

## Neue hormonelle Behandlungsmöglichkeiten trotz Kastrationsresistenz beim Prostatakarzinom\*

M. Remzi, W. A. Hübner

*Noch vor Kurzem bedeutete die Diagnose kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPCa), dass es keine lebensverlängernden Therapieoptionen gibt. Heute stehen uns neben zytostatischen Therapien auch neue hormonelle Therapieoptionen zur Verfügung.*

Das Adenokarzinom der Prostata gehört weltweit zu den häufigsten Krebsarten bei Männern. Nach den Daten der Statistik Austria zufolge ist das Prostatakarzinom mit einem Anteil von 24 % in Österreich sogar die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Im Jahr 2011 erkrankten 4722 Männer und 1146 Männer starben im selben Jahr an dieser Krebserkrankung. Trotz zahlreicher Diskussionen über die Wertigkeit von Screening-Tools, die Bedeutung von PSA und neuer Therapieoptionen, wie die „active surveillance“, bedingt durch die Überdiagnose beim Prostatakarzinom, ist jeder zehnte Krebstodesfall in Österreich beim Mann dem Prostatakarzinom zuzuschreiben. Nach Altersstandardisierung betrug die Neuerkrankungsrate 69 von 100.000 Männern und die Sterblichkeitsrate 14 von 100.000. Das Risiko, vor dem 75. Lebensjahr an Prostatakrebs zu erkranken, lag 2011 bei 8,3 %. Im terminalen Stadium des Prostatakarzinoms liegt meist ein CRPCa vor.

### ■ Abirateronacetat + Prednisolon (AA-P)

Seit dem Jahr 2011 ist die orale Hormontherapie mit AA-P für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPCa) zugelassen. Abirateron ist ein selektiver Inhibitor des Cyp17A1-Enzyms, der die Androgenproduktion auch in den Nebennieren und der Prostata unterdrückt.

#### Nach Chemotherapie

Die Zulassung war zunächst nach „klassischer“ Docetaxel-Chemotherapie und beruht auf Daten der COU-AA-301-Studie, in der 1195 Patienten mit einem mCRPCa zwischen AA-P und Placebo randomisiert wurden. AA-P zeigte eine signifikante Lebensverlängerung von 3,9 Monaten nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 12,8 Monaten. Ein Update der Studie zeigte dann einen Vorteil von 4,6 Monaten (median 15,8 vs. 11,2 Monate, HR: 0,74;  $p < 0,001$ ) gegenüber Placebo, nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 20,2 Monaten. Zusätzlich war AA-P auch gegenüber Placebo bei den Endpunkten radiologisch progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur PSA-Progression, PSA-Ansprechen dem Placebo signifikant überlegen (Tab. 1).

#### Vor Chemotherapie

In der COU-AA-302-Studie wurde der Effekt von AA-P vor einer Docetaxel-Chemotherapie beim asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten mit mCRPCa evaluiert. Das

Risiko für eine radiographische Progression war mit 57 % reduziert (HR: 0,43; 95%-CI: 0,35–0,52;  $p < 0,001$ ). Das Gesamtüberleben zeigte bessere Daten für AA-P (HR: 0,75; 95%-CI: 0,61–0,93;  $p = 0,009$ ), erreichte aber nicht das angestrebte Ziel von  $HR \leq 0,67$ ;  $p \leq 0,008$ . Sekundäre Endpunkte, wie das Risiko, in einen schlechteren ECOG-Performance-Status (PS) zu gelangen (HR: 0,82; 95%-CI: 0,71–0,94;  $p = 0,005$ ), die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (12,3 vs. 10,9 Monate), Zeit bis zur Chemotherapie (25,2 versus 16,8 Monate), Zeit bis zur Opiat-Notwendigkeit (HR: 0,69; 95%-CI: 0,57–0,83;  $p < 0,001$ ), Zeit bis zur PSA-Progression (11,1 versus 5,6 Monate; HR: 0,49; 95%-CI: 0,42–0,57;  $p < 0,001$ ) und Zeit bis zur Schmerzprogression (26,7 versus 18,4 Monate), zeigten alle signifikante Vorteile für den Therapiearm.

