

## Literatur des Monats Juli 2013

Alpha Emittent Radium-223 und Überleben beim metastasierten Prostatakarzinom

Autor: Parker et al., The New English Journal of Medicine 369:3 July 18, 2013

**Einleitung:** Radium-223-Dichlorid (Radium-223), ein Alpha-Emittent, lagert sich mit seinen Alpha-Partikeln gezielt in Knochenmetastasen an. Es wurde die Effizienz und Sicherheit von Radium-223 oder Plazebo in Kombination mit „best standard of care“ bei Männern mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und Knochenmetastasen untersucht.

**Methoden:** In dieser prospektiv randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-3-Studie, wurden 921 Patienten eingeschlossen, die entweder Docetaxel bekommen hatten, die nicht für eine Docetaxel-Chemotherapie geeignet waren oder die diese abgelehnt hatten. Die Randomisierung erfolgte 2:1, zugunsten des Prüfmedikamentes (6 Injektionen Radium-223 bei einer Dosis von 50 kBq/kg Körpergewicht i.v.) oder einer Plazeboinjektion alle vier Wochen. Zusätzlich erhielten alle Patienten den sogenannten „best standard of care“. Der primäre Endpunkt war Gesamtüberleben des Patienten. Die wesentlichen sekundären Endpunkte der Studie beinhalteten die Zeit zur ersten symptomatischen Knochenkomplikation (SRE) und variable biochemische Endpunkte. Eine vorab festgelegte Interimsanalyse nach 314 Todesfällen untersuchte den Effekt von Radium-223 gegen Plazebo auf das Überleben. Ein weiteres Update wurde nach 528 Todesfällen durchgeführt und anschließend ein Cross-over von Plazebo zu Radium-223 zugelassen.

**Ergebnisse:** Die Interims-Analyse, welche 809 Patienten involvierte, zeigte ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben von Patienten, die mit Radium-223 behandelt wurden (median 14,0 Monate versus 11,2 Monate, Hazard Ratio 0,70; 95% confidence interval 0,55 bis 0,88; two-sided P = 0,002). Die aktualisierte Analyse mit 921 Patienten bestätigte den Überlebensvorteil zugunsten von Radium-223 (median 14,9 Monate versus 11,3 Monate, Hazard Ratio 0,70; 95% confidence interval 0,53 bis 0,83, P < 0,001). Die Untersuchung aller wesentlichen sekundären Endpunkte zeigte ebenfalls einen Vorteil für Radium-223 im Vergleich zu Plazebo. Radium-223 war assoziiert mit einer niedrigen Rate an Myelosuppression sowie weniger „adverse events“.

**Schlussfolgerung:** In dieser Studie konnte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten, die mit Radium-223 behandelt wurden, gezeigt werden.

**Kommentar:** Die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich in den letzten vier Jahren durch die Verfügbarkeit neuer Substanzen erheblich

diversifiziert. Zusätzlich zur klassischen Hormontherapie stehen derzeit bei Krankheitsprogress unter Kastrationsbedingungen neue antihormonelle Wirkstoffe, wie Abirateron (prä- und post- Docetaxel Chemotherapie) und Enzalutamid (post- Docetaxel Chemotherapie), zur Verfügung. Ebenfalls zugelassen ist der Einsatz einer Zweitlinien-Chemotherapie mit Cabazitaxel i.v.

**Radionuklide als Palliativoption:** Da das metastasierte Prostatakarzinom mit einer hohen Inzidenz an osteoplastischen Knochenmetastasen (ca. 75%) assoziiert ist, ist das weitere Fortschreiten durch die Morbidität und Komplikation der Skelettmastasen geprägt. Radionuklide sind traditionell zur Behandlung multilokulärer, symptomatischer Knochenmetastasen indiziert; meist dann, wenn die verfügbare Systemtherapie nicht mehr wirkt, oder aufgrund von zu erwartender Toxizität (Chemotherapie) nicht mehr eingesetzt werden kann. Bisher angewendet wurden neben „best supportive care“ sogenannte  $\beta$ -Strahler (Strontium 89, Samarium 153). Nach Datenlage ist durch Radionuklidtherapie eine signifikante Schmerzreduktion in 50-73% der Patienten zu erwarten, was sich auch in einem reduzierten Opiatbedarf und einer verbesserten Lebensqualität widerspiegelt. Aufgrund der zu erwartenden Myelotoxizität der Substanzen spielt diese Nebenwirkung besonders bei Prostatakrebspatienten eine Rolle, die oft im metastasierten Stadium bedingt durch Alter, Vortherapie und Tumorinfiltration, über eine eingeschränkte Knochenmarksreserve verfügen. Hinweise, die auf einen potentiellen Überlebensvorteil durch den Einsatz von  $\beta$ -Strahlern deuten, sind Studien mit kleinen Fallzahlen oder nicht randomisiertem Design zu entnehmen. Daten einer, aktuell auf dem ASCO 2013, in Chicago publizierten Studie (TRAPEZE-Trial), bei der Strontium 89 in Kombination mit Docetaxel und Zoledronsäure versus alleinige Docetaxel-Therapie gegeben wurde, zeigen, dass hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Vorteil der Kombination besteht (James N et al., J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA5000)).

