

M. Grabbert, M. Schmutz, F. Haidl, D. Pfister, A. Heidenreich. Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-assistierte Chirurgie, Universitätsklinikum Köln

30. Oktober 2018

Update 2018 – Medikamentöse Therapie des mCRPC

Alleine durch die große Anzahl an betroffenen Patienten gebührt der Therapie des Prostatakarzinoms eine hohe inhaltliche sowie auch wirtschaftliche Bedeutung. Die Prognose des Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, v.a. durch eine verbesserte Früherkennung und der daraus resultierenden Erkennung des Prostatakarzinoms in frühen - nicht lokal fortgeschrittenen oder metastasierten - und damit kurativ therapierbaren Stadien. Jedoch verstarben im Jahr 2012 etwa 13.000 Männer in Deutschland an einem Prostatakarzinom (1), sodass auch die Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom einer ständigen Weiterentwicklung unterliegen. Die aktuellen medikamentösen Therapieoptionen beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) sollen im Folgenden übersichtlich dargestellt werden und ein besonderes Augenmerk auf neue Therapieoptionen und Daten zu einer möglichen Sequenz der verschiedenen Therapieoptionen in der multimodalen Therapie von Patienten mit mCRPC gelegt werden.

Definition mCRPC

Das mCRPC ist in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie definiert als Anstieg des PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Werts (definiert als 3 konsekutive Anstiege im Abstand von mind. einer Woche von 50% über den Nadir und einem PSA-Wert > 2 ng/ml) oder dem Auftreten radiologischer Anzeichen auf eine Progression (2) der Erkrankung (mind. 2 neue Knochenmetastasen in der Skelettszintigraphie oder das Auftreten von Weichteilmetastasen > 2 cm nach RECIST 1.1) unter laufender Hormontherapie bei einem Serum-Testosteronlevel von < 50 ng/dl bzw. < 1,7 nmol/l (3).

Für das mCRPC war die Chemotherapie mit Docetaxel seit der TAX327-Studie im Jahre 2004 (4) lange Zeit der Therapiestandard mit nachgewiesenem Überlebensvorteil, allerdings wurden in den letzten Jahren einige neue Substanzen zugelassen, deren Wirksamkeit sowie deren sinnvolle Therapiesequenz aktuell in Studien untersucht werden.

Erstlinientherapie

Docetaxel

Seit 2004 ist Docetaxel in Kombination mit Prednison als Standard-Erstlinientherapie beim

mCRPC zugelassen. Zur Zulassung führten die Ergebnisse der prospektiv randomisierten TAX-327-Studie (Tab. 1), die an 1.006 Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil von Docetaxel gegenüber Mitoxantron nachweisen konnten. So zeigte Docetaxel in der Dosis 75 mg/m² alle 3 Wochen (+ 5 mg Prednison 2x täglich) einen medianen Überlebensvorteil von 19,2 Monaten vs. 16,3 Monaten gegenüber Mitoxantron sowie eine 3-Jahres-Überlebensrate von 18,6% gegenüber 13,5% (5). Es konnte zudem bei Patienten mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate aktuell gezeigt werden, dass eine wöchentliche Gabe mit entsprechender Dosisreduktion auf 35 mg/m² der klassischen Therapie bzgl. des Gesamtüberlebens (OS) nach einem Jahr nicht unterlegen ist (6). Nach gutem primären Ansprechen kann bei Patienten mit erneut progredientem mCRPC auch eine Docetaxel-Rechallenge erwogen werden, wobei eine sorgfältige Patientenselektion erfolgen und die kumulative Toxizität beachtet werden muss (7). Eine aktuelle Arbeit konnte z.B. zeigen, dass Patienten mit einem therapiefreien Intervall von mind. 3 Monaten besonders von einer erneuten Applikation profitierten (8).

Tab. 1: Erstlinientherapie des mCRPC.