Die Therapie mit AA-P wird in der Regel gut vertragen und nur wenige Patienten berichten über Nebenwirkungen. Die Einnahme von Kortison dient der Reduktion von speziellen Nebenwirkungen, die sonst durch einen Mineralkortikoidexzess entstehen würden. Wichtig ist, dass ein genaues Monitoring notwendig ist, da es spezielle Nebenwirkungen wie Hypertonie, Flüssigkeitsretention, Kaliumabfall und Transaminasenanstieg geben kann. Deshalb sind eine tägliche Blutdruckmessung und Laborkontrollen (Elektrolyte und Transaminasen) alle 2 Monate empfohlen. Bei kardialer positiver Anamnese ist im Besonderen auf die Kaliumwerte zu achten. Bei der Einnahme von AA-P ist ein genauer Zeitplan einzuhalten und erfordert daher eine sehr gute Compliance

### ■ Enzalutamid (Enza)

Seit Mitte 2013 haben wir eine weitere orale Therapieoption für das mCRPCa, das Enzalutamid (Enza). Enza hemmt die Bindung von Testosteron am Androgenrezeptor (AR) ebenso wie die Translokation des Rezeptor-Liganden-Komplexes im Zellkern und die Bindung an die DNA über das Androgen-responsive Element.

#### Nach Chemotherapie

Auch hier erfolgte zunächst die Zulassung nach Docetaxel-Chemotherapie durch die Daten der AFFIRM-Studie (Tab. 1). Unter Enza kam es zu einem signifikanten Überlebensvorteil von 4,8 Monaten (18,4 Monate vs. 13,6 Monate;  $p < 0,0001$ ). Auch das radiologisch progressionsfreie Überleben wurde von 2,9 auf 8,3 Monate ( $p < 0,001$ ) und die Zeit bis zur PSA-Progression wurde unter Enza verlängert (8,3 vs. 3,0 Monate;  $p < 0,001$ ). Ein mehr als 50 (90) % PSA-Abfall war bei 54 (25) % der Patienten mit Enza im Vergleich von nur 2 (1) % im Kontrollarm ( $p < 0,001$ ) zu beobachten (Tab. 1).

#### Vor Chemotherapie

In der PREVAIL-Studie wurde anhand von 1717 Patienten die Wertigkeit von Enza gegenüber Placebo untersucht. Am dies-

\* Nachdruck mit Genehmigung der Prometheus Verlags GmbH aus: Der+Urologe 1/2015: 4–8.

**Tabelle 1:** Ergebnisse von Abirateronacetat plus Prednisolon und Enzalutamid bei Patienten mit einem mCRPCa nach Docetaxel-Chemotherapie.

| Studie                                        | Enza – AFFIRM-Studie                                  | AA-P – COU-AA-301-Studie                                                                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Art der Studie                                | RCT                                                   | RCT                                                                                              |
| Randomisierung                                | 2:1<br>Double blind<br>Enzalutamid vs. Placebo        | 2:1<br>Double blind<br>Ab + Pred vs. Placebo + Pred                                              |
| Anzahl der Patienten                          | n = 1199 mit mCRPCa nach Docetaxel-Chemotherapie      | n = 1195 mit mCRPCa nach Docetaxel-Chemotherapie                                                 |
| Symptomatik                                   | Asymptomatisch oder mild symptomatisch                | Asymptomatisch oder mild symptomatisch                                                           |
| ECOG                                          | ECOG 0–2                                              | ECOG 0–2                                                                                         |
| Anzahl Länder/Häuser                          | 15 Länder/156 KH                                      | 13 Länder/147 KH                                                                                 |
| Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben*           | 18,4 vs. 13,6 Mo (HR: 0,63 [0,53–0,75];<br>p < 0,001) | 14,8 vs. 10,9 Mo (HR: 0,65 [0,54–0,77];<br>p < 0,001)<br>*15,8 vs. 11,2 Mo (HR: 0,74; p < 0,001) |
| Nachsorgezeitraum*                            | Median 14,4 Monate                                    | Median 12,8 Monate<br>*Median 20,2 Monate                                                        |
| Radiographisch progressionsfreies Überleben*  | 8,3 vs. 2,9 Monate; p < 0,001                         | 5,6 vs. 3,6 Monate; p < 0,001                                                                    |
| PSA-progressionsfreies Überleben <sup>§</sup> | 8,3 vs. 3,0 Monate; p < 0,001                         | 10,2 vs. 6,6 Monate; p < 0,001                                                                   |

\* Daten für AA-P von der Update-Studie mit längerem Nachsorgezeitraum

<sup>§</sup> Definition nach den PCWG2-Kriterien: Start der Therapie – Scan 0 — 12 Wochen warten – Knochenscan = SCAN 1 — 6 Wochen später Knochenscan = SCAN 2 — 2 neue Läsionen im Scan 2 im Vergleich zu Scan 1 = Progression

