

Prostata POM Review August 2021

# BAT vs. Enzalutamid bei asymptomatischem mCRPCa nach Progress unter Abirateron

Auswahl und Kommentar von PD. Dr. Hendrik Isbarn

[“TRANSFORMER: A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy Versus Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer”](#)

**Autoren:** Denmeade SR et al., Journal of Clinical Oncology, April 2021

## Ziel der Studie

Das Prostatakarzinom (PCa) entwickelt u.a. durch die adaptive Hochregulierung von Androgenrezeptoren in Folge des niedrigen Testosteron Spiegels eine Resistenz gegen die Androgen Deprivation. Die bipolare Androgen Therapie (BAT), definiert als schneller Wechsel zwischen hohen und niedrigen Serum Testosteron Spiegeln, unterbricht diese adaptive Gegenregulierung beim kastrationsresistenten PCa (CRPCa).

## Methoden

Die TRANSFORMER- Studie (Testosteron Revival Abolishes Negative Symptoms, Fosters Objective Response and Modulates Enzalutamid Resistance) vergleicht die monatliche BAT (N = 94) mit Enzalutamid (N = 101). Der primäre Studienendpunkt war das klinische oder radiographisch progressionsfreie Überleben (PFS). Ein Crossover in den jeweilig anderen Therapiearm war im Falle der Progression gestattet. Sekundäre Studienendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die PSA- sowie die objektive Ansprechrage, das PFS von der Randomisierung bis zum Progress nach ggf. erfolgtem Crossover (PFS2), die Therapiesicherheit und die Lebensqualität (QoL).

## Ergebnisse

Das PFS betrug in beiden Armen 5,7 Monate (HR 1,14; 95 % CI 0,83 – 1,55; p = 0,42). Der Anteil an Patienten mit einem PSA-Abfall von mindestens 50 % (PSA50) betrug im BAT-Arm 28,2 % vs. 25,3 % für den Enzalutamid-Arm. Nach erfolgtem Crossover zu Enzalutamid betrug die PSA50-Rate 77,8 %, nach Crossover zu BAT 23,4. Das PSA-progressionsfreie Überleben für Enzalutamid steigerte sich von 3,8 Monaten nach Abirateron auf 10,9 Monate nach BAT. Die PFS2-Raten betragen nach Crossover von BAT auf Enzalutamid 28,2 Monate im Vergleich zu 19,6 Monate nach Crossover von Enzalutamid zu BAT (HR 0,44; 95 % CI 0,22 – 0,88; p = 0,02). Das Gesamtüberleben betrug 32,9 Monate für BAT vs. 29 Monate für Enzalutamid (HR 0,95; 95 % CI 0,66 – 1,39; p = 0,8). Die Gesamtüberlebensraten nach erfolgtem Crossover betragen 37,1 Monate für die Sequenz BAT-> Enzalutamid vs. 30,2 Monate für die Sequenz Enzalutamid -> BAT

(HR 0,68; 95 % CI 0,36 – 1,28; p = 0,225). Nebenwirkungen unter BAT waren hauptsächlich Grad 1-2. Die Lebensqualität war konsistent besser im BAT-Arm.

## Schlussfolgerung

Diese randomisierte Studie zeigt die bedeutende klinische Wirksamkeit und Sicherheit der BAT und unterstützt die Durchführung weiterer Studien auf diesem Gebiet, um den optimalen BAT-Einsatz weiter zu definieren. Die BAT kann das CRPCa für nachfolgende Anti-Androgene Therapien sensibilisieren. Weitere Studien sind notwendig, um einen Überlebensvorteil durch die sequentielle Therapie von BAT und Enzalutamid bei Männern mit CRPCa zu bestätigen.

