Pharmakologische Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (KRPCA)

Axel Heidenreich, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik für Urologie

Unter den heutigen therapeutischen Aspekten muss die Therapie des progredienten und metastasierten KRPCA in die beiden Bereiche der Erstlinien- und Zweitlinientherapie eingeteilt werden. Die noch bis vor kurzem geübte Einteilung in die Phase vor Docetaxel und nach Docetaxel ist nicht mehr gültig, nachdem praktisch alle verfügbaren Substanzen in der Erst- und Zweitlinientherapie zugelassen worden sind. Zielsetzung der vorliegenden Übersicht ist es (1) die Daten der etablierten Behandlungsoptionen des KRPCA zusammenzufassen, (2) neue Entwicklungen der medikamentösen Therapie darzustellen und (3) klinisch anwendbare Algorithmen einer möglichen Sequenztherapie bei Progression unter Therapie mit LHRH-Analoga zu erarbeiten.

Univ.-Prof. Dr. med.
Axel Heidenreich

Direktor
Klinik für Urologie,
Universitätsklinikum der
RWTH Aachen

Sekundäre Hormontherapie

Die Addition der beiden Androgenrezeptorantagonisten Bicalutamid oder Flutamid galt lange Zeit als Therapie der ersten Wahl bei einer dokumentierten Progression unter LHRH-Analoga oder LHRH-Antagonisten nachdem der Androgenrezeptor (AR) trotz Testosteronserumkonzentrationen im Kastrationsbereich aktiv bleibt [1,2]. Ein PSA-Ansprechen definiert als PSA-Abfall von mindestens 50% mit einem mittleren progressionsfreien Intervall von ca. 6 Monaten kann bei maximal 30% der Patienten erwartet werden. Bis dato hat jedoch keine einzige klinische Studie einen Benefit bezüglich des Gesamt- oder des tumorspezifischen Überlebens durch diesen Therapieansatz nachweisen können.

Die Applikation von Prednison oder Dexamethason kann einen palliativen Therapieeffekt in bis zu 30% der Patienten ausüben. Zudem resultiert die Therapie mit Kortikosteroiden in einem signifikanten PSA-Ansprechen (PSA-Reduktion ≥50%) bei 20-35% der Patienten. Dabei scheint die Gabe von Dexamethason 0,5 mg/Tag der Gabe von Prednison 2 × 5 mg/Tag überlegen zu sein. Es konnte jedoch kein langfristiger positiver onkologischer Effekt nachgewiesen werden, so dass die Steroidgabe lediglich aus palliativer Indikation heraus sinnvoll erscheint [1,2]. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Gabe von Steroiden vor der Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid zu einem signifikant geringeren therapeutischen Ansprechen führt.

Die Therapie mit Ketokonazol, welches die adrenale und intratumorale 17,20-Lyase, 17-αHydroxylase und 11ß-Hydroxylase inhibiert, resultiert in einer PSA-Ansprechrate von 30-50% für im Mittel 6-9 Monate [2,3]. Aufgrund der modernen Optionen einer sekundären Hormontherapie mit Abirateronazetat (AA/P) sowie aufgrund der Tatsache, dass die Vortherapie mit Ketokonazol zu einer signifikanten Reduktion des Therapieeffekts durch AA/P führt, spielt diese Therapieoption in den aktuellen Überlegungen keine entscheidende Rolle mehr.

Definition KRPCA

Kommt es bei Patienten unter laufender Hormontherapie zu einem Anstieg des PSA-Serumwertes oder zu klinischen Zeichen einer Progression der Erkrankung, muss der Serumtestosteronwert bestimmt werden, um das Vorliegen einer Kastrationsresistenz der Erkrankung zu sichern. Nach den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie müssen folgende Kriterien vorliegen [38]:

1. Serumtestosteron <50 ng/dl bzw. <1,7 nmol/l.
2. Drei konsekutive Anstiege des PSA-Serumwertes im Abstand von mindestens einer Woche mit einem Anstieg von 50 % über den NADIR und einem PSA >2,0 ng/ml.
3. Antiandrogenentzug mindestens 4 Wochen für Flutamid und mindestens 6 Wochen für Bicalutamid im Falle einer langjährigen maximalen Androgenblockade.
4. Progression oder Erstdiagnose von zwei oder mehr Metastasen im Skelettszintigramm oder Weichteilmetastasen nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mit einem Durchmesser >2cm.

