

Literatur des Monats September 2017

Die LATITUDE-Studie: Abiraterone plus Prednison beim metastasierten, hormonaiven PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Thomas Steuber

[Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer](#)

Autoren: Karim Fizazi, M.D., Ph.D., NamPhuong Tran, M.D., Luis Fein, M.D., Nobuaki Matsubara, M.D., Alfredo Rodriguez-Antolin, M.D., Ph.D., Boris Y. Alekseev, M.D., Mustafa Özgüroğlu, M.D., Dingwei Ye, M.D., Susan Feyerabend, M.D., Andrew Protheroe, M.D., Ph.D., Peter De Porre, M.D., Thian Kheoh, Ph.D., Youn C. Park, Ph.D., Mary B. Todd, D.O., and Kim N. Chi, M.D., for the LATITUDE Investigators

New England Journal of Medicine, 2017 Jul 27; 377 (4):352-360

Hintergrund

Abirateronacetat, ein Medikament, welches die endogene Androgensynthese inhibiert, in Kombination mit Prednison, hat seine Indikation für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom. In dieser Arbeit wurde der klinische Nutzen von Abirateronacetat plus Prednison mit Androgendeprivation bei Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem und kastrationsnaivem Prostatakarzinom untersucht.

Methoden

In dieser doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie wurden 1199 Männer randomisiert in eine Gruppe, die entweder eine Androgendeprivationstherapie (GnRH-Analagon) plus Abirateronacetat (1000 mg/täglich) plus Prednison (5 mg/täglich) (Abirateronegruppe) oder die Androgendeprivation allein (GnRH-Analagon) plus Placebo (Placebogruppe) erhielten.

Die zwei primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das radiographisch progressionsfreies Überleben.

Ergebnisse

Nach einem medianen follow-up von 30,4 Monaten, bei geplanter Interimsanalyse (nachdem 406 Patienten gestorben waren), war das mediane Gesamtüberleben signifikant länger in der

Abirateronegruppe im Vergleich zur Placebogruppe (median nicht erreicht vs. 34,7 Monate) (hazard ratio für Gesamtüberleben 0,62; 95 % CI 0,51 - 0,76; $P < 0,001$). Das mediane radiologisch progressionsfreie Überleben war 33 Monate in der Abirateronegruppe und 14,8 Monate in der Placebogruppe (hazard ratio für Krankheitsprogression oder Tod 0,47; 95 % CI 0,39 - 0,55; $P < 0,001$). Ein signifikant besseres Outcome zeigte sich ebenfalls in allen sekundären Endpunkten zu Gunsten der Abirateronegruppe, einschließlich der Zeit bis zur Schmerzprogression, der Zeit bis zur nächsten Prostatakrebstherapie, der Zeit bis zur Initiierung einer Chemotherapie und prostataspezifisches Antigen-Progression ($P < 0,001$ für alle Vergleiche). Ebenso zeigt sich eine Verlängerung in der Zeit bis zur symptomatischen skelettalen Komplikation ($P = 0,009$).

Diese Ergebnisse führten zu der eindeutigen Interpretation von dem unabhängigen Data- und Sicherheitsmonitoring-Komitee, so dass die Studie entblindet und ein Crossover für alle Patienten im Kontrollarm erlaubt wurde. Die Rate aller Grad 3 Hypertensionen und Hypokaliämien war höher in der Abirateronegruppe.

Schlussfolgerung

Die Gabe von 1000 mg Abirateronacetat und Prednison (5 mg) zur GnRH-Analogagabe verlängert signifikant das Gesamtüberleben und das radiologische progressionsfreie Überleben bei Männern mit neu diagnostiziertem, metastasiertem, kastrationssensitivem Prostatakarzinom (sponsored by Janssen Research and Development; LATITUDE Clinical Trials.gov number, NCT01715285).

Kommentar

Der aktuell vorgestellte Artikel stellt die Daten der prospektiv randomisierten LATITUDE-Studie dar. Analog zum Konzept der kombinierten Hormon-/Chemotherapie beim hormonnaiven, primär metastasierten Prostatakarzinom (etabliert seit 2014 nach Publikation der CHAARTED- sowie der STAMPEDE-Studie) wird nun deutlich, dass auch die Kombination einer Hormonentzugstherapie mit einem GnRH-Analogen plus Abiraterone, welches zunächst seine Zulassung beim kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom vor oder nach Chemotherapie hat, zu einem signifikant verlängertem Überleben führt.

Betrachtet man die Einschlusskriterien der LATITUDE-Studie, so wird deutlich, dass hier nur eine Hochrisikogruppe primär metastasierter Patienten eingeschlossen wurde, nämlich solche, die zum Zeitpunkt des neu diagnostizierten Prostatakarzinoms ein Gleason ≥ 8 hatten, ≥ 3 Metastasen oder Organmetastasen. Zwei der drei genannten Kriterien mussten erfüllt sein, um in die Studie aufgenommen zu werden. Analog zu den Daten zum frühen Einsatz der Chemotherapie (CHAARTED-Studie), wo vor allem Patienten mit ≥ 4 Knochen- oder Organmetastasen einen Benefit zeigten, sind es nun auch in der LATITUDE-Studie die Hochrisikopatienten, die von der Kombinationstherapie profitieren. Neben den sehr robusten Überlebensdaten (Dreijahresüberleben zugunsten von Abiraterone, Prednison und Hormonentzug von 66% vs. Hormonentzug und Placebo 49%) zeigt sich auch ein signifikanter Vorteil in der radiologischen Progressionsfreiheit (median 33 Monate vs. 18 Monate), der Zeit bis zur skelettalen Komplikation ($P = 0,0086$) sowie der Zeit bis zur Schmerzprogression, PSA-Progression und eingeleiteten Folgetherapien ($P < 0,001$). Betrachtet man die Subgruppenanalysen, so zeigt sich ein Vorteil bei allen behandelten Patienten, unabhängig vom Lebensalter, Performance-Status, Gleason-Grad oder Metastasenmuster.