## Kommentar

Wir haben diese Studie von Denmeade et al. (1) für die heutige Publikation des Monats ausgewählt, da hier eine auf den ersten Blick extrem ungewöhnliche Therapiestrategie bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPCa) angewandt wurde: Die exogene Gabe von Testosteron. Es stellt sich die Frage: wie kommt man auf solch einen Therapieansatz? Schon seit längerem ist bekannt, dass das Seinerzeit von Huggins und Hodges definierte Zusammenspiel zwischen Testosteron und PCa (Androgen Entzug hemmt das PCa Wachstum; Androgen Gabe stimuliert das PCa Wachstum) nicht ganz so einfach ist, wie einst vermutet wurde. Vermutlich haben aber nahezu alle Urolog:innen noch bis in die frühen 2000 Jahre gelernt, dass die Gabe von exogenem Testosteron bei Männern mit PCa (selbst nach kurativer Therapie) absolut kontraindiziert ist, da hierdurch das PCa stimuliert würde. Ein diesbezüglich gern verwendeter Satz lautete: „Das ist so, als würde man Benzin ins Feuer gießen.“ Dieses Dogma ist jedoch mehrfach widerlegt worden. Beispielsweise konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass nach kurativer Therapie (und einem ausreichend langen rezidivfreien Überleben) die Behandlung des symptomatischen Hypogonadismus mit exogenem Testosteron nicht mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert zu sein scheint (2). Dennoch ist es natürlich ein Unterschied, ob im Vorfeld das PCa kurativ behandelt wurde und somit kein (malignes) Prostatagewebe mehr vorhanden ist, welches durch exogenes Testosteron stimuliert werden könnte, oder ob ein metastasiertes progredientes kastrationsresistentes Stadium der Erkrankung vorliegt.

Die heute vorgestellte und diskutierte Studie von Denmeade et al. ist insofern besonders, da zum einen ein auf den ersten Blick widersinniges Konzept gewählt wurde und sie darüber hinaus vom üblichen Design einer onkologischen Studie abweicht. In den meisten onkologischen Studien wird der existierende Therapiestandard (sofern definiert) gegen ein neues Medikament getestet, welches zwar in der Regel einen anderen Wirkmechanismus aufweist aber nicht genau das Gegenteil von dem darstellt, was dem Therapiestandard entspricht. Genau dies aber wurde in der Studie von Denmeade et al. getan. Patienten mit einem (asymptomatischen) CRPCa und Progress nach Gabe von Abiraterone erhielten entweder Enzalutamid oder die BAT in Form von 400 mg Testosteron Cypionat i.m. alle vier Wochen. Es wurde also entweder ein Medikament verabreicht, welches den Testosteron Rezeptor blockiert oder es wurde exogenes Testosteron zugeführt. Die Androgen Deprivation in Form von LHRH-Agonist/Antagonist wurde in beiden Armen beibehalten. Bei Progress der Erkrankung war ein Crossover in den jeweilig anderen Therapiearm gestattet, insofern die Einschlusskriterien weiterhin erfüllt waren (u.a. kein symptomatischer Progress). Interessanterweise zeigte sich bezüglich des primären Studienendpunkts (das progressionsfreie Überleben, PFS) kein Unterschied bezüglich der beiden Therapiearme. Auch das Gesamtüberleben zeigte für die Gesamtkohorte zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied, war aber mit 32,9 Monaten vs. 29 Monaten im BAT Arm tendenziell länger. Die Rate an Nebenwirkungen war insgesamt in beiden Armen vergleichbar hoch, während die vom Patienten berichtet Lebensqualität (QoL) während der ersten sechs Monate nach Therapiebeginn einen Vorteil für die BAT zeigte.

Das Prinzip der BAT beruht auf der Beobachtung, dass durch den durch Gabe von LHRH-Agonisten/Antagonisten hervorgerufenen, extrem niedrigen Testosteron Serumlevel eine Gegenregulation der PCa-Zellen in Form einer Überexpression von Androgen Rezeptoren stattfindet (3). In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die adaptive Hochregulierung des Androgenrezeptors eine Vulnerabilität der PCa-Zellen gegenüber supraphysiologischen Serum Testosteron Werten hervorgerufen wird und es zu einer Zerstörung von PCa-Zellen kommen kann (4). Dieses Wechselspiel zwischen extrem hohen und extrem niedrigen Serum Testosteron Werten soll also einerseits PCa-Zellen zerstören und weiterhin eine Resensibilisierung von PCa-Zellen gegenüber Androgen-ablativen Therapiestrategien bewirken. Ein wenig erinnert dieses Konzept aus onkologischer Perspektive an das Antiandrogen-Entzugssyndrom oder an die intermittierende Androgen Deprivation.