CME

Sipuleucel-T

2010 wurde Sipuleucel-T (Sip-T), eine autologe Immuntherapie in den USA für die Therapie des progredienten, asymptomatischen oder mild symptomatischen KRPCA zugelassen. Sip-T ist eine autologe Tumorvakzine, die nach Plasmapherese aus individuellen antigenpräsentierenden Zellen besteht, die der Fusion mit dem Protein der sauren Prostataphosphatase und GCSF zugeführt und nachfolgend im Abstand von 2 Wochen dreimal intravenös infundiert werden. Die prospektiv randomisierte IMPACT-Studie zeigte für Sip-T gegenüber einer placebo-basierten Behandlung einen signifikanten Überlebensbenefit von 25,8 versus 21,7 Monaten.

Die am häufigsten berichtete therapie-assoziierte Nebenwirkung bestand in grippeartigen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen [4]. Leider ist die Therapie in Europa nicht mehr verfügbar, so dass Patienten derzeit nur im Rahmen klinischer Studien mit Vakzinierungstherapien unterschiedlicher Ansätze therapiert werden können.

Abirateronazetat plus Prednison (AA/P)

2012 wurde AA/P durch die FDA und die EMA zur Therapie des progredienten und metastasierten KRPCA mit fehlender oder minimaler Symptomatik auf dem Boden der Resultate der COUGAR-302 Studie zugelassen [5]. AA ist ein oral applizierter Inhibitor der 17α-Hydroxylase und der 17,20-Lyase, die beide in die adrenale, testikuläre und intratumorale Synthese der Androgene aus dem Cholesterol involviert sind. In der COUGAR-302 Studie wurden 1.088 Männer mit asymptomatischem bzw. mild symptomatischen KRPCA 1:1 in die beiden Arme der AA/P (1000mg/Tag, 2× 5 mg/Tag) bzw. der Placebotherapie mit dem primären Studienziel der Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie des radiografisch progressionsfreien Überlebens randomisiert. Das progressionfreie radiographische Überleben wurde dabei wie folgt definiert: (1) fehlende Progression von Weichteilmetastasen im CT/MRT entsprechend der RECIST Kriterien oder (2) Progression von ossären Metastasen in der Skelettszintigrafie entsprechend der Definition der Prostate Cancer Working Group 2 [6]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 35,3 unter AA/P versus 27,2 Monate unter Placebo (p=0,01). Das progressionsfreie radiografische Überleben wurden ebenfalls signifikant von 8,3 Monaten in der Placebogruppe auf 16,5 Monate unter AA/P (p<0,001) verbessert. Grad 3 und Grad 4 Nebenwirkungen wurden bei 48% bzw. 42% der Patienten unter AA/P bzw. Placebo beobachtet. Die häufigsten mit der Gabe von AA/P assoziierten Nebenwirkungen waren Fatigue, Rückenschmerzen, Arthralgie, Übelkeit und gastrointestinale Befindlichkeitsstörungen.

	Docetaxel (Tax-327)	Abirateron (COU-302)	Enzalutamid (PREVAIL)	Radium-223 (ALSYMPCA)	Sipuleucel-T (IMPACT)
gering symptomatisch	kein Ausschluss	OK	OK	X	OK
Symptome	kein Ausschluss	X	X	OK	X
Viszerale Metastasen	kein Ausschluss	X	kein Ausschluss	X	X
≥ 2 Skelettmetastasen	kein Ausschluss	kein Ausschluss	kein Ausschluss	OK	kein Ausschluss
Performance Status	Karnofsky ≥ 0	ECOG 0/1	ECOG 0/1	ECOG ≤ 2	ECOG 0/1
Krampfleiden	kein Ausschluss	kein Ausschluss	X	kein Ausschluss	kein Ausschluss
sign. Kardiologie	X	X (EF ≥ 50)	X (EF ≥ 45)	NYHA III/IV ausgeschlossen	kein Ausschluss
art. Hypertonie	kein Ausschluss	X	X	kein Ausschluss	kein Ausschluss
Immunsuppression	kein Ausschluss	kein Ausschluss	kein Ausschluss	kein Ausschluss	X
Unfit für Docetaxel	X	kein Ausschluss	kein Ausschluss	OK	kein Ausschluss

