

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

CRPCa – quo vadis?

Hammerer P

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2015; 22 (Sonderheft

4) (Ausgabe für Österreich), 7-9

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

CRPCa – quo vadis?

P. Hammerer

■ Einleitung

Das Prostatakarzinom war 2014 der am häufigsten diagnostizierte Tumor des Mannes mit ca. 220.800 Neuerkrankungen und 27.540 Todesfällen in den USA. In Deutschland sterben jährlich ca. 13.000 Männer an den Folgen eines metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Die meisten Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom sprechen primär auf eine Androgenablation an. Ziel der medikamentösen Hormontherapie ist die Unterdrückung der gonadalen Testosteronsynthese auf Kastrationsniveau.

Spricht der Tumor nicht mehr auf die Androgenablation an, gilt er als kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPCa, früher auch hormonrefraktäres = hormonunempfindliches Prostatakarzinom [HRPC]), sofern der Testosteron-Blutspiegel auf Kastrationsniveau liegt (< 50 ng/dl) und der PSA-Wert dreimal in Folge im Abstand von mindestens einer Woche angestiegen ist, wobei 2 Werte mindestens 50 % über dem Nadir (Tiefpunkt) liegen müssen und der Höchstwert > 2 ng/ml beträgt.

Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren komplett verändert. Während in der Vergangenheit lediglich die Chemotherapie mit dem Taxan Docetaxel zur Verfügung stand, stehen jetzt oral verfügbare Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie Hemmung des CYP17-Pathways oder Beeinflussung des Androgenrezeptors zur Verfügung, die Behandlung wird im Rahmen eines multidisziplinären Teams durchgeführt. Die Hormonblockade sollte jedoch trotz Progress fortgesetzt werden, um ein Fortschreiten von weiterhin hormonsensitiven Tumorklonen zu verhindern.

■ Hormonnaives metastasiertes Prostatakarzinom

Die Behandlung des hormonnaiven metastasierten Prostatakarzinoms hat sich durch die auf dem ASCO-Kongress 2014 vorgestellten Daten der CHAARTED-Studie verändert. Hier wurden Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom in 2 Behandlungsarme randomisiert. Die eine Gruppe erhielt eine Hormonblockade in Kombination mit 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m² Körperoberfläche, die andere Gruppe erhielt nur eine Hormonblockade.

Für Patienten mit einer ausgedehnten Metastasierung zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil mit einem medianen Gesamtüberleben von 49,2 Monaten für Patienten unter der kombinierten Hormon-/Chemotherapie versus 32,2 Monate für die alleinige Hormontherapie. Aufgrund dieses deutlichen Über-

lebensvorteils wurde diese Therapieoption bereits in die aktuelle NCCN-Guideline-Empfehlung 1/2015 aufgenommen.

Die Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) und der Arbeitskreis Onkologie (Deutsche Gesellschaft für Urologie) haben hierzu eine gemeinsame Empfehlung für die Praxis erstellt, nach der diese neue kombinierte Behandlung für Patienten mit ausgedehntem metastasiertem Prostatakarzinom angeboten werden kann. Es wird allerdings auch auf den Off-Label-Use dieser neuen Therapieoption eingegangen – einschließlich der Notwendigkeit, eine Kostenübernahme durch die zuständige Krankenkasse zu beantragen: „Basierend auf den Ergebnissen der CHAARTED-Studie sollte Patienten mit einem hormon-sensitiven, ausgedehnt metastasierten Prostatakarzinom eine kombinierte Chemohormontherapie angeboten werden. Aufgrund der fehlenden Zulassung von Docetaxel für Patienten mit einem hormon-sensitiven Prostatakarzinom stellt der Einsatz in dieser Indikation prinzipiell einen ‚off-Label-Use‘ dar, so dass im konkreten Fall bei der zuständigen Krankenkasse vor Therapiebeginn mit Hinweis auf die Studie eine Kostenübernahme einzuholen ist. Die formalen Voraussetzungen für den off-Label-Use nach § 2 Abs. 1a SGB V [Anm.: der Bundesrepublik Deutschland] sind gegeben.“

■ Kastrationsresistentes Prostatakarzinom ohne Nachweis von Metastasen (CRPCa M0)

Findet sich ein kastrationsresistentes Stadium ohne den Nachweis von Metastasen, so ist nach den aktuellen Leitlinien eine Fortsetzung der Hormonblockade gegebenenfalls unter Einsatz sekundärer Hormonmanipulationen „standard of care“. Für alle Patienten mit einem kastrationsresistenten Tumorstadium gilt daher, dass die Hormonblockade weiter fortgesetzt und der Testosteronspiegel kontrolliert werden sollte.