Da im Falle eines Krankheitsprogresses unter Abiraterone bzw. Placebo selbstverständlich Folgetherapien des dann kastrationsresistenten Tumors zulässig waren, stellt sich die Frage, ob die Anzahl der anschließend verabreichten sog. lebensverlängernden Therapieoptionen (Docetaxel, Enzalutamid, Abiraterone, Cabazitaxel, Radium) ausgewogen verteilt waren.

In der Tat zeigt sogar die Gruppe der mit Placebo behandelten Patienten mit 52% aller progredienten Patienten einen höheren Anteil lebensverlängernder Folgetherapien, im Vergleich zur Abirateronegruppe (40%).

Somit ist der lebensverlängernde Effekt klar der überlegenen Erstlinientherapie bei hormonnaivem, metastasiertem Tumor zuzuordnen.

Wie sieht es mit dem Nebenwirkungsspektrum der frühen Abirateronegabe aus?

Insgesamt häuften sich Grad 3 oder 4 adverse events in der Abirateronegruppe (63% vs. 48% in der Placebogruppe). Diese waren jedoch im Wesentlichen auf Grad 3/4 Hypokaliämie, Leberenzymanstieg sowie Hypertonus zurück zu führen, die im klinischen Alltag leicht beherrschbar sind. Kardiale Probleme waren mit 0,8% Grad 4 nur diskret erhöht im Vergleich zur Placebogruppe (0%).

Können diese Daten durch weitere Studien bestätigt werden?

Interessanterweise wurde zeitgleich zur LATITUDE-Studie auch der sogenannte „Arm G“ der STAMPEDE-Studie veröffentlicht (James ND et al. N Engl J Med. 2017 Jul 27; 377(4):338-351. In diesem „multistage multiarm Design“ wurden nicht nur metastasierte Patienten eingeschlossen, sondern zu 42% auch nicht metastasierte Patienten, somit Patienten mit positiven pelvinen Lymphknoten, einem lokal fortgeschrittenem Tumor (T3/T4) oder einem PSA-Wert von >40 µg/l aber ohne Fernmetastasen.

Auch hier konnte ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Kombination aus Abiraterone und standard of care (Hormonentzug) erzielt werden im Vergleich zu standard of care mit einer ebenfalls beeindruckenden Risikoreduktion von 37% (hazard ratio 0,63%; 95% confidence intervall 0,52 % bis 0,76%).

Auch hier zeigen Subgruppenanalysen einen positiven Effekt zugunsten der Abirateronegruppe in allen Untergruppierungen. Da jedoch die Subgruppe der nicht metastasierten (M0) Patienten keine klare statistische Signifikanz erreichte, bleibt der Effekt der kombinierten Hormon-/Abirateronegabe bei nicht metastasierten Hochrisikopatienten unklar.

Zusammenfassend weisen sowohl die STAMPEDE- als auch die LATITUDE-Studie in die gleiche Richtung, dass primär metastasierte Patienten mit einem hormonnaiven neu entdeckten Prostatakarzinom, von einer Kombination aus Abiraterone und Prednison profitieren.

Mit dieser Therapieoption hat sich bereits die S3-Leitlinie Prostatakarzinom in der aktuellen Konsultationsfassung befasst. Unter Punkt 6.17 besteht die Empfehlung mit einem level of evidence „1+“, „Die Möglichkeit der kombinierten Hormontherapie mit Docetaxel oder mit Abiraterone (plus Prednison/Prednisolon), haben die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert.“ <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>

Unter 6.19 Empfehlungsgrad B: „Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0 bis 1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendepriprivationstherapie eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abiraterone (plus Prednison/Prednisolon) empfohlen werden.“

Wie sollen wir uns nun in der täglichen Patientenberatung verhalten, für welche Therapieoption beim hormonnaiven, primär metastasierten Tumor entscheiden?

Betrachtet man die in den Zulassungsstudien erzielten Überlebensvorteile, so scheinen beide Kombinationstherapien (Abiraterone plus ADT oder Docetaxel plus ADT) vergleichbar zu sein. Es ist zunächst abzuwarten, ob und für welche Patientengruppe die Indikationserweiterung für Abiraterone vom GBA ausgesprochen wird (Hochrisiko M1 vs. alle M1). Neben der Erstattungssituation muss auch die Patientenpräferenz und das Toxizitätsprofil beider Therapien gegeneinander abgewogen werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich bei Docetaxel um eine toxische, jedoch vorübergehende Therapie mit kürzerer Behandlungsdauer handelt (6 Zyklen 75 mg/m² Körperoberfläche) handelt, während Abiraterone plus Predison als Dauertherapie bis zum Progress gegeben wird. Im Median sind dabei Behandlungsintervalle von 33 Monaten zu erwarten.

Bis zum Vorliegen der konkreten Indikationserweiterung, muss die Kostenübernahme individuell bei den Krankenkassen beantragt werden. Unterstützend kann dabei die aktuelle S3-Leitlinie zitiert werden und/oder der gemeinsame Kommentar der AKO und AUO zugrunde gelegt werden Ohlmann Ch; Urologe A. 2017 Jul 21. doi: 10.1007/s00120-017-0464-7.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Thomas Steuber](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)