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Enzalutamid

Die prospektiv randomisierte klinische Phase-II TERRAIN-Studie hat die onkologische Effektivität von Bicalutamid in einer Dosierung von 50 mg/Tag gegenüber Enzalutamid in einer Dosierung von 160 mg/Tag bei Patienten mit einem progredienten und metastasierten KRPCA unter medikamentöser oder chirurgischer Kastrationstherapie verglichen [7]. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Benefit der Enzalutamidtherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (15,7 vs. 5,9 Monate, HR 0,44, p<0,0001), die Zeit bis zur PSA-Progression (19,4 vs. 5,8 Monate, HR 0,28, p<0.0001) sowie für das PSA-Ansprechen (82% vs. 21%).

Enzalutamid wurde in der prospektiv randomisierten klinischen Phase-III PREVAIL Studie in einem Kollektiv von 845 Patienten mit metastasiertem und progredienten, asymptomatisch bis mild symptomatischen, docetaxel-naiven KRPCA gegenüber Placebo mit den beiden primären Endpunkten Gesamtüberleben und radiografisch progressionsfreies Überleben evaluiert [8]. Das primäre Studienendziel wurde bei einem medianen Follow-up von 22

Monaten erreicht und das mediane Gesamtüberleben wurde um 29% von 30,2 auf 32,4 Monate verbessert (p< 0.0001). Das progressionsfreie radiologische Überleben wurde signifikant von 3,8 auf 13,4 Monate verbessert (p<0.0001). Ein PSA-Abfall von >50% bzw. >90% wurde bei 78% bzw. 47% der Patienten beobachtet; die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 11,2 gegenüber 2,8 Monaten (p<0.0001). Auch wurden alle sekundären Studienziele bei minimalem Nebenwirkungsprofil erreicht. Im Vordergrund der therapieassoziierten Nebenwirkungen standen Fatigue und Rückenschmerzen.

Docetaxel plus Prednison

Docetaxel ist ein Taxan welches die Polymerisation der Mikrotubuli sowie die Phosphorylierung und damit Aktivierung des Onkogens Bcl-2 inhibiert.

Seit 2004 stellt die Therapie von Docetaxel mit Prednison die zytotoxische Therapie der Wahl der metastasierten KRPCA dar, nachdem in 2 prospektiv randomisierten klinischen Phase-III Studien ein signifikanter Überlebensbenefit gegenüber Mitoxantron nachgewiesen werden konnte [9,10] (▶ Tab. 1). In die TAX327 Studie wurden 1.006 Patienten rekrutiert und es resultierte ein Überlebensbenefit von 18,9 versus 16,4 Monaten (p=0,009) für Docetaxel. Ebenso zeigte sich eine signifikant erhöhte 3-Jahresüberlebensrate von 18,6% versus 13,5% für die Docetaxeltherapie. Kürzlich konnte zudem gezeigt werden, dass die therapeutische Effektivität von Docetaxel unabhängig vom Gleason Score des Prostatakarzinoms auftritt. Zudem hat die Therapie mit Docetaxel einen deutlich höheren analgetischen Effekt als die Therapie mit Mitoxanton (35% versus 22%, p=0,01), so dass eine besondere Indikation für die Chemotherapie insbesondere bei Patienten mit symptomatischer ossärer Metastasierung gegeben ist.

Um die therapieassoziierten Nebenwirkungen zu reduzieren, kann Docetaxel in einer Dosierung von 50 mg/m^2 in 2-wöchentlichen Intervallen bei gleicher onkologischer Effektivität appliziert werden [11].

Erschreckend ist jedoch die Tatsache, dass bis zu 65% der Patienten mit einem progredienten KRPCA die systemische Chemotherapie bis zum Versterben am KRPCA aus unterschiedlichsten Gründen vorenthalten wurde [11,12].