Aktuell stehen in dieser Indikation CRPCa M0 zwei Studien zur Verfügung, die bei Patienten ohne Nachweis einer Metastasierung und einer PSA-Verdopplungszeit von < 10 Monaten eingesetzt werden können. Hierbei wird der Einsatz von Enzalutamid versus Placebo beziehungsweise eines anderen, neuen Rezeptorblockers (ARN-509) untersucht. Primärer Endpunkt dieser beiden Studien ist das metastasenfremde Überleben, sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben und Zeit bis zur symptomatischen Progression.

Jedoch ist der Nachweis von Metastasen abhängig von der Qualität der Bildgebung. Sowohl die Computertomographie als auch die Knochenszintigraphie haben eine hohe Spezifität bei geringer Sensitivität. Wesentliche Verbesserungen der Erkennungsrate sind durch das multiparametrische MRT und die PET-Untersuchung mit neuen Tracern wie zum Beispiel das an ⁶⁸GA gekoppelte PSMA zu erwarten. Erste Untersuchungen aus der Heidelberger Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass dieser neue Tracer sehr vielversprechend ist; weitere multi-

Nach einem Vortrag des Autors im Rahmen des Takeda UROcyclicum 2014, 17.–19. Oktober 2014, St. Wolfgang

zentrische Studien müssen zeigen, welchen Stellenwert dieses neue Verfahren haben wird.

■ Ossär metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Bei Patienten mit einer ossären Metastasierung sind nach den aktuellen Leitlinien verschiedene Therapieoptionen möglich.

Das metastasierte Prostatakarzinom zählt zu den Tumoren mit der höchsten Prävalenz von Knochenmetastasen; diese sind überwiegend osteoplastische Metastasen. Die Therapie von Knochenkomplikationen (sog. „skeletal related events“ [SRE]) ist eine interdisziplinäre Aufgabe und reicht von der Schmerztherapie bis zur radiologischen und/oder chirurgischen Intervention.

Bei Patienten mit persistierenden lokalisierten Knochenbeschwerden, einer drohenden spinalen Kompression, bei erhöhtem Frakturrisiko oder nach operativer Stabilisierung einer pathologischen Fraktur sollte eine lokale perkutane Bestrahlung eingesetzt werden.

Liegt ein kastrationsresistentes Tumorstadium mit einer ossären Metastasierung vor, so soll zur Prävention von Komplikationen (SRE) der monoklonale Antikörper Denosumab oder das Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von potenziellem Schaden und Nutzen angeboten werden. Wichtig ist hierbei die Prävention von Kieferosteonekrosen, sodass eine zahnärztliche Untersuchung und gegebenenfalls eine zahnärztliche Sanierung gefordert wird sowie eine Unterweisung und Motivation der Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene.

Die Inzidenz einer Kieferosteonekrose nimmt mit zunehmender Expositionsdauer dieser beiden Medikamente zu und betrug in den vorliegenden Studien ca. 1,1 % während des ersten Behandlungsjahres und stieg dann auf knapp 4,6 % in den weiteren Jahren an.

Eine weitere mögliche schwerwiegende Nebenwirkung ist das Auftreten einer symptomatischen Hypokalzämie, die zu jedem Zeitpunkt auftreten kann. Typische Symptome sind Veränderung des mentalen Status, Tetanie, Krampfanfälle sowie eine QT-Verlängerung. Eine bereits bestehende Hypokalzämie muss deshalb vor Beginn der Therapie korrigiert werden. Ergänzend müssen alle Patienten mindestens 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D erhalten.

Die weitere Behandlungsempfehlung richtet sich nach der Beschwerdesymptomatik der Patienten, der primären Dauer des Ansprechens auf die Hormonblockade und nach der Art der Metastasierung. Diese Therapieempfehlung sollte im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz erfolgen, bei der diese uro-onkologischen Patienten gemeinsam besprochen werden und eine gemeinsame Entscheidung dieses Tumorboards erfolgt.

