

Moderne Systemtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Thomas Steuber¹, Petra Stroeilin¹, Gunhild v. Amsberg², ¹Martini-Klinik am UKE GmbH, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, ²Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation mit Sektion Pneumologie, Onkologisches Zentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Die Androgendeprivation durch medikamentöse oder chirurgische Kastration ist und bleibt die Therapie der Wahl beim metastasierten Prostatakarzinom (mPCa). Im Fall einer Kastrationsresistenz haben sich die Behandlungsmöglichkeiten in den vergangenen Jahren – über die klassische Chemotherapie mit Docetaxel – deutlich erweitert. Der Beitrag stellt die derzeitigen klassischen und innovativen Therapieoptionen vor und wagt einen Ausblick in die Zukunft.

Die Androgendeprivation durch medikamentöse oder chirurgische Kastration ist die Therapie der Wahl des metastasierten Prostatakarzinoms (mPCa). Dieser Hormonentzug führt jedoch im Verlauf zur Ausbildung einer Kastrationsresistenz und damit zum erneuten Voranschreiten der Erkrankung. Während sich die Behandlungsmöglichkeiten des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bis vor 3 Jahren im Wesentlichen auf die Chemotherapie mit Docetaxel beschränkten, stehen nun vielversprechende weitere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Die Erkenntnis, dass der Androgenrezeptor-Signalweg treibende Kraft des weiteren Tumorwachstums bleibt, nutzen innovative Medikamente wie Abirateron und Enzalutamid. Mit Cabazitaxel steht zudem erstmalig eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Überlebensvorteil zur Verfügung. Der Alphastrahler Radium-223 ist ein neuartiger Therapieansatz für Patienten mit mCRPC mit einer ossären Metastasierung.

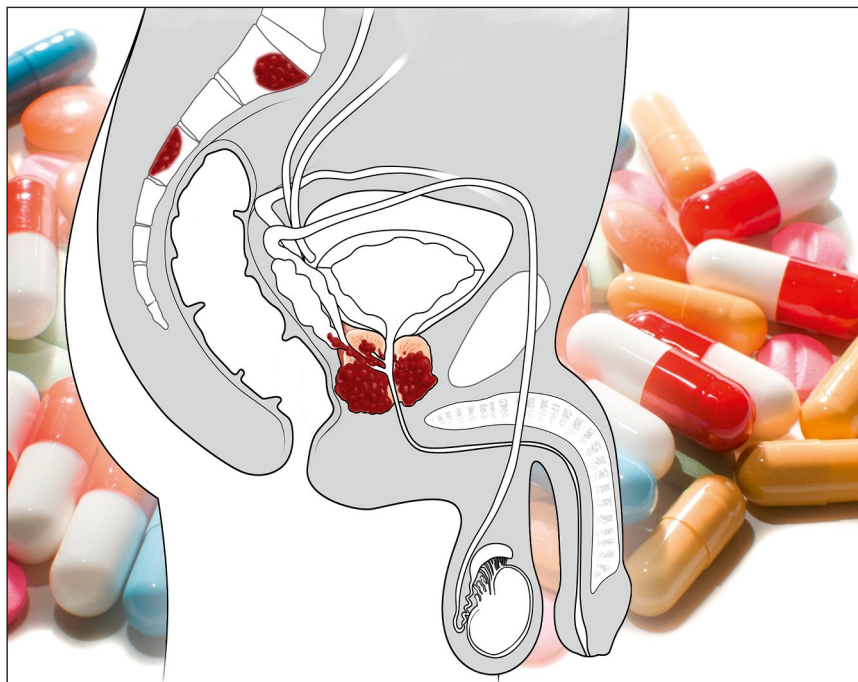
In welcher Sequenz oder Kombination die neuen Behandlungen am besten eingesetzt werden sollten, bleibt derzeit unklar. Die Beantwortung

dieser Frage sowie die Integration von weiteren neuen Substanzen sind die Herausforderung für die klinische Forschung in den nächsten Jahren.

Epidemiologische Daten

Durch den Einsatz des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Screeningparameter sowie durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten des lokalisierten Prostatakarzinoms (PCa) deutet sich eine bis zu 40 %ige Reduktion der PCa-Sterblichkeit in den USA an [1]. Auch in Deutschland sind die PCa-bedingten Todesraten rückläufig, obwohl Screeningprogramme nicht offiziell empfohlen werden. Dennoch sterben in Deutschland jährlich ca. 13.000 Männer an den Folgen eines mCRPC, was der dritthäufigsten krebisbedingten Sterberate beim Mann nach dem Bronchialkarzinom und dem kolorektalen Karzinom entspricht [2].

