

Vertaling van het artikel

“Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period”
door Jaap Bos, Dec. 2007

Intermitterende toepassing van farmaceutische middelen die testosteron inactiveren m.b.v. finasteride, waardoor de zg. “time off” pauze periode wordt verlengd.

Mark C. Scholz, Robert I. Jennrich, Stephen B. Strum, Henry J. Johnson, Brad W. Guess and Richard Y. Lam,

J Urol. 2006 May;175(5):1673-8.

Enige opmerkingen:

- aan het eind van het verslag is een tabel opgenomen, waarin gebruikte afkortingen en letterwoorden staan vermeld. Door de tabel bij de tekst te houden leest het wat gemakkelijker;
- ter verduidelijking zijn toelichtingen in de tekst cursief weergegeven, ter onderscheiding van de tekst van de auteurs
- ter vergroting van het overzicht zijn in de tekst enige tussenkopjes geplaatst;
- de verwijzingen in de tekst zijn - enige uitzonderingen daargelaten – eindnoten en betreffen de referenties aan het eind van het onderzoeksverslag.

INLEIDING

Er is een toenemend gebruik geweest van **TIP** (*Testosterone Inactivating pharmaceuticals: toepassing van medicijnen die testosteron inactiveren*) bij lokale prostaatcarcinoom, evenals bij herhaling van de ziekte na chirurgie of bestraling. Voorheen hadden artsen tegenzin om vroegtijdig met TIP te behandelen in verband met ongewenste bijwerkingen, die meer uitgesproken voorkomen bij een verlengde blootstelling aan een ononderbroken TIP, gestart in een vroeg stadium van de ziekte.

De bijwerkingen van inactiveren van testosteron op lange termijn zijn niet onbelangrijk en kunnen vermoeidheid, zwakte, sarcopenia (*afbraak van spierweefsel*), opvliegers, verlies van libido, verlies van botmineraaldichtheid, gewichtstoename, bloedarmoede en andere bijverschijnselen omvatten, die alle direct zijn gerelateerd aan het gebrek aan testosteron. Een aantal acties, zoals training van de weerstand, het volgen van een dieet en verschillende farmaceutische middelen, kunnen de ongewenste resultaten van testosteronverlies doen verminderen. Hoewel door deze interventies de toestand van de patiënt wordt verlicht, is de verbetering heel vaak slechts gedeeltelijk. Enkel het herstel van normaal testosteron verbetert de kwaliteit van leven naar het aanvankelijke niveau.

Een wijze om de bijwerkingen van testosteronontbering op lange termijn te doen afnemen, is het accepteren van “vakantie” (**TOP**) (*Time Off Period*) van de periodieke behandeling, d.w.z. het tijdelijk stoppen met de TIP (*en voortzetting van finasteride*) en het toestaan van normalisering van testosteron. Aan de filosofie van de intermitterende TIP ligt ten grondslag, dat het antikanker effect van TIP, behandeld als een “aan” en “uit” schema, gelijkwaardig of zelfs superieur is aan een TIP behandeling die ononderbroken is¹. Voor zover ons bekend bestaat er geen lange termijn studie, die de gelijkwaardigheid van deze twee benaderingen bewijst. Nochtans, de eerste resultaten van 2 kleine, aselechte onderzoeken geven geen blijk van een versnelde tijd naar androgeen onafhankelijkheid van de beide benaderingen^{2,3}. Een aselechte onderzoek van 550 patiënten toonde geen verschil in resultaat tussen ononderbroken en intermitterende therapie.

Uit sommige congressen is voortgekomen hoe intermitterende TIP wordt behandeld (fig. 1). In alle onderzoeken is het PSA gebruikt als indicator om te signaleren, wanneer TIP zou moeten worden gestopt. Vandaar wordt TIP beëindigd wanneer het PSA lager wordt dan een vooraf bepaalde drempel, hoewel in sommige gevallen TIP wordt voortgezet gedurende een specifieke periode nadat die drempel is bereikt. Tijdens de intermitterende of de uit-fase van TIP hervindt testosteron en daarmee het PSA weer een toename. De TIP wordt opnieuw gestart voor een tweede keer wanneer het PSA een andere willekeurige, vooraf bepaalde, drempel bereikt: een signaal van het einde van de eerste cyclus.

Aannemend dat herstel van testosteron synoniem is aan verbeterde kwaliteit van leven en intermitterende blootstelling aan testosteron de ontwikkeling van HRPK niet bespoedigt, kan men logischerwijze concluderen, dat een verlengde TOP zal resulteren in een verbeterde kwaliteit van leven. Daar de kwaliteit van leven onontkoombaar is geassocieerd met de hoeveelheid tijd die mannen kunnen spenderen, genietend van hervonden testosteron, menen wij, dat het nuttig kan zijn factoren te identificeren die resulteren in een verlengde TOP (*pauzeperiode*).