Studie	Therapie	Anzahl	Medianes OS (Monate)	p-Wert	HR
TAX-327	Docetaxel vs. Mitoxantron	n=1.006	19,2 vs. 16,3	p=0,004	0,70
COUGAR-302	Abirateron vs. Placebo	n=1.088	34,7 vs. 30,3	p=0,0033	0,75
PREVAIL	ENZA vs. Placebo	n=1.715	35,3 vs. 31,3	n.a.	0,70

Abirateronacetat

Seit 2013 durch die EMA zugelassen, stellt Abirateron (AA) (+ Prednison, P) einen wichtigen Baustein in der Erstlinientherapie des mCRPC dar. Die Ergebnisse der COUGAR-302-Studie, die zur Zulassung führten, zeigten in der finalen Analyse bei einem medianen Follow-up von 49,2 Monaten ein signifikant höheres OS für AA (1.000 mg/d, + 2x 5 mg P/d) gegenüber der Placebo-Gruppe (34,7 Monate vs. 30,3 Monate; p=0,0033). Als CYP17A1-Inhibitor beeinflusst AA über die 17 α -Hydroxylase und die 17, 20-Lyase nicht nur die Androgen-Biosynthese, sondern erhöht als unerwünschte Wirkung auch die Synthese von Mineralkortikoiden. Aus diesem Grund muss neben der monatlichen Kontrolle der Leberenzyme auf eine regelmäßige Einnahme von niedrig dosiertem P (5 mg 2x/d) geachtet werden, um Nebeneffekte wie arteriellen Hypertonus, Hypokaliämie und Wasserretention zu vermeiden (9).

Enzalutamid

Als Zweitgenerations-Androgenrezeptorblocker wurde Enzalutamid (ENZA) nach Veröffentlichung der Ergebnisse der PREVAIL-Studie 2014 in der Erstlinientherapie zugelassen. Es zeigte sich ein

medianes OS von 35,3 Monaten im ENZA-Arm (n=626) gegenüber 31,3 Monaten in der Placebo-Gruppe (n=523) (10). Ergänzend zeigen die Ergebnisse der Phase-II-Studie TERRAIN für Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC einen deutlichen Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie ein signifikant geringeres Nebenwirkungsprofil für ENZA gegenüber der Einnahme des Erstgenerations-Androgenrezeptorblockers Bicalutamid (11).

Radium-223

Im Fall der ausschließlich ossären Filialisierung bei Patienten mit mCRPC hat sich das Behandlungsspektrum in den letzten Jahren um neue nuklear-medizinische Therapieansätze mit einer Radionuklidtherapie erweitert. Radium-223-dichlorid ist für Patienten ohne viszerale Metastasen zugelassen und zeigt eine OS-Verbesserung (12). Dies konnte an einem Kollektiv von 921 Patienten in der Phase-III-Studie ALSYMPCA gezeigt werden (13): Es erfolgten 6 Injektionen mit Radium-223 (50 kBQ/kg KG) in 4-wöchentlichen Abständen. Das OS betrug im Interventionsarm 14,9 Monate vs. 11,3 Monate im Placebo-Arm ($p < 0,001$). Außerdem konnte die Zeit bis zum Auftreten interventions-/skelettbedingter Komplikationen verlängert werden (9,8 Monate vs. 15,6 Monate; $p < 0,001$).

Die Substanz wird in die Knochenmatrix aufgenommen, dort gibt sie als Alphastrahler radioaktive Energie an die Tumorzellen ab und wirkt im Sinne einer lokalen Bestrahlung (14). Der ideale Zeitpunkt zum Einsatz des Radium-223 sowie die Kombination mit modernen Hormonmanipulatoren scheint nach aktueller Studienlage nicht definitiv geklärt bzw. muss für jede Substanz in klinischen Studien evaluiert werden. Am sinnvollsten erscheint aktuell ein Einsatz in der dritten Linie, solange die Patienten keine viszeralen Metastasen entwickelt haben. Auch ein Einsatz in der hormonnaiven Situation zur gezielten Behandlung ossärer Läsionen erscheint denkbar (15).

Die aktuellen Daten der ERA-223--Studie, die auch nicht-symptomatische Patienten mit ossär metastasiertem CRPC einschloss, konnte einen Überlebensvorteil und sicheren Einsatz für die Kombination von Radium-223 mit gleichzeitiger Gabe von Abirateron, ENZA oder Denosumab zeigen (16). In diesem Jahr gab es allerdings einen „Rote-Hand-Brief“ für die Kombination aus Abirateron und Prednison/Prednisolon und Radium-223 aufgrund eines erhöhten Risikos für Todesfälle und Frakturen laut Daten der Interimsanalyse der 15396/ERA-223-Studie, sodass die Kombination aktuell nicht gegeben werden sollte.