Die Androgenablation ist eine effiziente Therapie und stellt die Erstlinientherapie der Wahl des fortgeschrittenen PCa dar. Trotz zunächst guten Ansprechens ist die Erkrankung jedoch unter dieser Therapie nach einer Latenzzeit von durchschnittlich 18 – 24 Monaten progredient. Im weiteren Verlauf dieses Artikels werden die aktuell in Europa zugelassenen Substanzen zur Behandlung des mCRPC vorgestellt.



Quelle: kocakayaali – Fotolia.com; synto – Fotolia.com

Androgenablation (Androgen Deprivation Therapy, ADT)

Wurden bereits 1941 die Zusammenhänge zwischen Progression und Testosteron beschrieben, so ist der Testosteronentzug noch heute die wichtigste primäre Systemtherapie beim hormonnaiven, fortgeschrittenen PCa. Therapiestandard ist dabei die Monotherapie mit einem Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten. Ziel ist dabei die Unterdrückung der gonadalen Testosteronsynthese bis auf Kastrationsniveau (Serum-Testosteron unter 50 ng/dl). [3]. Die alleinige ADT mittels Antiandrogenen (z.B. Bicalutamid 150 mg täglich) stellt wegen der geringeren Nebenwirkungen vor allem für jüngere Männer eine Alternative dar [3]. Die komplette Androgenblockade (Kombination von GnRH-Analog und Antiandrogen) zeigt gemäß einer großen Metaanalyse nur minimale Vorteile und wird a priori nicht empfohlen [4]. Kommt es unter Monotherapie mit einem GnRH-Analogen zu Anzeichen einer Tumorprogression, so sollte die Therapie mit einem Antiandrogen (z.B. Bicalutamid 50 mg) ergänzt werden. Letzteres wird als sekundäre Hormonmanipulation bezeichnet. Weitere Formen der sekundären Hormonmanipulation wie der Einsatz des CYP 450-Hemmers Ketoconazol oder synthetischer Östrogene werden aufgrund fehlender Phase-III-Daten nicht empfohlen. [3]. Die Nebenwirkungen der ADT sind nicht zu unterschätzen. Im Vordergrund stehen dabei Hitzewallungen, Libidoverlust und erektile Dysfunktion sowie die Ausbildung von Muskelatrophie und Osteopenie. Die ADT kann aber auch durch vermehrtes Auftreten eines metabolischen Syndroms zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität führen [5].

Substanz	Dosis	Wirkmechanismus	Wichtige Nebenwirkungen	Besonderheiten
Cabazitaxel	25mg/m ² i.v. q3w	zytotoxisch	Myelosuppression Diarrhö	Prednison 10 mg/d
Abirateron	1000 mg/d p.o.	blockiert Enzym CYP17	Hypokaliämie, Ödeme, arterielle Hypertonie, Lebertoxizität	Prednison 10 mg/d Einnahme nüchtern
Enzalutamid	160 mg/d p.o.	blockiert: AR; Transport von AR in Nukleus und Bindung an DNA	Fatigue	kein Prednison
Radium 223	6 x 50 kBq/kg i.v. q4w	Alphastrahler	Diarrhö, Myelosuppression	muss von Nuklearmedizin verabreicht werden
Denosumab	120 mg s.c. q4w	RANK-Ligand- Hemmer	Kieferosteonekrose, Hypokalzämie	kein renales Monitoring erforderlich

Tab. 1. Neue Substanzen beim mCRPC mit positiven Phase-III-Resultaten

Mechanismen der Kastrationsresistenz

Die früher als „hormonrefraktär“ bezeichnete Situation wird heute als „kastrationsresistent“ definiert. Diese Änderung der Nomenklatur rührt daher, dass die Mechanismen des weiteren Tumorwachstums trotz Serumtestosteronspiegel auf Kastrationsniveau über den Androgenrezeptor (AR) vermittelt werden. Es wird postuliert, dass die Signalübertragung durch Mutation oder Amplifikation des AR erhalten bleibt [6]. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Empfindlichkeit des AR gegenüber seinen Liganden Dihydrotestosteron, steroidal Molekülen oder Antiandrogenen. Andere Mechanismen umfassen die Aktivierung des AR oder von im Signalweg nachgeschalteten Effektoren durch ligandenunabhängige Modifikationen. Immunhistochemischen Gewebestudien zufolge finden sich in Primärtumor und Metastasen des CRPC eine gesteigerte AR-Dichte, eine Überexpression von Schlüsselenzymen der Androgensynthese (CYP-17) sowie gesteigerte intrakrine Testosteronspiegel [7].