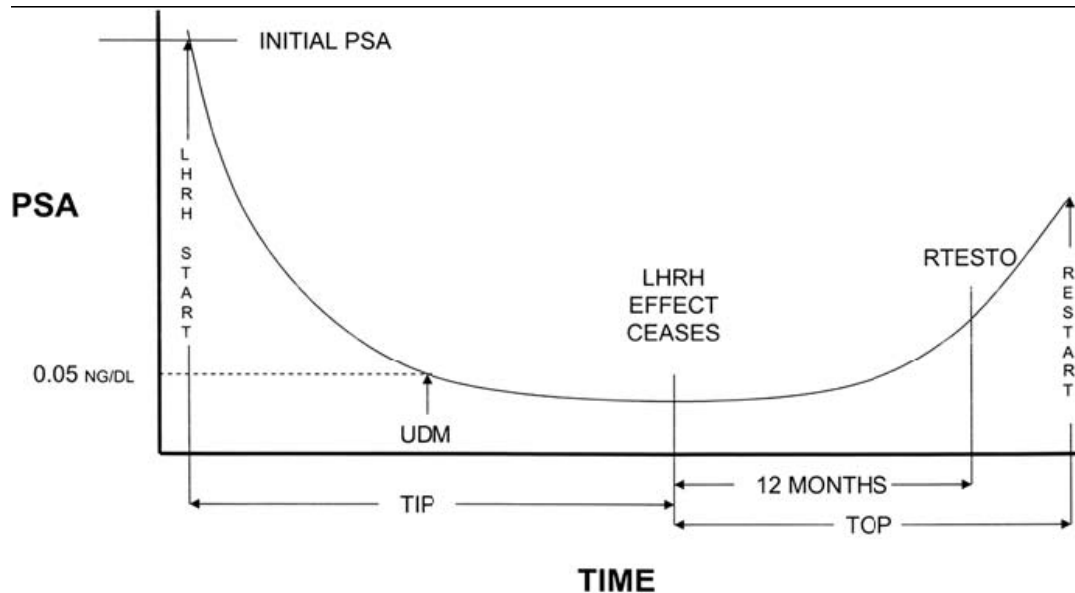


fig. 1. een cyclus van intermitterende TIP

toelichting fig.1. Bij een aanvankelijk hoge PSA – zie Y-as - start de patiënt met LHRH (Leutinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist. (**TIP**). Deze blokkeert de productie van testosteron in testikels, bijv. Lucrin Depot, Suprefact en Zoladex, alle in de vorm van een maandelijks of driemaandelijks spuit of implantaat; na een korte behandeling met flutamide om het zg. flare effect te vermijden. De behandeling leidt tot verlaging van het PSA. Bijv. bij een PSA van 0.05ng/dl (zie Y- en X-as) in een niet vooraf vast te stellen maand (UDM = undetectable month) komt het PSA onder het niveau van behandeling, waarna wordt overgegaan op de off-periode, de zg. pauze periode, waarin gestopt wordt met de TIP, terwijl de behandeling met finasteride wordt voortgezet. In deze periode (**TOP** = time off period ofwel de zg. pauzeperiode) treedt geleidelijk herstel op van testosteron, waardoor bijwerkingen van de TIP-behandeling verminderen of verdwijnen (RTESTO = recovered testosterone ofwel herstellend testosteron). Door continuering van de finasteride wordt de TOP-periode verlengd. Bij verdere stijging van het PSA door een vooraf bepaalde “drempel” wordt TIP weer hervat en wordt overgegaan op de volgende cyclus.

Finasteride (Proscar)

Enige onderzoeken suggereren dat finasteride werkt tegen prostaatkanker en het daarom waarschijnlijk kandidaat is voor verlenging van de TOP. Bij mannen met PSA terugval na radicale prostatectomy veroorzaakt finasteride een één- tot tweejarige vertraging in de toename van het PSA⁴. Finasteride versterkt de TIP therapie bij prostaatkanker⁵, handelt als een diagnostische manoeuvre om de onderliggende prostaatkanker⁶ te bespeuren en resulteert in een diepere PSA nadir, vergeleken met antiandrogeen behandeling alleen⁷.

In een groot, aselect preventie onderzoek naar behandeling met finasteride werd aangetoond, dat hierdoor het ontstaan van nieuwe prostaatkanker afneemt met 25%⁸. De effecten van dit grootschalige onderzoek maken het aannemelijk, dat finasteride de omzetting van testosteron met enzymen in het sterkere dihydrotestosteron selectief belemmert.

Bezorgdheid over het preventie onderzoek van finasteride ontstond door een met 1% toenemende frequentie van een Gleason Score (GS) van tumoren van met finasteride behandelde mannen, in vergelijking met die op placebo. Het commentaar op deze bevinding was tegenstrijdig⁹. De geldigheid van het gebruik van een pathologisch eindresultaat zoals de Gleason score tegen de achtergrond van de toepassing van een hormonaal actief middel als finasteride moet worden betwist, omdat van finasteride bekend is dat het de histologische vorm van kwaadaardige cellen verandert¹⁰.

Anderen reageerden hierop dat Gleason uitslagen bij patiënten op finasteride klinisch relevant en betrouwbaar zijn¹¹. Een geloofwaardige verklaring voor de licht hogere uitslag bij patiënten met een hoge Gleason Score, is, dat van tumoren van gelijke omvang verwacht mag worden dat zij frequenter bij kleinere (met finasteride behandelde) klieren worden aangetroffen, omdat de biopsie van een kleinere klier het percentage van kliervolume per biopsie kern doet toenemen. Uit deze argumentatie kan worden geconcludeerd, dat finasteride niet de oorzaak is van een hogere graad (GS) van de ziekte, maar enigszins helpt die hogere graad te ontsluiëren¹². Een kunstmatige in plaats van biologische etiologie duidt ook op de gerapporteerde afwezigheid van enige trend van een toenemend voorkomen van hogere graad van de ziekte, naarmate het onderzoek vorderde, omdat zou kunnen worden verwacht dat verlengde blootstelling aan finasteride ‘dedifferentiation’ (de kanker cellen worden agressiever) zou veroorzaken¹³.

