

Therapie des CRPC

Abirateron-Acetat: Phase-III-Daten und klinische Konsequenzen

Hamburg, 16. September 2011 – In Deutschland ist das Prostatakarzinom (PCa) mit etwa 58.000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Bekanntermassen sprechen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom initial in den meisten Fällen sehr gut auf eine hormonablativ Therapie an. Nach durchschnittlich 18 Monaten kommt es jedoch zu einer erneuten Progredienz der Erkrankung. Die bisherigen antihormonellen Zweitlinientherapien mit Zugabe von Antiandrogenen oder niedrig dosierten Steroiden zeigen jedoch nur mässige Resultate (ca. 30–40 % PSA-Ansprechen) für eine mittlere Dauer von sechs Monaten. Die Zulassung von Abirateronacetat durch die Europäische Kommission gibt Männern, die an einem Prostatakarzinom in diesem späten Stadium leiden und für die es nur noch sehr wenige Therapiemöglichkeiten gibt, neue Hoffnung. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Patientenfreundlichkeit von Abirateronacetat, einem Arzneimittel, das zu Hause eingenommen werden kann, deckt eine bis heute nicht erfüllte Anforderung etlicher Patienten ab: länger und besser leben mit weniger Schmerzen.

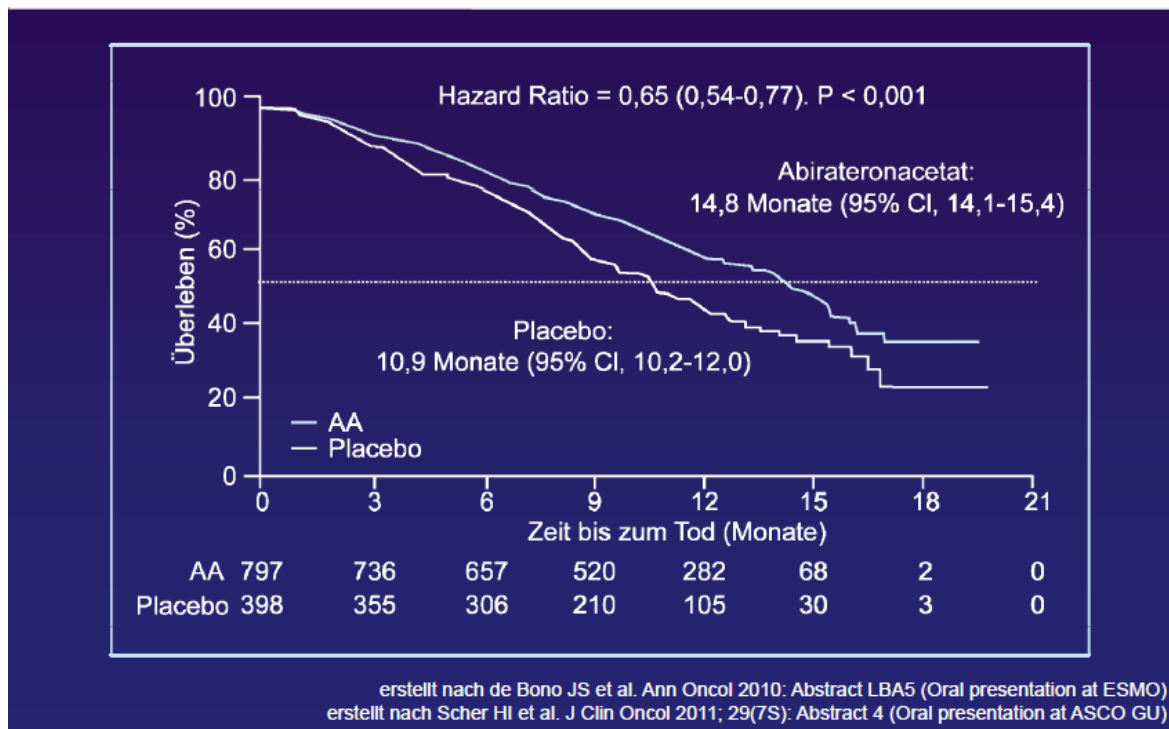
Abirateronacetat ist ein Inhibitor der Androgenbiosynthese und hemmt den CYP17-Enzymkomplex, der für die Produktion von Androgenen erforderlich ist. Androgene (beispielsweise Testosteron) sind Hormone, die für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der primären männlichen Geschlechtsmerkmale zuständig sind. Bei Prostatakrebs können sie jedoch das Tumorstadium anregen.