**Alfaradin (Radium-223) beim ossär metastasierten Prostatakarzinom:** Bei der aktuellen internationalen Multicenterstudie von Parker et al. konnte erstmalig in einem sauber randomisierten, Placebo-kontrollierten Design gezeigt werden, dass der Einsatz eines Radionuklids, hier der  $\alpha$ -Strahler Radium 223, bei kastrationsresistenten, symptomatisch metastasierten Prostatakrebspatienten mit einem signifikantem Überlebensvorteil behaftet war (Median 14,9 versus 11,3 Monate, HR 0,70;  $P < 0,001$ ). Des Weiteren unterstreicht auch das Erreichen aller sekundären Endpunkte, wie die Zeit bis zum Auftreten einer Knochenkomplikation (SRE) (15,6 versus 9,8 Monate,  $p < 0,0001$ ), Zeit bis zum PSA-Anstieg (3,6 versus 3,4 Monate,  $p < 0,0001$ ) und Anteil an Patienten mit Normalisierung der alkalischen Phosphatase (34 versus 1%,  $p < 0,0001$ ), die biologische Wirksamkeit von Radium 223. In weiteren Subgruppen-Analysen konnte gezeigt werden, dass ein Überlebensvorteil unabhängig davon resultiert, ob eine vorherige Therapie mit Bisphosphonaten (ca. 60% hatte keine Bisphosphonate) oder Docetaxel (43% hatten kein Docetaxel) erfolgte. Ein signifikant verlängertes Überleben gegenüber Placebo konnte auch bei Chemo- oder Bisphosphonat-naiven Patienten gesehen werden.

**Nebenwirkungen der Alpharadintherapie:** Mit welchen Nebenwirkungen ist bei der Radium-223-Therapie zu rechnen? Die Therapie erfolgt gewichtsadaptiert mit einer Dosis von 50 kBq/kg Körpergewicht i.v. Die Infusionen werden vierwöchentlich in nuklearmedizinischer Hand verabreicht, in insgesamt sechs Einzeldosen. Aufgrund seiner Calcium-ähnlichen Eigenschaften lagert es sich bevorzugt dort ein, wo neue Knochenmasse entsteht; so auch im Bereich von Knochenmetastasen. Aufgrund des relativ großen Molekulargewichts der  $\alpha$ -Partikel resultiert eine hochenergetische Energiefreisetzung im Tumor der Knochenmetastase. Dies führt zu Doppelstrangbrüchen der DNA und zum Zelltod. Die weitere Eindringtiefe ist wiederum sehr gering (<100 Mikrometer), entsprechend günstig zeigten sich die Nebenwirkungen bezüglich der Myelotoxizität: Die Rate der hämatologischen Grad 3/4 Toxizität war im Vergleich zur Placebogruppe nur unwesentlich höher (Anämie 13% beider Gruppen, Neutropenie 2 versus 1%, Thrombocytopenie 6 versus 2%, febrile Neutropenie <1% beider Gruppen). Gastrointestinale Symptome traten zu einem geringen Grad gehäuft bei den Radium-Patienten auf, ohne Unterschied bezüglich der Grade 3/4 Toxizität im Vergleich zu Placebo.

**Ausblick:** Derzeit liegt in den USA „für die Behandlung von Männern mit metastatischen kastrationsresistenten Prostatakrebs, der auf die Knochen, aber nicht auf andere Organe gestreut hat“ eine Zulassung für die Alpharadin-Therapie vor. Eine abschließende Stellungnahme der Europäischen Zulassungsbehörde EMA wird für Oktober dieses Jahres erwartet. Da das Vorhandensein von viszerale Metastasen als Ausschlusskriterium für die Zulassungsstudie galt, bleibt unklar, ob neben dem palliativen Effekt an der Knochenmetastase bei Patienten mit Organmetastasen ebenfalls ein Überlebensvorteil resultiert. Unklar bleibt ebenfalls, wie sich die Radium-223-Therapie in den Kontext der derzeitigen Therapieoptionen eingliedern wird. Ob eher eine Sequenztherapie oder die Kombination mit anderen Krebsmedikamenten das optimale Behandlungsergebnis hervorbringen wird, ist anhand von Folgestudien herauszuarbeiten. Mit einem laufenden Phase 1-2 Studienprotokoll (Docetaxel in Kombination mit Radium 223) wurde hier bereits ein Anfang gemacht (Morris et al., J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5021).