PSA bij BPH en finasteride

Het gebruik van PSA als eindpunt voor beëindiging van **TOP** bij mannen met een goedaardige prostaat hypertrofie (BPH) is problematisch, aangezien finasteride de prostaatklier doet verkleinen en daardoor aanleiding geeft het PSA met 50% te doen afnemen. Nochtans, tonen studies aan dat finasteride de onderliggende aanwezigheid van prostaatkanker niet verbergt¹⁴. Sinds het resultaat van finasteride op PSA aanleiding heeft gegeven dat goedaardige prostaat hypertrofie mogelijk de TOP zou kunnen beïnvloeden, is hiermee rekening gehouden in het onderzoek door een PSA drempel voor beëindiging van de TOP, die circa de helft was bij mannen, die met finasteride (2,5 in plaats van 5,0 ng/ml) behandeld zijn.

PATIËNTEN EN METHODEN

Selectie van patiënten en behandeling

Gegevens uit een oncologiepraktijk gespecialiseerd in prostaatkanker werden voor geschiktheid van het onderzoek onderzocht. Criteria voor opname in het onderzoek waren:

- 1) prostaatkanker door biopsie bewezen,
- 2) negatieve botscan,
- 3) het gebruik van TIP met een LHRH agonist gecombineerd met een antiandrogeen,
- 4) hormoongevoeligheid van de ziekte, bewezen door het bereiken en handhaven van een PSA minder dan 0,1 ng/ml tijdens TIP¹⁵,
- 5) minstens 5 jaar voortzetting na de start met TIP,
- 6) herstel van testosteron met meer dan 150 ng/dl binnen 12 maanden na het stoppen met TIP, en
- 7) voldoende klinische en laboratoriumgegevens beschikbaar voor bestudering.

Indeling van patiënten

Groep 1 omvatte 60 mannen, die 5 mg finasteride eenmaal daags tijdens **TOP** ontvingen. Groep 2 omvatte 41 mannen, die geen finasteride ontvingen. Wij bepaalden de leeftijd bij het begin van TIP, IPSA (= PSA vóór TIP), en BTESTO (= testosteron vóór TIP). Het klinisch stadium en de Gleason score werden elk afgezonderd en onderverdeeld in 4 categorieën (tabel 1). De Gleason score werd toegewezen aan internationaal erkende pathologen met expertise in prostaatkanker. De 2 mannen die volgens de criteria in de PSA terugval groep moesten zijn of het stadium van de T3c, D0 of D1 groep hadden, werden in de laatstgenoemde groep geplaatst.

	No. Group 1	No. Group 2
Clinical stage:		
T1c or T2a	32	19
T2b-T3b	8	3
PSA relapse	15	14
T3C, D0 or D1	5	5
Gleason score:		
Less than 7	29	19
3 + 4 = 7	14	6
4 + 3 = 7	10	7
More than 7	7	9
Long-term TOP outcome:		
Still on cycle 1	9	2
Started cycle 2	31	36
Started cycle 3	12	19
Started cycle 4	3	6
Started cycle 5	0	1
Delayed local treatment	7	10
AIPC	8	12
Death:		
Prostate Ca	1	4
Other cause	10	7

Tabel 1: Stadium, Gleason score en lange termijn uitkomst bij 101 patiënten (groepen 1 en 2)

UDM (*undetectable month = niet vooraf vast te stellen maand*) werd gedefinieerd als het interval van TIP initiatie (de start), totdat het PSA zakte onder het lagere limiet van de PSA-toets. Indien, zoals gewoonlijk het geval is, de toets onder 0,1 ng/ml zou worden gemeten, ontstond UDM als het PSA afnam tot minder dan 0,05 ng/ml.

De TIP (*farmaceutische middelen die testosteron inactiveren of onwerkzaam maken*) werd gedefinieerd als de tijd uitgedrukt in maanden, beginnend bij de eerste injectie van een LHRH agonist en durend 1 of 3 maanden na de laatste LHRH agonist werd gegeven, afhankelijk van de dosis van de laatste injectie. Antiandrogeen werd gegeven, aanvullend met 250 mg flutamide oraal, iedere 8 uur of 50 mg bicalutamide oraal dagelijks. RTESTO (*testosteron voor TIP*) werd gedefinieerd als testosteron 12 maanden na beëindiging TIP. TOP werd beschouwd te beginnen na het einde van TIP en te duren tot het PSA op 2,5 ng/ml in groep 1 of 5,0 ng/ml in groep 2 kwam. TOP werd ook beschouwd beëindigd te zijn als enige tastbare ziekte kon worden geconstateerd middels digitaal rectaal onderzoek of indien de TIP opnieuw om enige andere reden werd hervat, zoals bevindingen middels biopsie of ultrasound. HRPK (*hormoon resistente prostaatkanker*) werd gedefinieerd als mislukking om een niet constateerbare PSA van minder dan 0,1 ng/ml, te bereiken met de herstart van TIP, terwijl het testosteron minder dan 50 ng/dl bleef.