Definition der Kastrationsresistenz

Kommt es im Rahmen einer ADT unter Kastrationsbedingungen zu einem PSA-Anstieg (drei aufeinanderfolgende ansteigende Werte und Zunahme >25%) oder einer klinischen/metastatischen Tumorprogression, so spricht man von einer Kastrationsresistenz.

Es ist wichtig zu beachten, dass die ADT trotz Voranschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden muss, um das Wachstum von weiterhin hormonsensitiven Tumorklonen zu unterbinden.

Im Folgenden werden verschiedenen Therapiemöglichkeiten für das mCRPC besprochen werden. Eine Übersicht findet sich in Tab. 1 sowie Abb. 1 (S. 24).

Chemotherapie beim mCRPC

Chemotherapie mit Docetaxel: Docetaxel ist kombiniert mit Prednison (10 mg/d) in einer Dosierung von 75mg/m² alle 3 Wochen die Standardtherapie des mCRPC. So zeigte Docetaxel als erstes Präparat eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu

Mitoxantron [8]. Zudem wurde eine verbesserte Lebensqualität und Schmerzkontrolle beobachtet. Kellokumpu-Lehtinen et al. konnten vor kurzem zeigen, dass die Gabe von Docetaxel (50 mg/m²) in zweiwöchentlichen Abständen ein verbessertes Nebenwirkungsprofil aufweist, ohne jedoch hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen dem dreiwöchentlichen Regime unterlegen zu sein [9]. Sollten Patienten gut auf Docetaxel angesprochen haben, kann – nach einem progressionsfreien Intervall von mindestens 3 Monaten – eine Reexposition erneut erfolgreich sein [10].

Chemotherapie mit Cabazitaxel: Cabazitaxel ist zur Behandlung des mCRPC nach Docetaxel zugelassen. In dieser Situation führte es in Kombination mit Prednison (10 mg/d) bei 39 % der Patienten zu einem Rückgang des PSA (> 50%) sowie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Mo-

nate (Phase-III-Studie: Vergleich mit Mitoxantron) [11]. Febrile Neutropenien stellen eine ernsthafte Komplikation dar.

Der AR-Signalweg als Therapietarget

Therapie mit Abirateron: Abirateron führt über eine Blockade des CYP17-Enzyms zu einer Hemmung der Androgensynthese. Abirateron wird kontinuierlich täglich oral (1.000 mg/d) in Kombination mit Prednison (10 mg/d) eingenommen. Zwei positive Phase-III-Studien wurden bislang publiziert [12,13]. In beiden Studien wurde Abirateron/Prednison gegen Placebo/Prednison verglichen. Bei 30 % der Patienten, die zuvor eine Docetaxelhaltige Chemotherapie erhalten hatten, zeigte sich ein signifikant verlängertes Überleben um 4,6 Monate sowie ein PSA-Abfall um >50 % [12]. Bei Chemotherapie-naiven Patienten konnte eine signifikante Verbesserung des radiologischen

progressionsfreien Überlebens (PFS) nachgewiesen werden [13]. Die Studie wurde wegen der positiven Daten frühzeitig abgebrochen, noch bevor sich ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt hatte. Abirateron wird in Kombination mit Prednison gut toleriert: Zu beachten ist, dass es zu einem Anstieg der Leberenzyme, zu Flüssigkeitsretention mit Ödemen, Hypertonie und Hypokaliämie kommen kann.

