

Literatur des Monats Dezember 2012

Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy

Charles J. Ryan et al., The New England Journal of Medicine 12/2012

Hintergrund: Abirateron (-acetate), ein Hemmer der Androgenbiosynthese, verbessert das Gesamtüberleben bei metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten nach Chemotherapie. Diese Substanz wurde nun bei Patienten angewendet, die bisher noch keine Chemotherapie erhalten hatten.

Methoden: In dieser Doppelblind-Studie wurden 1.088 Patienten ausgewählt, Abirateronacetate (1000 mg) plus Prednison (5 mg zweimal täglich) oder Placebo plus Prednison zu erhalten. Die primären Endpunkte waren ein radiologisches progressionsfreies Überleben und das Gesamtüberleben.

Ergebnisse: Die Studie wurde nach einer planmäßigen Interims-Analyse zum Zeitpunkt zu dem 43 Prozent der erwarteten Todesfälle eingetreten waren entblindet. Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben lag bei 16,5 Monaten für Abiraterone plus Prednison und 8,3 Monaten für Prednison allein (Hazard Ratio für Abiraterone-Prednison vs. Prednison allein, 0.53; 95 Prozent Konfidenzintervall (CI), 0.45-0.62; $P < 0.001$). Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 22,2 Monaten ergab sich ein Trend zugunsten eines Überlebensvorteils für Abiraterone und Prednison (median nicht erreicht, vs. 27,2 Monate für Prednison allein; Hazard Ratio, 0.75; 95 Prozent CI, 0.61-0.93; $P = 0.01$). Abiraterone plus Prednison war gegenüber Prednison allein hinsichtlich des Zeitpunkts der Aufnahme einer zytotoxischen Chemotherapie, einer Opiatgabe aufgrund karzinombedingter Schmerzen, der PSA-Progression und der Einschränkung des Gesamtbefindens überlegen. Mineralkortikoid bedingte Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) und Leberfunktionsstörungen waren häufiger im Abiraterone-Arm.

Zusammenfassung: Abiraterone verbessert das radiologische progressionsfreie Überleben, zeigt einen Trend zur Verbesserung des Gesamtüberlebens und verzögert signifikant den Beginn der Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom.

Kommentar: Bisher galt eine Docetaxel-basierte Chemotherapie als Therapie der Wahl bei einem kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom. Mit Abiraterone scheint eine Substanz verfügbar, mit der die metastatische Progression verzögert und wohl auch das Überleben verbesserte werden kann. Somit kann sich der Zeitpunkt des Beginns einer Chemotherapie nach hinten verschieben.

Abiraterone ist ein Inhibitor der Cytochrom P450-c17, das mitverantwortlich für die Androgen-Synthese sowohl testikulär als auch extragonadal ist. Zunächst erfolgte der Einsatz beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) nur nach der Chemotherapie. Es zeigten sich jedoch Hinweise in Phase I- und II-Studien (Attad G. et al., 2009; Ryan CJ et al., 2010, 2011), dass diese Substanz durchaus auch vor einer Chemotherapie von Nutzen für den Patienten sein könnte. Diese Annahme konnte nun äußerst eindrucksvoll in dieser prospektiv randomisierten Doppelblindstudie gegen eine alleinige Prednison-Medikation gezeigt werden. Die Interimsergebnisse zeigten einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien- und Gesamtüberleben zugunsten der Verumgruppe, so dass der Entschluss getroffen wurde, die Gabe der Abiraterone für alle Teilnehmer zu ermöglichen (cross over in den Abiraterone-Arm).

Wesentliche Vorteile für Abiraterone und Prednison vs Placebo und Prednison in dieser Studie sind nochmals aufgeführt:

- Reduktion des radiologischen progressionsfreien Überlebens um 57 Prozent (mediane radiologische Progressionsfreiheit 16,5 Monate vs. 8,3 Monate)
- Reduktion des Versterberisikos um 25 Prozent (mediane Gesamtüberleben in beiden Gruppen nicht erreicht)
- Mediane Zeit bis zur Initiierung einer Chemotherapie: 25,2 Monate vs. 16,8 Monate
- Medianer Zeitpunkt bis zur PSA-Progression: 11,1 vs. 5,6 Monate
- Mediane Zeit bis zur schmerzbedingte Opiatgabe: 26,7 vs. 18,4 Monate

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigten sich erwartungsgemäß Effekte, die auf den Mineralokortikoid-Excess zurückzuführen sind, neben einer erhöhten Prävalenz von Transaminasenanstieg (8 vs. 3 Prozent im Placebo-Arm). Es zeigt sich jedoch kein erhöhtes Nebenwirkungsprofil in der aktuellen Studie im Vergleich zur Zulassungsstudie (COU-AA-301) für die Indikation nach der Chemotherapie, in der Abiraterone deutlich kürzer gegeben wurden.

Als bemerkenswert ist zu erwähnen, dass auch bei der Betrachtung der Kontrollgruppe, die mit 2mal 5 mg Prednison behandelt wurde, ein deutlicher Effekt auf die metastatische Progression zu dokumentieren war. Immerhin zeigt sich eine mittlere Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen von 8,3 Monaten durch die alleinige Steroidgabe, dass die antitumorale Wirkung des Prednisons eindrucksvoll dokumentiert.

Zusammenfassend steht mit Abiraterone ein neues Therapieprinzip in der Behandlung des mCRPC zur Verfügung, dass zudem ein neues Verständnis der hormonabhängigen Tumorsektion vermittelt. Wie sich Abiraterone in Zukunft in den Kontext verfügbarer Substanzen zur Behandlung des mCRPC einfügen wird, bleibt abzuwarten. Klar ist, dass aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils seitens der Patienten Abiraterone der Vorzug gegenüber einer Docetaxel-basierten Chemotherapie gegeben wird. Die Rationale könnte sein, dass Patienten in einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium gemäß Studiendesign der COU-AA 302 Studie frühzeitig zu behandeln sind, während die Empfehlung zur Docetaxelexposition auch laut aktueller S3-Leitlinie eher dem symptomatisch metastasierten Tumor

vorbehalten scheint. Der Einsatz von Abiraterone könnte somit die Lücke zwischen ausgereizter antiandrogener Therapie und Chemotherapie schließen und schon vor dem Auftreten von metastasenbedingter Einschränkung der Lebensqualität zum Einsatz kommen. Folglich wäre der Einsatz wie in der Studie beschrieben alleine durch den bildgebenden Metastasennachweis bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom möglich. Ob individuelle biologische Charakteristika existieren, die eher für ein Ansprechen auf eine zytotoxische oder aber hormonmanipulative Therapie sprechen, werden weitere Studien zeigen müssen (molekulare Marker, Metastasierungsmuster).

Jüngst fiel der Entscheid der EMA (European Medicines Agency) am 15.11.2012 günstig für den Einsatz bei asymptomatischen oder mild-symptomatischen Patient aus. Das Medikament ist kürzlich durch das Bundesgesundheitsamt (BGA) bewertet worden, wo ebenfalls der Einsatz befürwortet wird („beträchtlicher Nutzen“). Die Preisverhandlung über das neue Medikament, das derzeit monatliche Therapiekosten von über 4.000 Euro verursacht, ist noch nicht abgeschlossen.