Interessanterweise führte keine der in Studien evaluierten Kombinationstherapien mit Dasatinib oder Aflibercept [13,14] zu einer signifikanten Verbesserung der Behandlungsergebnisse einer alleinigen Docetaxeltherapie [15].

Zweitlinientherapie

Verschiedene Therapieoptionen stehen für die Patienten im Progress nach Erstlinientherapie zur Verfügung, wobei die Erstlinientherapie den weiteren Weg vorgibt (▶Tab. 2). Wurde eine nicht-zytotoxische Therapie gestartet, sollte die Docetaxeltherapie folgen. Wurde Docetaxel appliziert, kann eine Therapie mit AA/P, Enzalutamid, Radium-223, Docetaxel oder Cabazitaxel initiiert werden.

Docetaxel Rechallenge

Obwohl dieser Therapieansatz bis dato nicht in prospektiv randomisierten klinischen Studien evaluiert wurde, besteht eine ausreichende Evidenz von großen retrospektiven Serien, um Kandidaten für eine erfolgreiche Reexposition zu identifizieren [16–19].

Patienten, die einen PSA-Abfall ≥30% für mindestens 8 Wochen erfahren haben, dürfen mit einem PSA-Ansprechen in 55% bis 60% der Fälle rechnen ohne dass eine Zunahme der therapie-assoziierten Toxizität zu verzeichnen wäre.

Abirateronazetat plus Prednison (AA/P)

AA/P wurde in der prospektiv randomisierten klinischen Phase-III COUGAR-301 Studie im Vergleich zu Placebo an 1.195 Patienten evaluiert [20]. Das Gesamtüberleben stellte den primären Studienendpunkt dar, während das radiologische progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur Progression sowie die PSA-Ansprechrate sekundäre Zielparameter darstellten. Nach einem medianen Follow-up von 12,8 Monaten war das Gesamtüberleben nach AA/P signifikant länger als nach Placebo (14,8 vs. 10,9 Monate, p>0.001). Alle sekundären Studienendpunkte zeigten einen signifikanten Benefit für die Therapie mit AA/P.

Bezüglich des Toxizitätsprofils wurden keine wesentlichen Differenzen zur COUGAR-302 Studie evident und die Art sowie die Häufigkeit der Nebenwirkungen waren zwischen AA/P und Placebo nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Für den klinischen Alltag zu beachten sind die durch die CYP17 induzierten typischen Nebenwirkungen der Flüssigkeitsretention, der Ödenbildung, der Hypokaliämie, der Transaminasenerhöhung sowie kardialer Rhythmusstörungen, die signifikant häufiger auftraten als im Placeboarm (55% vs. 43%, p<0.001).

Die Therapie mit AA/P ist ebenfalls bei Lungen- oder Lebermetastasen effektiv, jedoch liegen die mittleren Überlebenszeiten mit 12,9 bzw. 8,3 Monaten deutlich niedriger als in der Zulassungsstudie [21]. Nach Absetzen von AA/P im Falle einer Progression kann bei 32% der Patienten mit einem AA-Entzugssyndrom gerechnet werden, das im Mittel 5,7 Monate anhält [22].

Zudem konnte in einer Populationsbasierten Studie gezeigt werden, dass das mittlere Überleben von 187 Patienten mit einem medianen PSA-Wert von 139 ng/ml nur 9,3 Mo-

	Rezidiv				
	asymptomatisch ± Knochen			symptomatisch	
Erstlinie/ Metastasenort	LK	Lunge	Leber	Weichteil	Knochen
Sip-T	AA/P & Enz	AA/P & Enz	DOC/P	DOC/P	DOC/P Radium-223*
AA/P	ENZ**	ENZ**	DOC/P***	DOC/P	
ENZ	AA/P[4]	AA/P[4]	DOC/P***	DOC/P	
Docetaxel/P	AA/P & Enz	AA/P & Enz	CBZ/P	CBZ/P	CBZ/P Radium-223*

* keine viszeralen Metastasen, pelvine LK Metastasen bis 3 cm
** bei gutem Ansprechen auf die Vortherapie mit AA/P
*** Lebermetastasen haben unter AA/P oder ENZ im Vergleich zu Lungenmetastasen ein schlechtes Überleben von nur ca. 9 Monaten
[4] bei gutem Ansprechen auf ENZ

Tab. 2: Zweitlinien-Therapiealgorithmus

nate beträgt und damit deutlich niedriger gelegen ist als in der Zulassungsstudie.