<sup>§</sup> Definition nach den PCWG2-Kriterien: 2 konsekutive Anstiege mehr als 1 Woche auseinander – bewiesen durch einen 3. Anstieg und PSA > 2 ng/ml

jährigen ASCO GU wurden die Daten präsentiert. Als co-primäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) ausgewählt. Das mediane Alter bei Studieneinschluss betrug 72 versus 71 Jahre. 50,6 % versus 52,4 % wiesen ein entdifferenziertes Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score 8 oder höher auf. Patienten mit viszerale Metastasen wurden im Gegensatz zu COU-AA-302 inkludiert. Das Gesamtüberleben war unter Enza signifikant länger als unter Placebo 35,3 versus 31,3 Monate (HR: 0,706 [95%-CI: 0,60–0,84; p < 0,0001]; Tab. 2). Auch das rPFS lag bei 19,7 versus 5,4 Monaten (HR: 0,307; 95%-CI: 0,267–0,353; p < 0,0001). Eine Subgruppenanalyse ergab, dass unabhängig von Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre), PS

(0 vs. 1), Vorliegen einer viszerale Metastasierung bei Studieneinschluss und geographischer Region Enza einen signifikant positiven Effekt zeigte. Eine Chemotherapie wurde unter Enza nach median 28 und unter Placebo nach median 10,8 Monaten notwendig. Nach RECIST-Kriterien zeigten 58,8 % versus 5 % einen objektiven Response. Ein PSA-Abfall von 50 (90) % wurde bei 78 (46,8) % versus 3,5 (1,2) % berichtet.

Das Enza ist sehr gut verträglich und zeigte gegenüber dem Placebo vergleichbare Nebenwirkungen. Auch die Raten an schwerwiegenden Nebenwirkungen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Armen und die Zeit bis zum ersten Ereignis mit einem Schweregrad von 3 fiel im Enza-Arm so-

**Tabelle 2:** Ergebnisse von Abirateronacetat plus Prednisolon und Enzalutamid bei Patienten mit einem mCRPCa vor Docetaxel-Chemotherapie.

| Studie                                      | Enza – PREVAIL-Studie                                        | AA-P – COU-AA-302-Studie                             |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Art der Studie                              | RCT                                                          | RCT                                                  |
| Randomisierung                              | 1:1<br>Double blind<br>Enzalutamid vs. Placebo               | 1:1<br>Double blind<br>Ab + Pred vs. Placebo + Pred  |
| Anzahl der Patienten                        | n = 1717 mit mCRPCa vor Docetaxel-Chemotherapie              | n = 1088 mit mCRPCa vor Docetaxel-Chemotherapie      |
| Symptomatik                                 | Asymptomatisch oder mild symptomatisch                       | Asymptomatisch oder mild symptomatisch               |
| ECOG                                        | ECOG 0–1                                                     | ECOG 0–1                                             |
| Anzahl Länder/Häuser                        | 22 Länder/207 KH                                             | 12 Länder/151 KH                                     |
| Gesamtüberleben                             | 35,3 vs. 31,3 Monate (HR: 0,77 [0,67–0,88];<br>p < 0,0002)   | 35,3 vs. 30,1 (HR: 0,79 [0,66–0,95];<br>p = 0,0151*) |
| Nachsorgezeitraum                           | Median 22,2 Monate                                           | Median 27,1 Monate                                   |
| Radiographisch progressionsfreies Überleben | 19,7 vs. 5,4 Mo (HR: 0,307; 95%-CI: 0,267–0,353; p < 0,0001) | 16,5 vs. 8,3 (HR: 0,53 [0,45–0,62];<br>p < 0,0001)   |

\* Statistisch nicht signifikant, da ein anderer Signifikanzlevel erreicht werden sollte

gar signifikant länger aus (12,6 vs. 4,2 Monate). Ein spezielles Monitoring oder Besonderheiten bei der oralen Einnahme sind nicht notwendig. Unter Enza gibt es Berichte von Krampfanfällen, sodass bei entsprechender Anamnese besondere Vorsicht geboten ist.

## ■ Sequenzierung

Wann welche Therapie am besten für den Patienten ist, kann derzeit nicht beantwortet werden. Die Datenlage diesbezüglich ist äußerst schwach und oft nur aus kleinsten Fallzahlen extrapoliert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist durch keine Evidenz belegt, in welcher Reihenfolge und aufgrund welcher Kriterien die einzelnen Substanzen zum Einsatz kommen sollen.