Supportive Therapie bei Knochenmetastasen

Aufgrund der Häufigkeit von skelettalen Metastasen mit über 90% in mCRPC-Patienten sowie damit vergesellschafteter erhöhter Morbidität und Mortalität kommt den supportiven, Knochen-gerichteten Therapieoptionen ein wesentlicher Bestandteil in der Vermeidung von pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompressionen sowie zur Operation und Bestrahlung von frakturgefährdenden und schmerzvollen Metastasen zu (17). Etabliert haben sich sowohl Bisphosphonate als Inhibitor osteoklastischer Aktivität im Knochen als auch Denosumab, ein

humaner monoklonaler Antikörper gegen das Cytokin RANKL, das wesentlich an der Aktivierung von Osteoklasten beteiligt ist. Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten konnte in einer Phase-III-Studie nachgewiesen werden und zeigte eine signifikante Reduktion der skelettal bedingten Ereignisse gegenüber der Placebo-Gruppe. Bei einer intravenösen Verabreichung von 4 mg Zoledronsäure alle 4 Wochen konnte so eine Risikoreduktion von 11% gegenüber der Placebo-Gruppe erreicht werden. Um die gravierenden Nebenwirkungen einer Hypokalzämie sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermeiden, sollten regelmäßige Kontrollen des Serumkalziums und -Kreatinins erfolgen sowie vor Beginn der Therapie der Zahnstatus zur Reduzierung der Gefahr von Kiefernekrosen erhoben werden (18). Ebenfalls in Phase-III-Studien nachgewiesen ist die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettalen Events unter Therapie mit Denosumab. Hierbei konnte zum einen im Vergleich mit Zoledronsäure eine Verlängerung von 17,1 Monaten auf 20,7 Monate ($p=0,0002$ für Nichtunterlegenheit; $p=0,008$ für Überlegenheit) erzielt werden (19). Außerdem konnte eine Post-hoc-Analyse der COU-302-Studie zeigen, dass eine Ergänzung der Therapie mit AA/P durch Denosumab sich positiv auf den ECOG-Status sowie die Zeit bis zum Einsatz von Opiaten bei karzinomspezifischen Schmerzen auswirkt (20). **(Siehe auch Beitrag „Management skelettaler und nicht-skelettaler Komplikationen beim Prostatakarzinom“)**

Möglicher Therapiealgorithmus

Die Datenlage zur Erstlinientherapie beruht zum größten Teil auf prospektiv randomisierten Phase-III-Zulassungsstudien. Dabei zeigten Abirateron und ENZA als Erstlinientherapie bei asymptomatischen Patienten einen OS-Benefit, Docetaxel sowohl bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten und Radium-223 bei symptomatischen Patienten mit Knochenmetastasen. Hingegen konnte eine noch nicht veröffentlichte Phase-I-Studie, bei der Cabazitaxel gegenüber Docetaxel getestet wurde, keinen Vorteil für eine Therapie mit Cabazitaxel nachweisen (21).

Demnach kam die St. Gallener „Advanced Prostate Cancer Consensus Conference“ 2017 zu dem Schluss, dass asymptomatische Patienten mit mCRPC als Erstlinientherapie AA oder ENZA erhalten sollten, unabhängig davon, ob eine Therapie mit alleiniger Androgendeprivationstherapie (ADT) oder kombinierter Hormon-Chemotherapie mit ADT und Docetaxel im hormonnaiven Stadium (hnPCA) verabreicht wurde.

Im Falle von symptomatischen Patienten, die bisher keine Chemotherapie mit Docetaxel im hnPCA-Stadium erhalten haben, sprachen sich 52% der Teilnehmer für eine sekundäre Hormontherapie mit AA oder ENZA und 46% für eine Chemotherapie mit Docetaxel aus. Zeigte sich ein Progress unter kombinierter Hormon-Chemotherapie mit Docetaxel in weniger als 6 Monaten nach Einleitung der Therapie, präferierten 77% der Teilnehmer AA/ENZA gegenüber Cabazitaxel (17%) Wahl empfehlen würden, 27% hingegen Cabazitaxel (22). Liegt eine rein ossäre Metastasierung bei symptomatischen Patienten vor, kann zudem Radium-223 eine Therapiealternative darstellen.