Liegt eine alleinige ossäre Metastasierung bei einer kastrationsresistenten, symptomatischen, progredienten Erkrankung

vor, so kann die Behandlung mit Radium-223 Alpharadin (Xofigo®) als Erstlinientherapie angeboten werden. Radium-223 wirkt als Kalziummimetikum und ist ein α -Partikel-Strahler mit einer Halbwertszeit von 11,4 Tagen. Radium-223 wird gezielt in osteoplastische Knochenmetastasen eingebaut und führt dort durch Freisetzung ionisierender Strahlung zu DNA-Doppelstrangbrüchen am Tumorgewebe. Aufgrund seiner geringen Eindringtiefe von $< 100 \mu\text{m}$ wird das benachbarte Knochenmark wenig belastet.

In der Zulassungsstudie ALSYMPCA wurden Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit ≥ 2 symptomatischen Knochenmetastasen eingeschlossen, die für eine Chemotherapie entweder nicht geeignet waren oder diese bereits primär erhalten hatten. Es wurde die Gabe von Radium-223 (6 Injektionen 50 kBq/kg IV q4wk) plus „best supportive care“ untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Radium-223 das Gesamtüberleben signifikant um 3,6 Monate im Vergleich zu Placebo verlängerte (P-Wert $< 0,001$; HR = 0,70), zusätzlich verlängert sich auch die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (SSE) signifikant um 5,8 Monate (P-Wert $< 0,001$; HR = 0,66). Diese Behandlung beinhaltet 6 Injektionen in einem Intervall von jeweils 4 Wochen. Nebenwirkungen waren gering und beschränkten sich im Wesentlichen auf Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Diese Behandlung mit einem Alpha-Strahler stellt daher einen neuen Standard für die Behandlung von CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen dar.

Weitere Behandlungsoptionen für das metastasierte, symptomatisch progrediente kastrationsresistente Prostatakarzinom beinhalten die Chemotherapie mit Docetaxel, die Gabe von Abirateron und seit Ende 2014 auch die Gabe von Enzalutamid.

Docetaxel (Taxotere®) kombiniert mit Prednison (10 mg/d) in einer Dosierung von 75 mg/m² alle 3 Wochen erzielte erstmalig im Vergleich zu Mitoxantron in der Tax327-Studie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens. Zudem zeigte sich Docetaxel auch in den sekundären Endpunkten wie Schmerzen oder Lebensqualität Mitoxantron überlegen. Eine aktuell publizierte Studie zeigte, dass Docetaxel (50 mg/m²) in 2-wöchentlichen Abständen weniger Nebenwirkungen hat, ohne hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen der 3-wöchentlichen Gabe unterlegen zu sein.

Cabazitaxel (Jevtana®) ist zur Behandlung des mCRPC nach einer Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen. Dieses semisynthetische Taxan zeichnet sich durch eine geringe Affinität zu dem Adenosin-Triphosphat-abhängigen p-Glykoprotein aus, welches für die Ausbildung von Resistenzen gegen Docetaxel verantwortlich ist. In der TROPIC-Studie zeigte Cabazitaxel in Kombination mit Prednison (10 mg/d) im Vergleich mit Mitoxantron eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate. Eine mögliche Nebenwirkung ist allerdings zu beachten: das erhöhte Risiko febriler Neutropenien und septischer Komplikationen. Der Einsatz von G-CSF zur Verkürzung des Leukozyten-Nadirs sollte daher erwogen werden.

Abirateron ist ein hochwirksamer Inhibitor der Androgenbiosynthese und für die Therapie Docetaxel-naiver und -vorbe-

handelter Patienten zugelassen. Abirateron (Zytiga®) hemmt selektiv die Cytochrom-P450-17(CYP17)- α -Hydroxylase und Cytochrome17,20(C17,20)-Lyase. Es wurde 2011 zur Behandlung des metastasierten CRPC nach Docetaxel-Therapie zugelassen. Seit 2013 steht es auch Chemotherapie-naiven Patienten zur Verfügung, die keine oder nur geringe Beschwerden haben. Die Einnahme erfolgt einmal täglich nüchtern (1000 mg/d) in Kombination mit Prednison (10 mg/d).

Grundlage für die Zulassung sind 2 randomisierte, multizentrische placebokontrollierte Phase-III-Studien. Bei Patienten nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie wurde in der Abirateron/Prednison- (AP-) Gruppe ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (15,8 Monate) im Vergleich zur Placebogruppe (Prednison-Monotherapie; 11,2 Monate) beobachtet. Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte Zeit bis zum PSA-Progress, progressionsfreies Überleben und PSA-Rückgang > 30 % zeigte sich ein signifikanter Vorteil für AP. Bei Chemotherapie-naiven Patienten konnte eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts radiologisches, progressionsfreies Überleben (rPFS) nachgewiesen werden.