Therapie mit Enzalutamid: Enzalutamid ist ein Androgenrezeptorblocker der 2. Generation. Im Unterschied zu den anderen derzeit verfügbaren Antiandrogenen blockiert Enzalutamid die Translokation des AR in den Zellkern, die DNA-Bindung und Rekrutierung von Koaktivatoren [14]. Enzalutamid wird kontinuierlich oral in einer Dosis von 160 mg/d eingenommen. Sowohl für mCRPC-Patienten, die progressiv unter Chemotherapie waren (AFFIRM-Studie) als auch für Chemotherapie-naive Männer (PREVAIL-Studie) konnte im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden (4,8 Monate vs. 2,4 Monate). Bei insgesamt guter Verträglichkeit wurden als häufigste Nebenwirkungen Fatigue, Diarrhö, Hitzewallungen sowie Muskel- und Kopfschmerzen beschrieben. Derzeit besteht die Zulassung für Chemotherapie vorbehandelte mCRPC-Patienten, die Zulassung für die Chemotherapie-naive Situation wird für Ende 2014 erwartet.

Radionuklidbehandlung mit Radium-223

Radium-223-Dichlorid ist ein α -Strahler, welcher gezielt – analog zum Kalzium – in sich neu bildende Knochensubstanz eingebaut wird. Somit gelangt die Substanz vermehrt in die osteoplastischen Knochenmetastasen und führt dort durch Freisetzung dicht ionisieren-

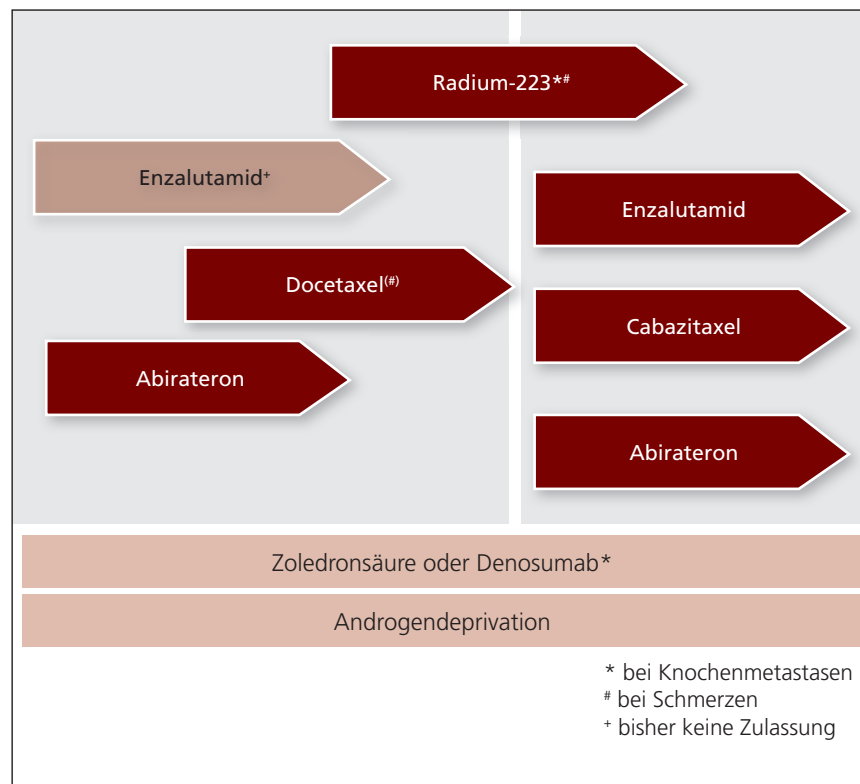


Abb. 1: Therapiealgorithmus des mCRPC

der Strahlung zu DNA-Doppelstrangbrüchen am Tumorgewebe. Aufgrund seiner geringen Eindringtiefe von $< 100 \mu\text{m}$ wird das benachbarte Knochenmark wenig belastet. In einer internationalen Multicenterstudie (ALSYMPCA) wurde Radium-223 (sechs Injektionen à $50 \text{ kBq/kg IV q4wk}$) plus „Best supportive Care“ (BSC) vs. BSC bei Patienten mit einem CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen untersucht. Die Behandlung mit Radium-223 führte zu einer signifikanten Überlebensverlängerung von 3,6 Monaten und einer deutlichen Verzögerung bis zum Auftreten von Skelettkomplikationen [15]. Es wurden nur wenige Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere kaum schwere Myelosuppression. Zum Einsatz von Radium-223-Dichlorid ist in der Regel eine Umgangs-Genehmigung für das Isotop Radium-223 durch den applizierenden Nuklearmediziner zu beantragen.

