

THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN PROSTATAKARZIOMS

2014 – Ein Jahr mit wichtigen Entwicklungen

Im Jahr 2014 hat es wichtige Entwicklungen in der Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) gegeben. So wurde sowohl die europäische als auch die deutsche Leitlinie zum Prostatakarzinom aktualisiert. Zudem erfolgte die Vorstellung der finalen Analyse der Studie COU-AA-302. Demnach profitieren Patienten mit nicht oder mild symptomatischem mCRPC signifikant, wenn sie in der Erstlinientherapie nach Versagen der Androgendepression Abirateron erhalten. Gemäß einer Post-hoc-Analyse dieser Studie könnte ein früher Einsatz im Rahmen der Indikation von Vorteil sein.

Im metastasierten Stadium des Prostatakarzinoms erfolgt in der Regel primär eine Androgendepression (AD) mit einem LHRH-Agonisten, Alternativen stellen LHRH-Antagonisten und die Orchiectomie dar¹. Nach anfänglich meist gutem Ansprechen lässt die Wirksamkeit der Therapie jedoch mit der Zeit aufgrund von Resistenzmechanismen nach, etwa weil sich der Androgenrezeptor verändert oder die Androgenproduktion wieder zunimmt². In der europäischen Leitlinie zum Prostatakarzinom gibt es eine klare Definition, wann das Prostatakarzinom auf diese Form der Hormonmanipulation nicht mehr anspricht und demnach eine Kastrationsresistenz vorliegt². „Das ist von Bedeutung, weil mehrere neue Substanzen speziell für den Einsatz beim mCRPC zugelassen wurden“, erläutert Prof. Thomas Steuber, Hamburg.

„Bei der Definition des CRPC gab es einen kleinen Paradigmenwechsel“, fügte er hinzu. Denn 2013 hatte

Definition CRPC

- Serumtestosteron auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dl oder < 1,7 nmol/l) plus entweder
 - biochemische Progression (PSA-Anstieg bei 3 konsekutiven Untersuchungen im Abstand von 1 Woche, mit 2 Anstiegen auf 50 % über den Nadir, mit PSA > 2 ng/ml)
 - oder
 - radiologische Progression (Aufreten von 2 oder mehr Knochenläsionen im Knochenscan oder Zunahme von Weichteilmetastasen gemäß RECIST)

Box 1: Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) in der Leitlinie der European Association of Urology von 2014 (RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (mod. nach [2]).

die European Association of Urology (EAU) noch vorgeschrieben, dass ein PSA-Anstieg trotz eines Serumtestosterons auf Kastrationsniveau vorliegen und zugleich zuvor eine Antiandrogentherapie (zum Beispiel in Kombination mit einem LHRH-Agonisten in Form einer maximalen Androgenblockade) und dann ein Antandrogenentzug erfolgt sein musste³. Die EAU-Leitlinie 2014 fordert einen biochemischen oder radiologischen Progress trotz eines Serumtestosterons auf Kastrationsniveau, eine Vorgabe zur Art der vorherigen Hormon-

manipulation macht sie jedoch nicht mehr (Box 1)².

Empfehlungen zur Erstlinientherapie nach AD

Von den Patienten, die ein mCRPC entwickeln, befinden sich schätzungsweise 64 Prozent noch in einem frühen, nicht oder mild symptomatischen Stadium⁴. Die S3-Leitlinie von 2014 empfiehlt, dass diesen Patienten bei Progress unter der AD eine Umstellung der Behandlung angeboten werden kann¹. Entscheidet sich

falls Androgene gebildet werden können^{5,6}. Abirateron, der aktive Metabolit, inhibiert selektiv CYP17, das in den Hoden, den Nebennieren und den Tumorzellen zwei zentrale, voneinander unabhängige Schritte in der Androgen-Biosynthese katalysiert⁷.

Abirateron: Signifikante Überlebensverlängerung

Gemäß der finalen Analyse der Zulassungsstudie COU-AA-302, die beim europäischen Krebskongress (ESMO) 2014 vorgestellt wurde, konnte Abira-

Monate (HR 0,52, p<0,0001) verlängert⁹. Zudem war der Androgen-Biosynthese-Inhibitor bei allen sekundären Endpunkten überlegen gewesen. So verzögerte er die mediane Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie (p<0,0001), bis zum Beginn der Opiattherapie (p=0,0002), bis zum Progress des PSA-Wertes (p<0,0001) und bis zur Verschlechterung des Performance-Status (gemäß Eastern Cooperative Oncology Group) (p=0,005) signifikant. Beim Gesamtüberleben zeigte sich in dieser Analyse noch ein starker Trend für eine Überlegenheit (p=0,0151, vorgegebenes Signifikanzniveau p=0,0035)⁹.