Androgene werden primär in den Hoden und den Nebennieren, bei Prostatakarzinompatienten jedoch auch im Tumorgewebe gebildet. Abirateronacetat ist das erste Medikament zur Behandlung von metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs, das die Androgenproduktion an allen drei Quellen verhindert.

Phase-III-Daten zu Abirateron-Acetat

Die Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten multizentrischen Studie der Phase III zeigten, dass nach einer Behandlung mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei einer prä-spezifizierten Interimsanalyse im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung nach 12,8 Monaten das Sterberisiko um 35,4 % gesunken war [Hazard Ratio (HR) = 0,65; 95 % CI: 0,54, 0,77; $p < 0,001$] und sich das mediane Gesamtüberleben gegenüber demjenigen von Patienten, die ein Placebo plus Prednison oder Prednisolon erhalten hatten, um 3,9 Monate (14,8 gegenüber 10,9 Monaten) verlängert hatte (Abb. 1).

Abb. 1: Abirateronacetat verbesserte das Gesamtüberleben signifikant

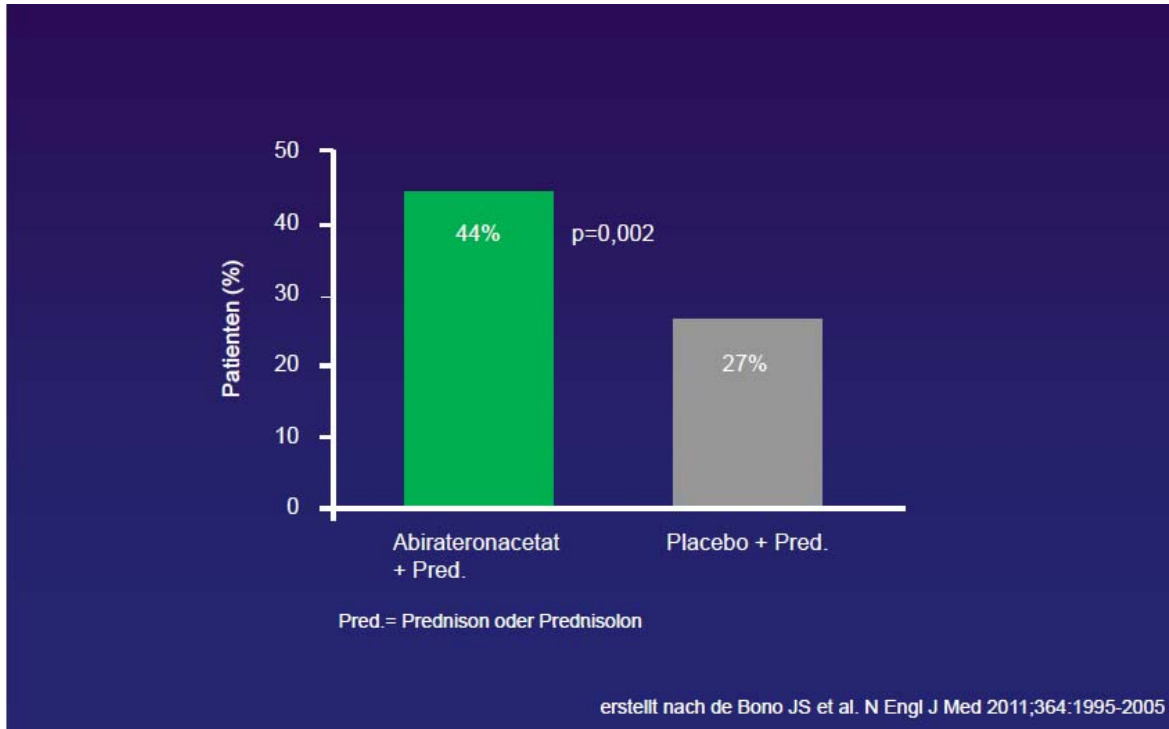


Bei einer aktualisierten Analyse (mit einer Verlaufsuntersuchung von 20,2 Monaten) stimmten die Ergebnisse mit denen aus der Interimsanalyse überein, wobei sich das mediane Gesamtüberleben im Vergleich