Supportive Therapie bei Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind bei über 90 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom nachweisbar. Sie können Schmerzen und skelettale Komplikationen (SRE: skeletal related events) verursachen. Hierzu werden pathologische Frakturen, Spinalkanalkompression, Knochenbestrahlung oder -operationen gezählt. Eine antiresorptive Behandlung mit Zoledronat oder Denosumab wird in der Kastrationsresistenz empfohlen. So senkte das Bisphosphonat Zoledronat die Zahl der SRE im Vergleich zu plazebobehandelten Patienten um 11 %. Seit 2011 steht zudem der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab zur Verfügung. Im Vergleich zu Zoledronat reduzierte Denosumab das relative Risiko einer SRE um weitere 18 % [17]. Zur Vermeidung schwerer Hypokalzämien ist bei De-

nosumab allerdings eine Kalzium- und Vitamin D3-Substitution obligat. Eine seltene, aber schwere Komplikation beider Substanzen sind Kieferosteonekrosen. Diese scheinen unter Denosumab etwas häufiger aufzutreten als unter Zoledronat (2,3 % vs. 1,3 %). Bei Patienten mit lokalisierten Knochen-schmerzen ist eine palliative Strahlentherapie zur Symptomkontrolle zu erwägen.

Therapiesequenzen des mCRPC

Die Diversifizierung der Systemtherapie des mCRPC wirft die Frage nach der optimalen Therapiesequenz auf. Gemäß Zulassungsstatus steht beim mCRPC als Erstlinientherapie derzeit Abirateron oder die Chemotherapie mit Docetaxel zur Verfügung (siehe Abb. 1). Für asymptomatisch oder mild symptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen ist Abirateron aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums eine geeignete Erstlinientherapie. Patienten mit stärkeren Schmerzen oder Organmetastasen sollten eher der Docetaxeltherapie zugeführt werden. Radium-223 kann bei Patienten mit ausschließlich ossärer Metastasierung und starken Knochenschmerzen eingesetzt werden, unabhängig davon, ob zuvor eine Chemotherapie verabreicht wurde. Derzeit zugelassen für mCRPC-Patienten nach einer Docetaxel-Therapie sind Abirateron (wenn nicht schon in der Erstlinie gegeben), Enzalutamid oder die Zweitlinien-Chemotherapie mit Cabazitaxel. Es stellt sich die Frage, wie die neuen Therapien mit dem größten Vorteil für den individuellen Patienten eingesetzt werden können. Da keine prospektiven Studien zur Sequenz oder Kombination der verschiedenen Therapien vorliegen, sollte die jeweilige Therapieform unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiken mit dem Patienten abgewogen werden.

Fazit: Die Androgendeprivation (Orchiektomie oder LHRH-Analoga) stellt weiterhin die Erstlinienbehandlung der Wahl beim metastasierten Prostatakarzinom dar. Auch nach Versagen der Androgendeprivation („Kastrationsresistenz“) besteht eine Abhängigkeit von Hormonen, weshalb die ADT aufrechterhalten bleiben sollte.

Bis vor kurzem stellte die Chemotherapie mit Docetaxel die einzige Behandlung mit Verbesserung des Gesamtüberlebens dar. Eine wachsende Anzahl von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen hat in den letzten 3 Jahren zur Verbesserung des Gesamtüberlebens geführt: CYP-17-Inhibition mit Abirateron, Androgenrezeptor-Blockade mit Enzalutamid, Radioisotop-Behandlung mit Radium-223 und Chemotherapie mit Cabazitaxel. Der ideale Zeitpunkt für den Therapiebeginn sowie die optimale Sequenz oder allfällige Kombination der neuen Substanzen ist noch Gegenstand von Studien. Die Behandlung des mCRPC sollte interdisziplinär erfolgen.

Interessenskonflikte:

Thomas Steuber: Advisor für Janssen-Cilag, Veridex Cell-Search, Amgen, Astellas
Gunhild v. Amsberg: Advisor für Janssen-Cilag, Veridex Cell-Search, Amgen, Astellas

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr.med. Thomas Steuber
Martini-Klinik am UKE GmbH
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
steuber@uke.de

Literatur: www.onkologie-heute.info

Prof. Dr.med.
Thomas Steuber
Martini-Klinik am
UKE GmbH
Universitäts-
klinikum Hamburg-
Eppendorf