Gute Langzeitverträglichkeit

Die Studie COU-AA-302 ergab zudem eine gute Langzeitverträglichkeit von Abirateron. So standen – wie erwartet – aus dem Wirkmechanismus resultierende, mineralokortikoide Nebenwirkungen im Vordergrund, die sich in der Regel gut behandeln lassen. Hierzu gehörten Hypertonie (Abirateron vs. Kontrolle, alle Grade: 22 vs. 14 %), Hypokaliämie (17 vs. 13 %) und Flüssigkeitsretention (29 vs. 24 %)⁹. Dies bestätigte auch die aktuelle, finale Analyse¹⁰. Zugleich nahm die Rate an Nebenwirkungen selbst bei einer Behandlungsdauer von ≥24 Monaten nicht zu¹¹. Dafür sprechen ebenfalls Alltagserfahrungen, die auf der Behandlung von weltweit mehr als 140.000 Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom in mehr als 90 Ländern basieren.

Vorteil bei frühem Therapiebeginn?

Die signifikante Überlebensverlängerung unter Abirateron versus Placebo in der finalen Analyse war erzielt worden, obwohl 44 Prozent der Patienten in der Placebo-Gruppe im Verlauf der Studie – beispielsweise aufgrund eines Progresses – ebenfalls Abirateron erhalten hatten⁸. Demnach stellt die Analyse auch einen Vergleich von früher versus verzögerter Abirateron-Gabe dar, der einen Hinweis darauf liefert, dass die Patienten von einem früheren Beginn der Therapie profitieren.

Dafür spricht ebenfalls eine Post-hoc-Analyse der Studie COU-AA-302¹². Denn hier verlängerte Abirateron in der sogenannten Günstige-Prognose-Gruppe bereits zum Zeitpunkt der dritten Interimsanalyse das Gesamtüberleben signifikant (HR 0,608, p=0,0016). Nach Auswertung der Kaplan-Meier-Kurve lebten nach 36 Monaten noch circa 70 Prozent dieser Patienten. Die Gruppe war mithilfe von zwei in der Literatur etablierten Prognosefaktoren gebildet worden und hatte zu Studienbeginn einen niedrigen PSA-Wert (≤114 ng/ml) sowie keine Schmerzen (Brief Pain Inventory Short Form, Frage 3: Score 0–1). „Das ist ein Hinweis darauf, dass der sehr frühe, asymptotische, oligometastatische Tumor mit geringem PSA-Wert als Surrogat für eine frühe Systemtherapie mit Abirateron“, hob Steuber hervor.

Künftige Entwicklungen

Nach seiner Ansicht werden die Ent-

wicklungen in der mCRPC-Therapie in den nächsten Jahren weiter rasant voran schreiten. So befindet sich eine Reihe von neuen Wirkstoffen in der Pipeline. Zudem wird derzeit sehr intensiv untersucht, von welcher The-



„Das ist ein Hinweis darauf, dass der sehr frühe, asymptotische, oligometastatische Tumor mit geringem PSA-Wert als Surrogat für eine geringe Tumorlast geeignet ist für die frühe Systemtherapie mit Abirateron.“

Prof. Thomas Steuber, Hamburg

rapiesequenz die Patienten vermutlich am meisten profitieren. Zu weiteren wichtigen Forschungsgebieten gehören laut Steuber prognostische und prädiktive Faktoren, die Therapieentscheidungen erleichtern könnten.

Literatur:

1. S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 3.0 – 2. Aktualisierung – September 2014; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-0220L.html>. Zugriff am 14.11.2014.
2. Mottet N et al. Guidelines on Prostate Cancer. ©European Association of Urology – Update April 2014. www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/. Letzter Abruf 24.4.2014.
3. Heidenreich A et al. Guidelines on Prostate Cancer. ©European Association of Urology 2013. www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/. Letzter Abruf 28.11.2013.
4. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Janssen-Cilag GmbH, Abirateronacetat (Zytiga®), Modul 3 A. Stand 14.01.2013; www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/
5. Wirth MP et al. Onkologie 2012;18:355–364.
6. Attard G et al. J Clin Oncol 2008;26:4563–4571.
7. Aktuelle Fachinformation Zytiga®.
8. Ryan CJ et al. 21st Annual Prostate Cancer Foundation Scientific Retreat, 23.–25.10.2014, Carlsbad, CA, USA; Poster 112.
9. Rathkopf DE et al. Eur Urol 2014 Mar 6. pii: S0302-2838(14)00185-7. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print].
10. Ryan CJ et al. ESMO 2014 Congress, 26.–30.9.2014, Madrid, Spanien; Abstract 5936.
11. Rathkopf DE et al. J Clin Oncol 2013;31(Suppl): Abstract 5009.
12. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Janssen-Cilag GmbH, Abirateronacetat (Zytiga®), Modul 4 A. Stand 14.01.2013; www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/.