beider Gruppen bei der Gruppe mit Abirateronacetat um 4,6 Monate verlängert hatte (15,8 gegenüber 11,2 Monaten [HR = 0,74]). „Die Wirkung von Abirateronacetat und Prednison auf das Gesamtüberleben war bei allen Teilgruppen gleich“, sagte Prof. Dr. Kurt Miller, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Bei Patienten mit krankheitsbedingten starken Schmerzen (durchschnittliche Schmerzintensität von mindestens 4 auf der von 0 bis 10 reichenden Brief Pain Inventory-Short Form- [BPI-SF-] Skala und mindestens einem höher liegenden Wert lag der Anteil der Patienten, die eine Schmerzlinderung spürten (mindestens 30 % unterhalb des Durchschnittswerts auf der BPI-SF-Skala über 24 Stunden ohne zusätzliche Gabe von Schmerzmitteln, erfasst an zwei im Abstand von vier Wochen durchgeführten Untersuchungen) bei der Abirateronacetat -Gruppe höher als bei der Placebogruppe [44 % gegenüber 27 %, $p = 0,002$] (Abb. 2)).

Abb. 2: Signifikante Abnahme des Tumorschmerzes



Skelettale Ereignisse waren bei Patienten, die Abirateron-Acetat erhielten, seltener als bei denjenigen, die Placebos erhielten (18 % gegenüber 28 % nach 6 Monaten, 30 % gegenüber 40 % nach 12 Monaten und 35 % gegenüber 40 % nach 18 Monaten).

Ein skelettale Ereignis ist definiert als pathologische Fraktur (Knochenbruch aufgrund einer den betroffenen Knochen schwächenden Erkrankung), Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung des Knochens (zur Schmerzlinderung) oder Operation am Knochen.

Fazit I

AA verlängerte bei Patienten mit metastasiertem CRPC und Progress nach Docetaxel-basierter Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant:

- Geplante Zwischenanalyse: Signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,9 Monate unter AA (14,8 Monate vs. 10,9 Monate unter Placebo; $p < 0,001$)
- Reduktion der Mortalitätsrate um 35,4% (HR 0,65; $p < 0,001$)
- Zweite Analyse: Gesamtüberlebensvorteil unter AA stieg von 3,9 auf 4,6 Monate (15,8 Monate unter AA vs. 11,2 Monate unter Placebo; HR=0,74; $p < 0,0001$)
- Bestätigte PSA-Reduktion um mindestens 50% bei 29,1% (AA) vs. 5,5% (Placebo) der Patienten ($p < 0,0001$)

Fazit II

AA reduzierte bei Patienten mit metastasiertem CRPC und Progress nach Docetaxel-basierter Chemotherapie den Schmerz und das Frakturrisiko signifikant:

- Schmerzreduktion um mindestens 30% bei 44% (AA) vs. 27% (Placebo) der Patienten ($p = 0,002$)
- Hinauszögern des Auftretens von SRE (skeletal related events) von 150 Tage (Placebo) auf 301 Tage (AA) ($p = 0,0006$)
- Ähnlicher Gesamtüberlebensvorteil wie in anderen neueren CRPC-Studien (Docetaxel, Cabazitaxel)

Therapie in fortgeschrittenen Stadien

Bei Betroffenen mit einem fortgeschrittenen Tumor wird bei Bedarf mit einer adjuvanten Strahlentherapie kombiniert. Eine adjuvante Hormontherapie spielt immer dann eine Rolle, wenn Patienten Lymphknotenmetastasen aufweisen. „Das würde man aktuell aber eher progressions-getriggert als sofort postoperativ machen, also eher beim frühen Rezidiv“, erläuterte Professor Dr. Jürgen Gschwend, TU München, rechts der Isar. Mit diesem Vorgehen wird der Zeitpunkt bis zur Notwendigkeit einer Hormontherapie verzögert, da der Vorteil einer adjuvanten, also sofortigen Hormontherapie, gegenüber einem Therapiebeginn beim PSA-Rezidiv nicht gegeben ist.