Bei der Auswahl des richtigen Therapieregimes muss außerdem jederzeit sowohl das Alter, die Symptomatik sowie der Allgemeinzustand des Patienten individuell evaluiert werden. Dafür eignen sich standardisierte geriatrische Assessments, wie in den SIOG-Leitlinien empfohlen (23).

Insbesondere bei symptomatischen Patienten herrscht nach wie vor keine einheitliche Therapieempfehlung. Ein interessanter und viel diskutierter Biomarker der letzten Jahre ist der Nachweis einer Androgenrezeptor Splicing-Variante (AR-V7) aus im Blut zirkulierenden Tumorzellen. Mehrere Studien haben die Ansprechrate von AA/ENZA und Docetaxel in Abhängigkeit des Vorliegens von AR-V7 untersucht. Dabei konnte für AR-V7-positive Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil bei Therapie mit Docetaxel gegenüber AA/ENZA nachgewiesen werden, wohingegen die Patienten ohne diese Splice-Variante (AR-V7-negativ) eher von der Therapie mit AA/ENZA zu profitieren schienen, bzw. keinen Nachteil gegenüber der Therapie mit Docetaxel aufwiesen (24-26). Überzeugendere und aktuellere Daten liegen zur zirkulierenden zellfreien DNA im Blutplasma bei Patienten mit mCRPC unter einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabazitaxel vor. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Konzentration der zellfreien DNA mit einem verkürzten PFS sowie OS korrelierte. Außerdem konnte bei Patienten mit gutem Ansprechen bzgl. des PSA-Werts ein Sinken der Konzentration der zellfreien DNA nachgewiesen werden, sodass dieser wenig invasive Marker auch eine zukunftsstragende Option zum Therapiemonitoring bzw. zur Vorhersage des Ansprechens darstellen könnte (27, 28).

(Siehe Beitrag „mCRPC: Biomarker für die Entscheidungsfindung der richtigen Therapie“)

Zweitlinientherapie

Eine Cabazitaxel-basierte Chemotherapie ist in der Zweitlinientherapie nach Docetaxel zugelassen, außerdem können Abirateron sowie ENZA nach Versagen einer vorherigen Substanz eingesetzt werden. Für alle 3 Substanzen konnte in der sekundären Therapie – nach Docetaxel – ein verbessertes OS nachgewiesen werden (Tab. 2). Randomisierte prospektive Studien liegen ausschließlich für die Sequenztherapie nach Docetaxel-Therapie als Erstlinientherapie vor. Sowohl für AA oder ENZA als auch Cabazitaxel und Radium-223 konnte ein OS-Benefit gezeigt werden (12, 29-31). Bezüglich einer Zweitlinientherapie nach Erstlinientherapie mit AA oder ENZA liegen bisher keine größeren Studien mit prospektiven Daten vor (22).

Prospektive Daten zur Sequenztherapie fehlen bisher, jedoch scheint ein Wechsel von AA auf ENZA vorteilhafter zu sein (32). Daten zum PSA-Ansprechen in der Zweitlinientherapie variieren zwischen 10% und 40%, die mediane Zeit bis zum Progress liegt zwischen 7 und 11 Monaten. Es sollte immer ein individuelles Konzept mit dem Patienten sowie seinen Angehörigen besprochen werden und auf Nutzen und Risiken hingewiesen werden. Prinzipiell sollte allerdings nach vorheriger Behandlung mittels einer der hormonmodulatorischen Substanzen eine Chemotherapie erwogen werden. Vor allem bei ausgeprägter Metastasierung scheint die Taxan-basierte Chemotherapie nach wie vor die Therapie der Wahl zu sein (33).

Tab. 2: Zweitlinientherapie des mCRPC.

