arbeitet. Besonders fällt auf, wie viele Fragen sich auf die Pharmakotherapie während der Schwangerschaft beziehen. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch gesammelt; vielmehr wurden Anfragende bei bisher unbekanntem Nebenwirkungen aufgefordert, ihre Beobachtung auch der Schweizerischen Nebenwirkungs-Zentrale zu melden. Unser Material steht aber selbstverständlich allen interessierten Kreisen offen. Die Kontakte mit anderen an Arzneimittelinformation interessierten Stellen gestalten sich problemlos; es bestehen auch Verbindungen zu ähnlichen Zentren im Ausland.

Im ersten ganzen Jahr, d.h. im Zeitraum von März 1990 bis Ende Februar 1991 hat info-pharma 190 Fragen beantwortet. Viele dringlichen Fragen erforderten eine Beantwortung innerhalb von Stunden und wurden, sowie möglich, telefonisch oder per Telefax beantwortet. In manchen Fällen wurde diese «Sofortantwort» später noch durch ergänzende Dokumente vervollständigt. Weniger dringliche Fragen wurden in der Regel schriftlich beantwortet; viele Anfragende schätzen die Möglichkeit, selbst Kopien von relevanten Artikeln oder von Abstracts einsehen zu können.

Die Auskunftsstelle wird abwechslungsweise von einem der Mitglieder des pharma-kritik-Teams betreut. Die grosse Mehrzahl der Fragen liess sich bisher anhand der hauseigenen Bibliothek oder von Datenbanken beantworten. «Medline» steht in Form von Disketten (CD-ROM) zur Verfügung; über Modem ist der Zugang zu anderen grossen Datenbanken vorhanden. Komplexere Fragen werden im Team besprochen, um zu möglichst praxisnahen Antworten zu gelangen. Der Zeitaufwand je Frage ist sehr unterschiedlich und beträgt im Mittel etwa zwei Stunden.

Das Zentrum info-pharma strebt eine erweiterte Aktivität an; insbesondere möchten wir uns vermehrt für die Fortbildung in Pharmakotherapie einsetzen. Zurzeit erlauben es die beschränkten Finanzen der Stiftung allerdings noch nicht, zusätzliche Aufgaben an die Hand zu nehmen.

Etzel Gysling

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.