Enzalutamid

Enzalutamid (ENZ) ist ein oral applizierbares Medikament, welches die Androgenrezeptor-vermittelte Signaltransduktionskaskade effektiv blockiert und eine deutlich höhere Affinität zum AR besitzt als Bicalutamid [23]. ENZ übt die blockierende Wirkung durch die folgenden Effekte aus: (1) Blockade des AR, (2) Hemmung der nukleären Translokation des AR-Komplexes, (3) Hemmung der DNA Bindung an die androgen-responsiven Elemente und (4) Inhibierung der Aktivierung von Coaktivatoren des AR.

In der prospektiv randomisierten klinischen Phase-III AFFIRM Studie [15] wurden 1.199 Männer mit metastasiertem KRPCA in die Studienarme der Enzalutamid- bzw. der Placebotherapie randomisiert. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Studienziele waren die PSA-Ansprechrate, das radiografische progressionsfreie Überleben, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis. Nach einem medianen Follow-up von 14,4 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 18,4 Monate im Enzalutamidarm bzw. 13,6 Monate im Placeboarm ($p<0.0001$). Ebenso wurden alle sekundären Zielkriterien erreicht.

Das Toxizitätsprofil favorisierte ENZ mit weniger Grad 3 und 4 Nebenwirkungen als in der Placebogruppe (45% vs. 53%). Im Vordergrund standen Fatigue, Diarrhoe, Hitzewallungen, muskuloskelettale und Kopfschmerzen. Die Frequenz kardialer Nebenwirkungen (6% vs. 8%), einer arteriellen Hypertonie (6.6% vs. 3.3%) und Leberfunktionsstörungen waren zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant different.

Für den klinischen Alltag zu beachten ist die Tatsache, dass begleitende Kortikosteroide den therapeutischen Effekt von ENZ eventuell negativ beeinflussen können: die Rate an Grad 3 und 4 Nebenwirkungen erhöhte sich von 34,4% auf 63,3% und das mediane Überleben reduzierte sich auf 11.5 Monate [24]. Die Verbesserung des Überlebens gilt auch für Männer >75 Jahre mit 18,2 versus 13,3 Monate ($p = 0.0044$) [25]. Langes Ansprechen auf die Erstlinientherapien (7,9 vs. 5,9 Jahre), ein besseres PSA-Ansprechen (87% vs. 52%) sowie eine geringe Metastasenlast waren mit einem langfristigen Ansprechen auf die ENZ Therapie assoziiert [26]. 35% bzw. 22% führten die Therapie auch nach 12 beziehungsweise 18 Monaten weiterhin fort.

Cabazitaxel plus Prednison

Cabazitaxel als Taxan der 2. Generation wurde in der prospektiv randomisierten klinischen Phase-III TROPIC Studie gegen Mitoxantron mit dem primären Studienziel der Überlebensverbesserung an 755 Patienten mit metastasiertem und unter oder nach Docetaxeltherapie progredientem KRPCA evaluiert [27]. Die Patienten erhielten im Median 10 Zyklen der Therapie und es zeigte sich ein signifikanter Überlebensbenefit von 15,1 versus 12,7 Monaten (HR 0,70, 95%-CI: 0,59-0,83; $p<0.0001$). Auch alle sekundären Endpunkte der Studie wurden mit einem statistisch signifikanten Benefit für die Cabazitaxeltherapie erreicht.

In der TROPIC Studie wurden Grad 3 und 4 Toxizitäten signifikant häufiger unter CBZ beobachtet (45% vs. 53%). Dabei standen hämatotoxische Nebenwirkungen im Sinne einer Neutropenie (82% vs. 58%), Leukopenie (68% vs. 42%), und Anämie (11% vs. 5%) im Vordergrund. Unter den nicht-hämatotoxischen Nebenwirkungen stand die Diarrhoe im Vordergrund (6% vs. <1%). Diese hohen Raten an signifikanten Toxizitäten konnten in dem Compassionate Use Programm (CUP) der deutschen Arbeitsgruppe nicht nachvollzogen werden [28].