De tijd van het begin van HRPK was de datum van de laagste PSA boven 0,1 ng/ml (PSA nadir of dieptepunt) in een opeenvolging van het niet afzwakken van PSA niveaus boven 0,1 ng/ml. De tijd aan het begin van de HRPK werd gemeten van het begin van de eerste TIP cyclus en werd beëindigd op de datum van het begin van HRPK. Lokale therapie werd beschouwd als enige vorm van beginnende therapie gericht op de prostaat, zoals chirurgie, uitwendige bestraling, zaad implantatie of cryotherapy.

Laboratorium metingen: beginnend in 1994 werden alle PSA metingen uitgevoerd met een Tosoh toets (*Tosoh, San Francisco, Californië, een zeer gevoelig geautomatiseerd immuno enzymmetrisch toets systeem*) met een laagste limiet van PSA vaststelling van 0,04 ng/ml. Beginnend in 1997 werd PSA gemeten door het gebruik van een Immulite® derde generatie toets. Het testosteron voor 1997 werd aan verschillende commerciële laboratoria vastgesteld. Bij het begin in 1997 werd het op een Immulite® 2000 analysator gemeten.

Statistische overwegingen

Alle statistische berekeningen werden verricht met het gebruik van Statistica. Verschillen in onderzoeksvariabelen in de groepen 1 en 2 werden geëvalueerd met gebruik van de Mann-Whitney test (een niet parametrische test om te beoordelen of twee monsters van opmerkingen komen uit dezelfde distributie Voor deze analyse censurering werd de uitkomst van veranderlijke TOP veronachtzaamd.)

Voor interpretatie van de te vormen censurerende TOP-vergelijking werd ook gebruik gemaakt van Kaplan-Meier curven (een - non-parametrische - methode om overlevingstabellen te maken. Deze methode houdt rekening met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen covariabelen in de analyse betrokken. Dit in tegenstelling tot het Cox-model dat een vorm van multivariate analyse is) en de log rank test (een hypothese test te vergelijken: de overleving distributies van twee monsters. Het is een nonparametrische test en passend te gebruiken wanneer de gegevens recht zijn gecensureerd; technisch, het censureren moet niet informatief. Het wordt veel gebruikt in klinische studies naar de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen, vergeleken met een controlegroep, vaak een placebo).

Voor TOP werden mannen gecensureerd als zij verloren waren voor een follow-up of stierven voor zij het einde van TOP bereikten of het PSA eindpunt bij de laatste follow-up mislukte⁴ om te worden volbracht. Univariabele relaties tussen TOP en de andere studie variabelen werden gemeten met gebruikmaking van de Spearman correlatie (analyseert de samenhang tussen twee variabelen). Omdat deze relaties enkel voor geschatte beschrijvende doelen werden gebruikt, werd de betrekkelijk zachte censurering in TOP genegeerd. Step-down Cox regressie werd gebruikt om significante voorspellingen van TOP te vinden. De geselecteerde variabelen werden gezien als gegevens die in potentie verwarring kunnen veroorzaken en gebruikt om de TOP vergelijking te regelen. Voor groepsverschillen met betrekking tot HRPK werd vergeleken met gebruik van Kaplan-Meier curven en de log rank test. Een aantal af te wikkelen vergelijkingen werd gemaakt met gebruik van de Cox regressie (een statistisch model om een overlevingscurve te berekenen, die rekening houdt met de invloed van covariabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. In dit model gaat men ervan uit dat de verhouding - ratio - van het risico op overlijden in de verschillende onderzochte groepen constant is in de tijd en dat deze verhouding gelijk is voor alle subgroepen).

Voor mannen met HRPK werd gecensureerd als zij stierven, waren verloren voor follow-up, ontvingen lokale therapie of waren nog steeds zonder bewijs van HRPK bezig aan de laatste follow-up. Bij alle analyses met uitzondering van die voor HRPK ging het alleen om de eerste TIP cyclus.

RESULTATEN

Bij het in ogenschouw nemen van de grafieken van 101 patiënten waren onderzoekscriteria betrokken. In augustus 1990 en september 1998 de eerste en laatste personen respectievelijk met inbegrip van degenen die in het onderzoek met TIP waren gestart. De gemiddelde follow-up van alle overlevenden was 8,75 jaar (uiteenlopend van 5,3 tot 14,5 jaar). De tabellen 1 en 2 geven klinische kenmerken en het lange termijn resultaat van de 101 mannen .

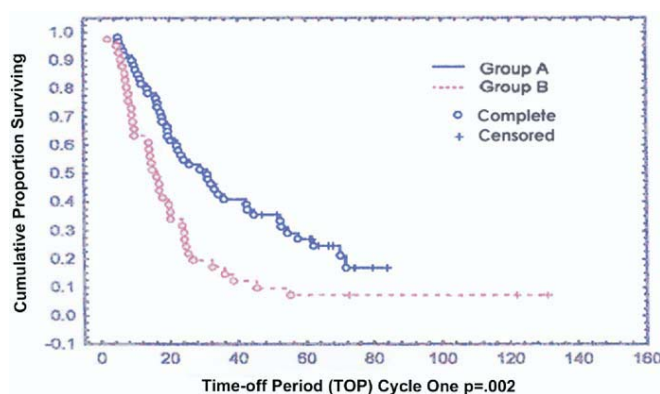
Variable	Mean	Median	Range	SD	Lower-Upper Quartile
Age	66.4	67.1	45.3-84.4	7.9	60.5-72.6
IPSA (ng/ml)	14.3	7.6	0.5-108	20.6	4.7-14.0
BTESTO (ng/dl)	436	435	156-855	140	310-501
UDM (mos)	5.1	4.7	0.9-21.5	3.0	3.0-6.3
TIP (mos)	16.2	15.8	3.7-32.6	4.9	13.6-18.8
RTESTO (ng/dl)	392	360	150-1,327	195	242-537
TOP (mos)	30.5	21.4	2-146	25.3	11.3-42.6