Welchen Stellenwert hat die BAT gegenwärtig im klinischen Alltag? Bisher ist die BAT klinischen Studien vorbehalten und wird weder in der 2021 publizierten Leitlinie der EAU, noch in der 2021 Version der S3 Leitlinie thematisiert. Insofern bleibt es abzuwarten, ob die BAT tatsächlich eines Tages Einzug in den klinischen Alltag finden wird. In diesem Zusammenhang sind einige Subanalysen der hier diskutierten Studie von Interesse: Beispielsweise zeigte sich der größte Nutzen der BAT bei Patienten mit einem nur kurzen Ansprechen (< 6 Monate) auf die vorherige Gabe von Abirateron. Weiterhin zeigte sich ein Unterschied im Gesamtüberleben von knapp sieben Monaten in der Untergruppe von Patienten, die nach Progression unter BAT im Anschluss Enzalutamid erhielten, im Vergleich mit dem gegenläufigen Crossover. Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Weiterhin sollten diese Subanalysen auf Grund der zum Teil extrem kleinen Patientenzahlen mit größter Vorsicht behandelt werden und sollten aus unserer Sicht als lediglich hypothesengenerierend bezeichnet werden.

So interessant die vorgestellten Ergebnisse auch zu sein scheinen, ist es jedoch extrem wichtig zu erwähnen, dass aus heutiger Sicht das Gesamtdesign der Studie als überholt bezeichnet werden muss. Gemäß der aktuellen EAU- sowie S3 Leitlinien sollte bei Männern mit metastasiertem CRPCa nach Therapieversagen einer gegen den Androgen Rezeptor oder der Androgen Synthese gerichteten Therapie nicht erneut eine gegen den Androgen Rezeptor / Androgen Synthese gerichtete Therapie gewählt werden sollte, sondern eine Chemotherapie oder – im Falle einer BRCA1- oder 2 Mutation – die Gabe eines PARP Inhibitors (Wechsel des Wirkprinzips). Darüber hinaus ist es den letzten Jahren zu einer Veränderung der Therapiesequenz gekommen. Medikamente wie Abiraterone, Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid und Docetaxel werden heute zunehmend schon in der hormonnavien Phase beim metastasierten PCa eingesetzt und nicht erst im Stadium der Kastrationsresistenz, wie es in der heute vorgestellten Studie der Fall war.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die BAT das Potential haben könnte eine effektive Therapieoption für selektierte Patienten mit einem CRPCa zu werden. Ob dies allerdings passieren wird und welche Patienten am ehesten von der BAT profitieren könnten, ist Gegenstand weiterer Studien. Diesbezüglich sind verschiedene Studien in der Planung oder werden bereits gegenwärtig durchgeführt, (z.B. BAT +/- Carboplatin, BAT + Radium-223). Das Kapitel Androgen Deprivation und PCa scheint noch nicht auserzählt zu sein.

## Literaturverzeichnis

1. Denmeade SR, Wang H, Agarwal N, Smith DC, Schweizer MT, Stein MN, et al. TRANSFORMER: A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy Versus Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(12):1371-+.
2. Khera M, Morgentaler A. A New Era of Testosterone and Prostate Cancer: From Physiology to Clinical Implications. *European Urology*. 2014;66(2):E33-E.
3. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TLJ, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2001;61(9):3550-5.
4. Denmeade SR, Isaacs JT. Bipolar Androgen Therapy: The Rationale for Rapid Cycling of Supraphysiologic Androgen/Ablation in Men With Castration Resistant Prostate Cancer. *Prostate*. 2010;70(14):1600-7.

- [POM Podcast](#)
- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu PD Dr. Hendrik Isbarn](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)