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen die Daten des europäischen CUP, das 746 Patienten unter CBZ-Therapie evaluierte [29]. 325 (43,5%) Patienten waren ≥70 Jahre alt und 145 (19,4%) Männer waren ≥75 Jahre alt. Die Art und die Häufigkeit der Grad 3 und 4 Toxizität unterschieden sich bis auf eine häufiger auftretende Neutropenie bei den älteren Männern (19,7% versus 15%) nicht signifikant zwischen den Altersgruppen. GCSF wurde bei den

Senioren häufiger bei Zyklus 1 (58,5% versus 47%) und während der Therapie angewendet (66,8% versus 58%). Es wurde ein Risikomodell entwickelt, das mit dem Auftreten schwerwiegender Grad 3 und 4 Toxizitäten assoziiert war: Alter >75 Jahre bei? Zyklus 1 und Neutrophile <4.000/mm³ vor CBZ Gabe waren mit neutropenen Komplikationen vergesellschaftet. Selbst bei Vorliegen aller Risikofaktoren konnte eine signifikante neutropene Komplikation durch die Applikation von GCSF um 30% reduziert werden (OR 0,70; 95%-CI: 0,50 – 0,99; p=0,04).

Knochen-gerichtete Therapieoptionen

Mehr als 90% der Patienten mit einem KRPCA weisen Knochenmetastasen auf, die mit erhbelichen Komplikationen vergesellschaftet sein können [12,30]. Ossäre Metastasen repräsentieren die wesentliche Ursache einer reduzierten Lebensqualität, einer erhöhten tumorspezifischen Sterberate sowie einer Behinderung im Alltagsleben [31].

Zoledronsäure in einer Dosierung von 4mg i.v. alle 4 Wochen führt zu einer signifikanten Reduktion der skeletal-relevanten Ereignisse gegenüber Placebo bei KRPC T [32,33]. Vor Beginn der Therapie sind eine Kontrolle des Zahnstatus und der Nierenfunktion unerlässlich. Bei reduzierter Nierenfunktion darf Zoledronsäure nicht angewendet werden.

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den RANK Liganden und zum einen zugelassen zur Therapie von Patienten mit erhöhtem Risiko einer Osteoporose oder einer Fraktur unter Hormontherapie (Alter >70 Jahre und Osteopenie oder Anamnese einer osteoporotischen Fraktur) [34]. Für diese Indikationsstellung ist eine Dosierung von 60mg vorgesehen. In einer weiteren klinischen Phase-III Studie konnte die Zeit bis zum ersten skelettal-relevanten Ereignis unter Denosumab gegenüber Zoledronsäure signifikant von 17,1 auf 20,7 Monate verlängert werden (HR 0,82; 95%-CI 0,71-0,95; p=0,0002 for non-inferiority; p=0,008 for superiority) [35]. Smith et al. [36] führten eine prospektiv randomisierte klinische Phase-II Studie von mit Denosumab 120mg alle 4 Wochen versus Placebo bei 1.423 Patienten mit einem KRPCA ohne Metastasennachweis bei aggressiver PSA-Kinetik (PSA >8,0 ng/ml und/oder PSA-Verdopplungszeit <10 Monate) durch. Der primäre Studienendpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der ersten symptomatischen oder asymptomatischen Knochenmetastase. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Knochenmetastase wurde signifikant um 4,2 Monate verlängert (29,5 vs. 25,2 Monate, p=0,028). In der Verumgruppe wurde jedoch eine signifikante Erhöhung der aseptischen Kiefernekrosen (5%) sowie einer therapiebedürftigen Hypokalziämie beobachtet.

Radium-223 ist ein Radiopharmazeutikum mit kalziumimitierender Integration in den Knochenstoffwechsel, das bei Patienten mit progredientem, ossär metastasiertem und symptomatischem KRPCA eingesetzt wird. Aufgrund seiner Eigenschaft als α-Emitter und der damit verbundenen Reichweite von weniger als 100Mikrometer können Tumorzellen abgetötet werden, ohne dass es zu ausgeprägten hämatotoxischen Nebenwirkungen wie bei den alten ß-Strahlern kommt.