Tabel 2. Discriptieve statistieken (meten van veranderlijkheid) bij 101 patiënten

Er waren geen statistisch belangrijke verschillen tussen de groepen 1 en 2 in elk van de onafhankelijk variabelen bestudeerd (tabel 3).

Variable	Z Statistic	p Value
Age	0.54	0.59
IPSA	0.27	0.79
BTESTO	1.05	0.29
Stage	-0.93	0.35
Gleason score	-0.82	0.41
UDM	1.01	0.31
TIP	1.35	0.18
RTESTO	1.27	0.20
TOP	2.99	0.003

Tabel 3. Mann-Whitney vergelijking van de groepen 1 en 2.



Figuur 2. Kaplan-Meier representatie van TOP voor de eerste cyclus.

De gemiddelde TOP van de 60 mannen in groep 1 was 31 maanden. Met ingang van 25 januari 2005, wat de datum is van de laatste herziening, hadden 16 mannen in groep 1 het 2,5 ng/ml afsluitpunt voor de voltooiing van de eerste TOP cyclus niet bereikt, met inbegrip van 9 die in leven waren bij een gemiddelde follow-up van 70 maanden (variatie 61 tot 84). De andere 7 mannen stierven aan andere oorzaken dan aan door prostaatkanker verwante redenen bij een mediaan van 60 maanden (range 44 tot 141). De gemiddelde TOP bij de 41 mannen in groep 2 was 15 maanden. Vijf mannen hadden het 5,0 ng/ml afsluitpunt voor de voltooiing van de eerste therapie cyclus, inclusief 2, die na respectievelijk 140 en 146 maanden in leven waren, niet bereikt. De andere 3 mannen stierven aan andere dan aan prostaatkanker verwante redenen, respectievelijk na 76, 92 en 115 maanden. De univariate analyses¹ van Spearman gaven aan dat een langere TOP samen gaat met een oudere leeftijd, een lagere IPSA (PSA voor TIP), een lagere Gleason score, een langere TIP, lager terugkerend testosteron en finasteride (tabel 4). De snelheid van de PSA-afname of UDM (*undetectable month of niet vooraf vast te stellen maand*) had een gelimiteerde betekenis ($p = 0,07$). Cox regressie analyse² indiceerde, dat een hogere leeftijd, een verlengde TIP en finasteride een langere TOP voorspelden. Een hogere UDM, IPSA en Gleason score voorspelden een kortere TOP (tabel 4). Het risico van een kortere TOP nam toe als de TIP minder dan 13 maanden werd behandeld. Verlenging van de TIP van 13 tot 17 maanden scheen de TOP enkel in beperkte mate te verlengen (fig. 3).

¹ univariate analyses verkennen elke variabele in een data set, afzonderlijk." De analyse kijkt naar de reeks van waarden, evenals de centrale tendens van de waarden. " Het beschrijft het patroon van de respons op de variabele." Het beschrijft elke variabele op zich zelf.

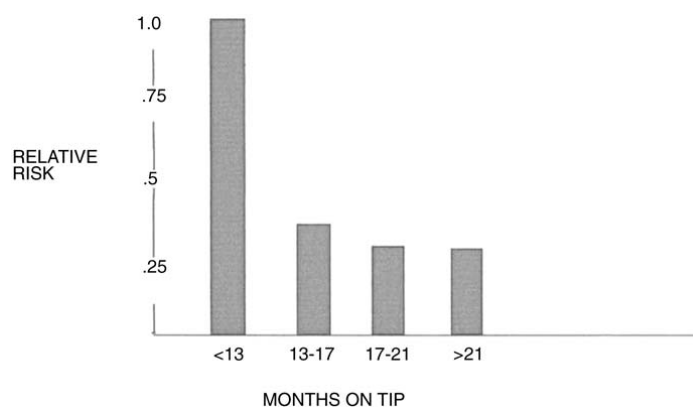
² Regressie-analyse is een statistische techniek voor het analyseren van gegevens waarin (mogelijk) sprake is van een specifieke samenhang, aangeduid als regressie. Deze samenhang houdt in dat de waarde van een stochastische variabele, op een storingsterm na, afhangt van een of meer in principe instelbare variabelen.