Abirateron wird meist gut vertragen. Ein Anstieg der Leberenzyme, eine Flüssigkeitsretention mit Ödembildung sowie Hypertonie und Hypokaliämie stellen wichtige Nebenwirkungen dar und sollten daher regelmäßig monitoriert werden.

Enzalutamid (Xtandi®) ist ein oraler Androgenrezeptor-Signalweginhibitor, er hemmt die AR-Signalübertragung auf unterschiedliche Arten. Die Dosierung liegt bei 160 mg/d ohne zusätzliche Gabe von Kortison. Dieses Medikament ist zugelassen für die Therapie Docetaxel-naiver und -vorbehandelter Patienten.

Enzalutamid wirkt über unterschiedliche Beeinflussung der Signaltransduktionswege wie kompetitive Hemmung des AR, Unterbindung der Translokation des AR in den Zellkern und Induktion konformativer Veränderungen mit verminderter Rezeptorkomplexbindung.

Die Zulassung für Docetaxel-vorbehandelte Patienten basierte auf einer internationalen, multizentrischen und doppelt verblindeten Phase-III-Studie (AFFIRM-Studie). Es zeigte sich für die Enzalutamid-Gruppe ein Überlebensvorteil von 4,8 Monaten. Eingeschlossen wurden Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) bei Progression während oder nach Chemotherapie mit Docetaxel. Bemerkenswert ist, dass dieser Überlebensvorteil auch bei Patienten mit ungünstiger Risikokonstellation (niedriges Hämoglobin, schlechter ECOG-Performance-Status, hohe alkalische Phosphatase, viszerale Metastasierung und ausgeprägte Schmerzsymptomatik) zu finden war.

Bei Chemotherapie-naiven Männern konnte bei Enzalutamid-behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des bildmorphologisch-basierten progressionsfreien Überlebens beobachtet werden (Prevail-Studie). In diese Studie wurden Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) vor Chemotherapie eingeschlossen. Die häufigsten

Nebenwirkungen waren Fatigue, Diarrhö, Hitzewallungen, Muskel- und Kopfschmerzen.

Patienten, die nach einer Chemotherapie mit Docetaxel einen Progress aufweisen und in einem guten Allgemeinzustand sind, soll eine Therapie mit Abirateron, Enzalutamid oder Cabazitaxel angeboten werden. Die Daten der hierzu durchgeführten Phase-III-Studien zeigen für alle diese Substanzen signifikante Überlebensvorteile. Allerdings sind die Patientenkollektive unterschiedlich gewesen, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Die Ansprechraten einer Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid sind deutlich geringer, wenn bereits eine Behandlung mit Enzalutamid oder Abirateron erfolgt war.

■ Therapiesequenzen des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Aktuell stehen mit Docetaxel, Cabazitaxel, Abirateron, Enzalutamid und Radium-223 verschiedene Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Sowohl für Abirateron als auch Enzalutamid gilt die Empfehlung, eine bereits etablierte hormonablativ Therapie beizubehalten. Abirateron und Enzalutamid sind aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums für Patienten ohne oder mit nur geringer klinischer Symptomatik geeignet. Patienten mit stärkeren Schmerzen oder viszeralen Metastasen in gutem Allgemeinzustand sollten primär einer Docetaxel-Therapie zugeführt werden.

Die optimale Sequenz und die Wahl der Zweitlinien-/Drittlinientherapie sind kontrovers. Die Beurteilung prognostischer Faktoren wie Tumordifferenzierung, Dauer des Ansprechens auf die primäre Hormontherapie oder Zeitspanne bis zum Auftreten einer Kastrationsresistenz und Parameter wie ECOG-Status, Schmerzscore und mögliche Begleiterkrankungen beeinflussen die weitere Therapieauswahl.

Mögliche Testverfahren für die Selektion der optimalen Sequenz beinhalten die Bestimmung von Mutationen des Androgenrezeptors. Besonders die Bestimmung von Mutationen der Splice-Variante AR-V7 in zirkulierenden Tumorzellen scheint mit dem Ansprechen auf Abirateron und Enzalutamid zu korrelieren.

Die Wahl des Medikaments sollte auf die Bedürfnisse und Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten abgestimmt sein. Die optimale Therapiesequenz muss in prospektiven Studien evaluiert werden.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. Peter Hammerer
 Klinik für Urologie und Uroonkologie
 Klinikum Braunschweig
 D-38126 Braunschweig,
 Salzdahlumer Straße 90
 E-Mail:
 urologie@klinikum-braunschweig.de



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)