In der prospektiv randomisierten klinischen Phase-III ALSYMPCA Studie wurden 921 Patienten mit einem ossär metastasierten und symptomatischen KRPCA in die beiden Therapiearme Radium-223 (50kBq/kg KG) plus Best Supportive Care versus Placebo plus Best Supportive Care randomisiert [37]. Es wurden 6 Injektionen im Abstand von 4 Wochen mit dem primären Studienziel der Verlängerung des Gesamtüberlebens appliziert. Nach einem Follow-up von 3 Jahren wurde ein signifikanter Überlebensbenefit von 14,9 gegenüber 11,3 Monaten beobachtet (HR 0,695; 95%-CI 0,581-0,8732; p<0.0001) [37]. Dabei war der Überlebensbenefit unabhängig von einer Vortherapie mit Docetaxel oder einer begleitenden Therapie mit Zoledronsäure. Die Zeit bis zum Auftreten skelettal relevanter Ereignisse wurde signifikant von 9,8 auf 15,6 Monate (p<0,001) verlängert. Die Rate von signifikanten hämatotoxischen Komplikationen war mit 3-13% in der Therapiegruppe identisch zur Placebogruppe.

Therapeutischer Algorithmus – Erstlinientherapie

In der Erstlinientherapie gilt es zunächst 2 Aspekte vor Therapiebeginn zu berücksichtigen: (1) das Alter und (2) die Symptomatik des Patienten (▶ Abb. 1).

Ist der Patient älter als 75 Jahre sollte ein geriatrisches Assessment entsprechend der aktuellen SIOG Leitlinie vorgenommen werden. Wird der Patienten als „fit" angesehen, kann eine Therapie wie bei den jüngeren Patienten ohne erhöhtes Toxizitätsrisiko eingeleitet werden. Wird der Patient aufgrund seines Allgemeinzustands und der Begleiterkrankungen als schwerkrank oder „frail" angesehen, sollten lediglich symptomorientierte Therapiemaßnahmen zur Anwendung kommen. Diejenigen, die als „vulnerable" bezeichnet werden, müssen zunächst internistisch therapiert werden, um eine Verbesserung des Allgemeinzustands herbeizuführen. Gelingt dies, kann der Patient in die Gruppe der „Fitten" eingegliedert werden. Misslingt

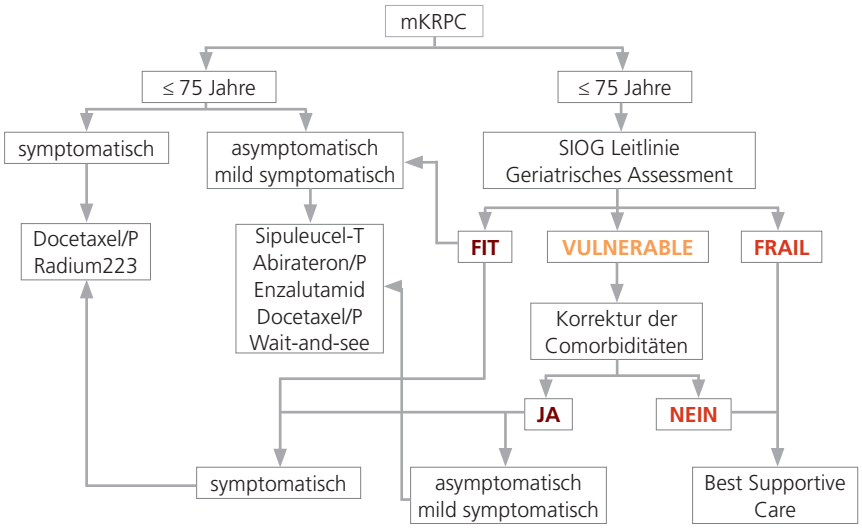

Abb. 1: Erstlinientherapie-Algorithmus

dies, muss der Patient der Gruppe der „frail" Patienten zugeordnet werden.