Variable	R	p Value	β	p Value
Age	0.26	0.009	-0.06	0.0003
BPSA	-0.26	0.009	0.23	0.028
BTESTO	-0.13	0.22	—	—
Stage	-0.01	0.88	—	—
Gleason score	-0.22	0.02	0.19	0.037
UDM	-0.18	0.07	0.20	0.000005
TIP	0.37	0.0002	-0.17	0.000000
RTESTO	-0.32	0.001	—	—
Finasteride	0.30	0.002	-0.65	0.006

Tabel 4. Spearman en Cox voorspellers van een langere TOP

Tabel 1 somt lange termijn klinische resultaten in de 2 groepen op, nadat de eerste therapie cyclus voltooid was. HRPK ontwikkelde bij 20 van de 101 mannen. De gemiddelde tijd tot HRPK voor de 20 gebeurtenissen was 85 maanden. De Kaplan-Meier (of levensduur analyse) voorspelde dat de gemiddelde tijd tot HRPK voor de hele groep van 101 mannen 170 maanden (niet getoonde gegevens) was. Omdat de gegevens zeer gecensureerd waren, zal de mediaan van 85 maanden wellicht misleidend zijn en de schatting van 170 maanden onbetrouwbaar. De Kaplan-Meier analyse toonde geen beduidend verschil in tijd aan van HRPK tussen groepen 1 en 2 ($p=0,2$, fig. 4). Cox regressie analyse duidde aan dat het hogere klinische stadium het vroegere begin van HRPK voorspelde ($p = 0,004$). UDM had dubieuze³ betekenis ($p = 0,064$).

Finasteride had geen resultaat ($p = 0,38$, tabel 5). Het risico van HRPK was 7,5 tot 9 keer hoger bij de mannen met PSA terugval, seminal vesicle invasion (binnendringen van PK-cellen in de zaadblaasjes) en stadium D0 of D1 vergeleken met die bij mannen met stadium T1c of T2a (fig. 5)



Figuur 3. Risico van kortere TOP afhankelijk van de duur van TIP

DISCUSSIE

Een langere TOP met terugkerend testosteron zou tot een betere kwaliteit van leven moeten resulteren. Dit is een belangrijke overweging omdat specifieke sterfte van de ziekte laag is in een vroeg stadium van prostaatkanker. Andere oorzaken dan prostaatkanker overtroffen het sterftecijfer; In ons onderzoek (tabel 1) was de verhouding voor de groepen 1 en 2 gezamenlijk meer dan 3:1. Mannen bij wie het testosteron zich niet herstelde werden uitgesloten van ons onderzoek omdat een verlengde TOP zonder testosteron een schijnoverwinning zonder verbeterde kwaliteit van leven is.

Gemiddeld werd de TOP van 15 tot 31 maanden door gebruik van finasteride verlengd. Deze verdubbeling van TOP trad op ondanks het nadeel van een eerdere beëindiging van de

³ Vrije vertaling van borderlijn: typering van een ziekte; persoonlijkheidsstoornis, sterk wisselend in stemming, gedachten, gedrag; het evenwicht is zoek.

“vakantieperiode” door een PSA drempel van slechts 2,5 ng/ml Met name bij 70 mannen in dit onderzoek was de prostaat ongeschonden. Daarom zou men misschien kunnen speculeren, dat met deze lage PSA drempel de PSA productie vanuit de goedaardige prostaat klier kan hebben geleid tot een eerder einde van de TOP dan veroorzaakt door het wederom toenemen van de kanker.

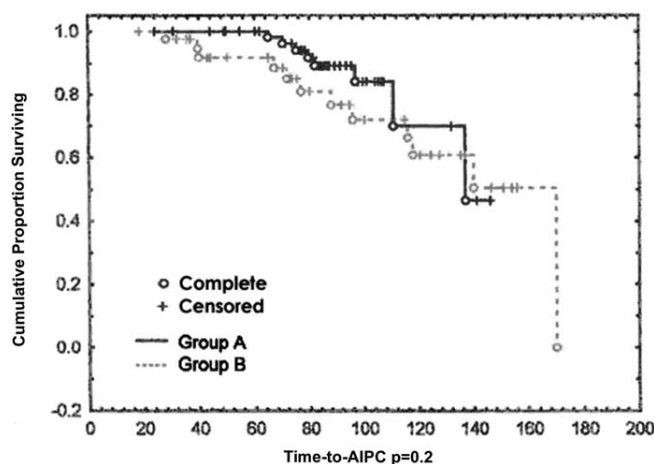


Fig. 4. Kaplan-Meier onset of AIPC group A (group 1) vs. group B (group 2).

(aanzet van HRPK in groep A(=groep 1) versus groep B (=groep 2)

Ons retrospectief (*terugblikkend*) onderzoek duidt ook aan dat een langere TIP de duur van de TOP doet toenemen. De TOP was het meest langdurig, toen de TIP tenminste 13 maanden werd voortgezet. Desondanks heeft behandeling van meer dan 17 maanden niet geleid tot verlenging van betekenis van de TOP (fig. 3).

Anderen hebben gerapporteerd, dat de duur van het eerste verloop van de TIP de duur van de TOP voorspelt. De algemene regel in deze onderzoeken is, dat mannen baat hebben met een gemiddelde van 1 maand “pauze therapie” (TOP) voor elk maand van TIP. Het is interessant dat deze 1:1 verhouding van TIP ten opzichte van TOP is ontstaan uit zelfs onze betrekkelijk langere inductieperioden (*afleiding uit waargenomen feiten*) van TIP vergeleken met die uit andere gepubliceerde rapporten. Desalniettemin, zorgvuldigheid is geboden bij het trekken van voortijdige conclusies over de vergelijkbaarheid van onze resultaten met die van andere rapporteringen. Deze argumentatie is voornamelijk bewezen door onze bevinding bij de regressie analyse (tabel 4), dat een uitgebreid aantal factoren impact heeft op de duur van de TOP. Bovendien zou men moeten constateren, dat enkele van deze voorspellende factoren onderling verband houden. Bijvoorbeeld resulteerde een langere TIP in een langzamer herstel van het testosteron¹⁶ en een langzamer herstel van testosteron leidde tot verlenging van de TOP (tabel 4).