## ■ Welche Hormontherapie ist die richtige?

Auch diese Frage ist evidenzbasiert nicht zu beantworten. Sowohl AA-P als auch Enza haben sowohl *prae* als auch *post* Chemotherapie klare Effektivität gezeigt. Es handelte sich durchwegs um asymptomatisch oder mild symptomatische Patienten. Beide Therapien sind oral einzunehmen und gut verträglich. Der Einsatz von zusätzlichem Prednisolon kann als Vor- oder auch Nachteil gesehen werden. AA-P erfordert sicherlich eine bessere Compliance und Monitoring. Auch dies kann im individuellen Fall für die Patientenführung ein Vorteil sein. Die Einnahme von Enza ist sicherlich unkomplizierter, ein spezielles medikamentenbedingtes Monitoring ist nicht notwendig. Regelmäßige Kontrollen bei der Behandlung des mCRPCa sind aber onkologisch notwendig.

## ■ Wertigkeit des PSA bei den neuen hormonellen Therapien

PSA eignet sich beim mCRPCa nicht mehr so gut als Marker für die Progression. Die Werte können zwar hilfreich sein, aber nicht bei jedem Patienten. Ein großer PSA-Abfall (PSA-Ansprechen) ist klinisch einfacher positiv einzuordnen, als ein An-

stieg negativ. So wurden Fälle beschrieben, wo es unter Enzalutamid unmittelbar nach einem initialen PSA-Abfall zu einem langsamen Anstieg kam, während der Patient über mehr als 40 Monate keine klinischen Zeichen einer Progression zeigte. Ein Patient unter AA-P zeigte einen steilen Anstieg des PSA, blieb dabei aber klinisch und radiologisch über 22 Monate stabil.

## ■ Zusammenfassung

Die neuen hormonellen Therapien beim mCRPCa sind effektive, gut verträgliche und orale Therapien. Den Stellenwert dieser Medikamente gegenüber den ebenfalls effektiven und gut wirksamen Chemotherapien – wann was? – ist die Herausforderung der nächsten Jahre. Durch den Einsatz der neuen hormonellen Therapien beim mCRPCa wird auch die für die Studien verwendete Unterscheidung vor und nach Docetaxel-Chemotherapie bei vielen Patienten nicht mehr möglich sein. Für eine Sequenzierung liegen derzeit nur unzureichende Daten vor, sodass derzeit die Entscheidung – wer wann was? – vor allem von den behandelnden Ärzten und dem Patientenwillen nach genauer Aufklärung abhängen. Für diese neuen Substanzen gilt die Empfehlung, eine bereits bestehende Hormontherapie fortzusetzen.

*Literatur: bei den Verfassern*



G.-Prof. PD. Dr. Mesut Remzi



Prim. Univ.-Prof.  
Dr. Wilhelm A. Hübner

### Korrespondenzadresse:

Abteilung Urologie, Landesklinikum Korneuburg  
A-2100 Korneuburg, Wiener Ring 3–5

E-Mail: mremzi@gmx.at; urologie@korneuburg.lknoe.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

**TRENANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 11,25 mg Leuporelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Polymilchsäure, Mannitol. **Lösungsmittel:** Carmellose-Natrium, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Trenantone wird angewendet bei Erwachsenen. **Bei Männern:** Zur symptomatischen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Bei Frauen:** Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen anderen Bestandteil des Präparates; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; intraarterielle Injektion. **Bei Männern:** Nach chirurgischer Kastration bewirkt Trenantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels. **Bei Frauen:** Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0712]

**SIXANTONE® – Zweikammerspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 30 mg Leuporelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retard-mikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. **Suspensionsmittel:** D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; nach chirurgischer Kastration (Sixantone bewirkt keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels); Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0213]

**Impressum:** Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: [www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie), Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Stefanie Bachl, Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz, Druck: druck.at, A-2544 Leobersdorf, Verlagsort: A-3003 Gablitz, Erscheinsweise: 4x im Jahr, Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

# SP<sup>®</sup>ITZEN LEISTUNG!



## UMFASSENDE ZULASSUNG ENTSPRECHEND DEN EAU-GUIDELINES<sup>1</sup>

- Für Neueinstellungen einer Hormontherapie bei Erwachsenen für jedes Stadium des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms
- Als Monotherapie oder neo/adjuvant zu RPE und RT

## STANDARDTHERAPIE IN KOMBINATION MIT NEUEN THERAPIEOPTIONEN