Die weitere Therapie ist dann abhängig von der Symptomatik und individuellen tumorspezifischen Parametern. Symptomatische Patienten können mit Docetaxel bzw. Radium-223 therapiert werden, bei den asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten können AA/P, ENZ, Sip-T oder Docetaxel neben einer abwartenden Strategie realisiert werden. Es muss betont werden, dass aktuell kein allgemeingültiger therapeutischer Algorithmus existiert, der in klinischen Studien getestet worden wäre und eine hohe Evidenz besitzt. Die aktuellen Empfehlungen der St. Gallen Konsensuskonferenz favorisieren den Einsatz von AA/P oder ENZ bei Patienten mit asymptomatischen oder mild symptomatischen KRPCA, während bei symptomatischen Patienten Docetaxel oder Radium-223 bevorzugt werden. Bei der Auswahl der Medikamente ebenso zu berücksichtigen sind die Lokalisation und Ausdehnung der Metastasen: So wurden in der COUGAR-302 Studie Patienten mit viszeralen Metastasen ausgeschlossen, während diese in die PREVAIL und die TAX-327 Studie rekrutiert werden konnten. Zudem sollten die weiteren, auch internistischen oder kardiovaskulären Ausschlusskriterien der verschiedenen Studien bekannt sein, um den Patienten adäquat beraten zu können. Eine Auswahl der unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien ist in der Tabelle 1 wiedergegeben.

In unserem „hauseigenen" Algorithmus (▶ Abb. 1) kommen die Patienten für eine Immuntherapie in Frage, wenn außer der milden Symptomatik das Fehlen von viszeralen Metastasen, eine minimale Metastasenlast und ein PSA von ca. 20 ng/ml vorliegen. Die Therapie mit AA/P oder ENZ wird bevorzugt, wenn zusätzlich zu der milden Symptomatik ein Ansprechen auf die vorausgegangene Androgendeprivation >16 Monate, ein Fehlen von viszeralen Metastasen und ein PSA-Wert deutlich unter 100ng/ml vorliegen. Die primäre Chemotherapie wird favorisiert bei Patienten mit viszeraler Metastasierung, kurzem Ansprechen auf die Androgendeprivation, kurzer PSA-Verdopplungszeit oder hohem PSA-Wert.

Therapeutischer Algorithmus – Zweitlinientherapie

In der Zweitlinientherapie sollten neben der Art der Erstlinientherapie die Symptomatik sowie die Lokalisation der Metastasen berücksichtigt werden (▶ Tab. 2).

- Wurde in der Erstlinientherapie AA/P oder ENZ gegeben, empfiehlt sich im Progress eine Folgetherapie mit Docetaxel, nachdem nur ca. 20-30% Patienten auf eine Folgetherapie mit ENZ oder AA/P bei einem mittleren progressionsfreien Überleben von 3-4 Monaten ansprechen.
- Wurde mit Sip-T behandelt, stehen alle Therapieoptionen offen.
- Wurde mit Docetaxel therapiert, stehen AA/P, ENZ oder Cabazitaxel zur Verfügung.

Therapiemonitoring des Ansprechens

Die durchgeführten klinischen Studien zeigen, dass der PSA-Serumwert als Surrogatmarker für das Ansprechen oder auch das fehlende Ansprechen auf die gewählte Therapie nicht ausreichend ist und dass weitere Parameter regelmäßig kontrolliert werden müssen. Empfohlen werden die Bestimmung von PSA, CRP, Hämoglobin, alkalischer Phosphatase und LDH. Zudem ist ein regelmäßiges bildgebendes Monitoring, idealerweise mittels axialem MRT und Bone Scan Index, indiziert. Wenn beide Methoden nicht verfügbar sind, reicht eine Kontrolle mittels CT und Skelettszintigrafie aus.

Die Bestimmung von molekularen Prognosefaktoren wie zirkulierenden Tumorzellen, Mutationen in zirkulierender zellfreier DNA, Mutationen in Biopsien aus Metastasen spielen noch keine Rolle in der klinischen Routine, wohl aber in der zentrumsbasierten Therapie.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. med. Axel Heidenreich
Direktor der
Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
Tel.: +49 241 8089374 (Sekretariat)
aheidenreich@ukaachen.de