Hoewel van 100% van onze onderzoekers deelnemers testosteron herstel boven 150 ng/dl werd vereist binnen 12 maanden van stoppen met de therapie, was de betrekkelijk lange gemiddelde TOP van 15 maanden bij mannen van groep 2, vergeleken met die in andere onderzoeken, vermoedelijk een resultaat van een langere TIP, evenals langzamer herstel van testosteron. Deze conclusie wordt door onze bevinding ondersteund, dat een gevorderde leeftijd een langere TOP voorspelt, sinds het bekend is, dat het terugkerend testosteron bij oudere mannen langzamer plaats vindt dan bij jongere mannen¹⁷. Aangezien herstel van testosteron niet meer kon worden geïncorporeerd in de Cox regressie analyse, omdat het geen basiselement was, is het waarschijnlijk dat gevorderde leeftijd functioneert als een vervangende marker voor langzamer herstel van testosteron.

Variable	β	p Value
Stage	0.68	0.002
UDM	0.12	0.064
Finasteride	-0.44	0.38

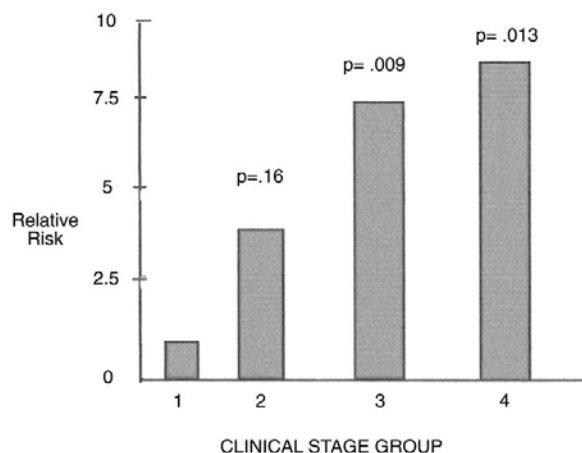


FIG. 5. Risk of AIPC depending on clinical stage
(Risiko van HRPK afhankelijk van klinisch stadium)

De basis van het klinische stadium was de enige heldere voorspelling van een vroegtijdige HRPK van de Cox regressie analyse (tabel 5). UDM had een dubieuze betekenis ($p = 0,06$). Anderen hebben gerapporteerd, dat kanker in een gevorderd stadium geïnitieerd wordt bij de TIP, gecorreleerd met een grotere tumorbelasting, gecombineerd met toegenomen genomische instabiliteit en een hogere waarschijnlijkheid van HRPK. (*Genoom: Het gehele complex van erfelijke factoren, aanwezig in de helft van het aantal chromosomen; genomics is de studie van het gehele genoom*). De La Taille et al berichtte ook een versnelde graad van HRPK bij mannen met hogere klinisch stadium (lymfknoop metastasen) in een retrospectieve ((terugblikkende) analyse van een intermitterende TIP¹⁸. In dit onderzoek berichtten zij ook dat de Gleason score, een TOP van minder dan 12 maanden en de leeftijd een eerdere HRPK voorspelden. Het verschil in patiëntenkenmerken is waarschijnlijk een verklaring voor de ongelijkheid tussen hun resultaten en de onze, aangezien zij in hun test mannen met botmetastasen of mannen met een PSA nadir boven 0,1 ng/ml, niet hebben uitgesloten, zoals wij wel deden.

Wij hebben eerder bericht dat mislukking om een PSA nadir van minder dan 0,1 ng/ml te bereiken een van de krachtigste voorspellende factor is van de aanzet van HRPK¹⁵. De duidelijkste zwakheid van ons onderzoek is het retrospectieve (terugblikkende) accent ervan. De groepen 1 en 2 schenen goed te passen bij de variabelen, die zijn geëvalueerd, maar andere onbekende factoren hadden van kracht kunnen zijn. Geen kwaliteit van levensstudies werd verricht ter bevestiging van het vanzelfsprekende feit, dat mannen zich in het algemeen beter met testosteron in het normale bereik voelen in plaats van wanneer het testosteron onderdrukt is. Een formele studiedocumentatie, die verbeterde kwaliteit van leven met het gebruik van intermitterende TIP is gepubliceerd¹⁹. Anderen hebben bericht dat de frequentie van impotentie en onderdrukt libido met finasteride laag is en 8% veelvuldiger voorkomt bij mannen die met finasteride zijn behandeld, dan bij mannen die met placebo behandeld zijn²⁰.