Beim biochemischen Rezidiv und beim klinisch manifest metastasierten Prostatakarzinom vor allem bei Vorliegen von Knochenmetastasen beginnen wir dann meist eine Hormontherapie. Haben die Patienten hingegen einen Anstieg des PSA-Wertes oder Lymphknotenmetastasen, wird die Therapie in manchen Fällen auch hinausgezögert bzw. nach Alternativen gesucht.

Als Standard kommen nach wie vor LHRH-Agonisten ggf. in Kombination mit dem nicht-steroidalen Antiandrogen Bicalutamid zum Einsatz. Eine Alternative stellen GnRH-Antagonisten wie Degarelix dar. Die bilaterale Orchiektomie spielt laut Gschwend heute kaum noch eine Rolle, weil sie für den Patienten stigmatisierend und kaum noch zu vertreten sei. Zudem bestehe bei der Orchiektomie nicht die Möglichkeit der intermittierenden Hormontherapie, fügte er hinzu.

Die intermittierende Hormontherapie ist in Abhängigkeit vom Verlauf des PSA-Wertes eine Option, wenn sich der Betroffene auf eine weniger simple Therapie compliant einlässt. Ein Vorteil sind die therapiefreien Intervalle, die zumindest tendenziell die Lebensqualität verbesserten. Auch psychologisch sei die intermittierende Hormontherapie teilweise von Vorteil, weil der Patient das Gefühl habe, das Tumorstadium steuern zu können. Auf eine im Vergleich zur kontinuierlichen Hormontherapie bessere oder schlechtere Wirksamkeit gibt es laut Gschwend keine Hinweise. Auch das Auftreten der Hormonrefraktärität lasse sich auf diese Weise eher nicht beeinflussen.

Neue Optionen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

In der hormonrefraktären Situation besteht die Herausforderung darin, dass es zwar die Option der Chemotherapie gibt, diese jedoch aufgrund der Toxizität und Nebenwirkungen möglichst lange hinausgezögert werden soll. Daher kommen heute zunächst sekundäre und tertiäre Hormonmanipulationen zum Einsatz, zum Beispiel mit Antiandrogenen wie Bicalutamid. Bei unzureichendem Ansprechen ist die Chemotherapie notwendig. Sie erfolgt heute als Standard in der ersten Linie mit Docetaxel.

„Von Neuentwicklungen erwarten wir, die Chemotherapie künftig noch weiter hinauszögern zu können“, sagt Gschwend zu möglichen Fortschritten in der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. „Darüber hinaus gebe es neue Substanzen wie das bereits zugelassene Cabazitaxel, die nach der Firstline-Chemotherapie noch wirksam seien“, betonte Gschwend.

Konsequenzen der Verfügbarkeit von Abirateron-Acetat für den klinischen Alltag

„Für Patienten, die die Standardtherapieformen wie beispielsweise Chemotherapie erschöpft haben, bietet Abirateronacetat eine neue, gut verträgliche Möglichkeit zur Behandlung dieser zerstörerischen Krankheit“, erklärte Gschwend. „In Europa ist Prostatakrebs die dritthäufigste Todesursache; daher müssen unbedingt neue Behandlungsmöglichkeiten wie Abirateronacetat entwickelt werden.“

Insgesamt war die Compliance bei der Behandlung mit Abirateronacetat hoch, die Nebenwirkungen waren trotz des hohen Alters und der Gebrechlichkeit der Studienteilnehmer einfach therapierbar und reversibel. Die häufigsten Nebenwirkungen von Abirateronacetat sind periphere Ödeme, Hypokalämie, Bluthochdruck und Infektionen der Harnwege.

Therapiehinweis:

Abirateronacetat sollte einmal täglich auf nüchternen Magen mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden; nach der Einnahme sollte der Patient mindestens eine Stunde nichts essen.

rd

Quelle:

Launch-Pressekonferenz zur Markteinführung von Abirateron-Acetat anlässlich des DGU-Kongresses 2011. Hamburg, 30. August 2011 – Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH, Neuss.