Mit freundlicher Unterstützung der Janssen Cilag GmbH

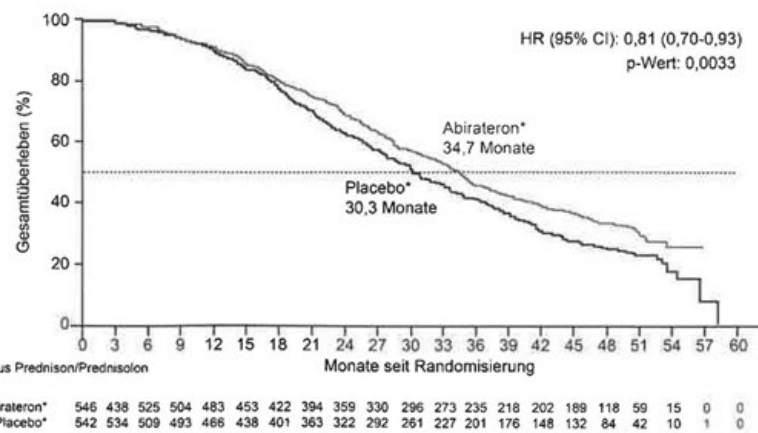


Abb. 1: Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Abirateron vs. Placebo (je plus Prednison/Prednisolon) in der finalen Analyse der Studie COU-AA-302 (mod. nach [8]).

ein Patient für die Umstellung, rät die Leitlinie mit Empfehlungsgrad B, dass ihm Abirateron als Erstlinientherapie angeboten werden sollte. Zu Sipuleucel-T, das nur bei fehlendem Nachweis viszeraler Metastasen empfohlen wird, und zu Docetaxel gibt es eine „kann“-Empfehlung mit Empfehlungsgrad 0 (Tab. 1)¹.

Effektive Inhibition der Androgen-Biosynthese

Abirateronacetat, das bereits in der vorherigen S3-Leitlinie von 2011 für die Zweitlinientherapie des mCRPC nach Docetaxel empfohlen wurde, hemmt effektiv die unter der Androgendepression persistierende Androgenproduktion, weil es – anders als die AD – nicht nur auf die Hoden, sondern auch auf die Nebennieren und die Tumorzellen selbst abzielt, wo eben-

teron gegenüber Placebo (je plus Prednison/Prednisolon: Abirateron vs. Placebo) das mediane Gesamtüberleben signifikant um 30,3 auf 34,7 Monate verlängern (Hazard Ratio (HR) 0,81, p=0,0033, präspezifiziertes Signifikanzniveau: 0,0384) (Abb. 1)⁹. Demnach erzielte Abirateron jetzt bei allen Endpunkten eine signifikante Überlegenheit^{8,9}.

In der Studie wurden 1088 nicht oder mild symptomatische mCRPC-Patienten, die noch keine Chemotherapie benötigten, mit Abirateron (n=546) oder Placebo (n=542) behandelt. In der vorherigen, dritten Interimsanalyse hatte Abirateron bereits das mediane radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS), neben dem Gesamtüberleben ein koprimärer Endpunkt, gegenüber Placebo signifikant von 8,2 auf 16,5

Empfehlungsgrad	Level of Evidence	Empfehlung	
6.34	B	1+	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte Abirateron als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass bisher keine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt wurde.*
6.35	0	1+	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist.
6.36	0	1+	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung und keinem Nachweis viszeraler Metastasen kann Sipuleucel-T als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Sipuleucel-T zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führt. Es führt aber nicht zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und nicht zu einer biochemischen oder bildgebenden Remission.

Tab. 1: Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei nicht oder gering symptomatischen mCRPC-Patienten in der aktuellen S3-Leitlinie (*Empfehlung basiert auf einer Interimsanalyse der Studie COU-AA-302, in der finalen Analyse verlängerte Abirateron das Überleben signifikant [8]) (mod. nach [1]).