In de tekst gebruikte afkortingen en letterwoorden, gebruikt			
in Engelse tekst		in vertaling in Nederlands	
afkorting	betekenis	afkorting	betekenis
T	testosterone	T	testosteron
AIPC	androgen independent prostate cancer	HRPK	hormoon resistente prostaatanker
BTESTO	testosterone before TIP	BTESTO	testosteron vòòr TIP
IPSA	PSA before TIP	IPSA	PSA vòòr TIP
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone	LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone
PSA	prostate specific antigen	PSA	prostaat specifiek antigeen
RTESTO	recovered testosterone	RTESTO	hersteld of Herstellend testosteron
TIP	testosterone inactivating Medicijnen	TIP	medicijnen die testosteron inactiveren
TOP	time off period	TOP	pauzeperiode bij intermitterende hormoontherapie
UDM	undetectable month	UDM	maand met PSA <0.5 ng/ml

LITERATUURVERWIJZINGEN

¹ Akakura, K., Bruchovsky, N., Goldenberg, S. L., Rennie, P. S., Buckley, A. R., Sullivan, L. D. et al: Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer*, 71: 2782, 1993

² Schasfoort, E., Heathcote, P., Lock, T., Zerbib, M., Dijkema, M., Vergunst, H. et al: Intermittent androgen suppression for the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol*, suppl., 169: 397, abstract 1483, 2003

³ Tunn, U. W., Eckart, O., Offenbach, D. E., Kienle, E. F., Hillger, H. and Aachen, D. E.: Can intermittent androgen deprivation be an alternative to continuous androgen withdrawal in patients with PSA relapse? First results of the randomized prospective phase-III clinical trial EC 507. *J Urol*, suppl., 169: 396, abstract 1481, 2003

⁴ Andriole, G., Lieber, M., Smith, J., Soloway, M., Schroeder, F., Kadmon, D. et al: Treatment with finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*, 45: 491, 1995

⁵ Kirby, R., Robertson, C., Turkes, A., Griffiths, K., Denis, L. J., Boyle, P. et al: Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate*, 40: 105, 1999

⁶ Kaplan, S. A., Ghafar, M. A., Volpe, M. A., Lam, J. S., Fromer, D., Te, A. E. et al: PSA response to finasteride challenge in men with a serum PSA greater than 4 ng/ml and previous negative prostate biopsy: preliminary study. *Urology*, 60: 464, 2002

⁷ Tay, M. H., Kaufman, D. S., Regan, M. M., Leibowitz, S. B., George, D. J., Febbo, P. G. et al: Finasteride and bicalutamide as primary hormonal therapy in patients with advanced adenocarcinoma of the prostate. *Ann Oncol*, 15: 974, 2004

⁸ Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L. et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 349: 215, 2003

⁹ Scardino, P. T.: The prevention of prostate cancer—the dilemma continues. *N Engl J Med*, 349: 297, 2003

¹⁰ Bostwick, D. G., Qian, J., Civantos, F., Roehrborn, C. G. and Montironi, R.: Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? *Clin Prostate Cancer*, 2: 228, 2004

Ref. 10: Volgens de bekende patholoog David Bostwick, M.D.: "behandelde kanker heeft een beduidend hogere architecturale (Gleason) graad, een lagere nucleaire graad en een kleinere nucleaire diameter dan onbehandelde kanker; dus is sprake van een potentiële vooringenomenheid door in die situatie een graad van agressiviteit vast te stellen. Ik ben er van overtuigd dat dit is wat in de PCPT studie (dat is het hiervoor aangegeven onderzoek) is gebeurd". Dr. Gleason zelf stemde met deze conclusie in.)

¹¹ Carver, S. C., Kattan, M. W., Scardino, P. T. and Eastham, J. A.: Gleason grade remains an important prognostic predictor in men diagnosed with prostate cancer while on finasteride therapy. *BJU Int*, 95: 509, 2005

¹² Al-Azab, K. R., Lockwood, G., Toi, A., Jewett, M. A., Trachtenberg, J. and Fleshner, N.: Evidence for a biopsy-derived grade artifact among larger prostate glands: implications for the prostate cancer prevention trial. *J*

Urol, suppl., 173: 70, abstract 254, 2005

¹³ Roehrborn, C. G.: Letter to the editor: prevention of prostate cancer with finasteride. *New Engl J Med*, 349: 1569, 2003

¹⁴ Andriole, G. L., Guess, H. A., Epstein, J. I., Wise, H., Kadmon, D., Crawford, E. D. et al: Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*, 52: 195, 1998

¹⁵ Scholz, M. C., Trilling, T., Brosman, S. A., Guess, B. W., Johnson, H. J. and Lam, R. Y.: PSA nadir greater than 0.1 on combined hormone blockade predicts the early development of androgen independent prostate cancer in men with PSA relapse after local therapy. Presented at meeting of Western Section, American Urological Association, abstract 09-43, 2003

¹⁶ Nejat, R. J., Rashid, H. H., Bagiella, E., Katz, A. E. and Benson, M. C.: A prospective analysis of time to normalization of serum testosterone after withdrawal of androgen deprivation therapy. *J Urol*, 164: 1891, 2000

¹⁷ Pickles, T., Agranovich, A., Berthelet, E., Duncan, G. G., Keyes, M., Kwan, W. et al: Testosterone recovery following prolonged adjuvant androgen ablation for prostate carcinoma. *Cancer*, 94: 362, 2002

¹⁸ De La Taille, A., Zerbib, M., Conquy, S., Amsellem-Ouazana, D., Thiounn, N., Flam, T. A. et al: Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 91: 18, 2003

¹⁹ Sato, N., Akakura, K., Isaka, S., Nakatsu, H., Tanaka, M., Ito, H. et al: Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology*, 64: 341, 2004

²⁰ Wessells, H., Roy, J., Bannow, J., Grayhack, J., Matsumoto, A. M., Tenover, L. et al: Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 61: 579, 2003