Studie	Therapie	Anzahl	Medianes OS (Monate)	p-Wert	HR
--------	----------	--------	----------------------	--------	----

TROPIC	Docetaxel vs. Mitoxantron	n=720	15,1 vs. 12,7	p<0,001	0,70
COUGAR- 302	Abirateron vs. Placebo	n=1.195	14,8 vs. 10,9	p=0,0033	0,75
AFFIRM	ENZA vs. Placebo	n=1.199	18,4 vs. 13,6	p<0,0001	0,63

Neue Therapieansätze

PARP-Inhibitoren

Die Hemmung der Poly Adenosin Diphosphat-Ribose Polymerase (PARP) verhindert, dass Krebszellen einen DNA-Schaden reparieren und induzieren somit eine synthetische Letalität. Mateo et al. konnten für den PARP-Inhibitor Olaparib (AZD-2281) ein sehr gutes Ansprechen bei 88% der Patienten mit mCRPC und keinem Ansprechen auf eine der Standardtherapien sowie einem genetisch nachgewiesenen Defekt in einem DNA-Reparatur-Gen zeigen (34). Der Einsatz der Substanz wird aktuell in mehreren klinischen Studien evaluiert (z.B. IMANOL, www.med4u.org/14071).

In Zukunft könnte eine individualisierte Therapie durch molekulare Analysen von gezielten Biopsien progredienter Metastasen bei Patienten mit mCRPC zur Identifikation therapierbarer Mutationen erfolgen. Alternativ oder ergänzend besteht die Option, molekulare Veränderungen in zirkulierenden Tumorzellen oder zirkulierender, zellfreier DNA im Sinne einer Liquid Biopsy zu analysieren.

Unsere Erfahrungen von nun rund 50 Patienten mit progredientemmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom zeigen, dass nahezu ein Drittel der Patienten, die eine genetische Alteration zeigen, auch eine Mutation mit therapeutischer Konsequenz zeigt, die einen Einfluss auf die Prognose haben kann (z.B. PARP-Inhibitor bei DNA-Reparaturgenen z.B. BRCA1/2- bzw. ATM-Mutation). Hierzu wurde bei Patienten mit Progredienz der Erkrankung eine Metastase biopsiert und diese entsprechend molekular klassifiziert. Dieses noch individuelle Therapiekonzept sollte durchaus häufiger und frühzeitig in dem Szenario der systemischen Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms berücksichtigt werden, steckt aber im Moment sicher noch in den Kinderschuhen (35).

Checkpoint-Inhibitoren

Die Immunonkologie hat in den letzten Jahren einen rasanten Einzug in die Therapie urologischer Tumoren gehabt und z.B. die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms sowie Nierenzellkarzinoms um viele Therapieoptionen erweitert.

Die Regulation der T-Zell-Aktivierung ist ein sehr komplexer Prozess, der durch ein Zusammenspiel aktivierender und inhibierender Signale reguliert wird und eine dauerhafte

Immunantwort limitieren und auch gesundes Gewebe vor dem Angriff durch T-Zellen schützen sollen. Ziel der Checkpoint-Inhibitoren ist die Blockade inhibierender Signale, um die natürlichen Mechanismen des Immunsystems zur Zerstörung von Tumoren zu nutzen (36-38).

Bisher gibt es für das Prostatakarzinom eine Reihe kleinerer Studien, die allerdings bisher keine überzeugenden Ergebnisse liefern konnten (39). Für Ipilimumab konnte in einer Phase-III-Studie kein Überlebensvorteil für Patienten mit mCRPC nach Docetaxel sowie gezielter Radiotherapie der ossären Metastasen gezeigt werden (40). Für Nivolumab konnte ebenfalls kein gutes Ansprechen für Patienten mit Prostatakarzinom gezeigt werden, wobei dies in anderen Tumorentitäten eine effektive Therapieoption darstellt (41). Die Kombination moderner Therapeutika scheint ein vielversprechender Ansatz zu sein, der jedoch in weiteren Studien evaluiert werden muss.

Lutetium-PSMA

Einen weiteren interessanten therapeutischen Ansatz bildet die PSMA (Prostata-spezifische Membran-Antigen)-gerichtete Therapie mittels Lu-PSMA-617. Dabei handelt es sich um ein Peptid mit einer hohen Bindungsaffinität für das PSMA, das mit einem Radioisotop versehen wurde und so eine möglichst zielgerichtete Therapie ermöglichen soll. Große prospektive Studienergebnisse liegen hierzu noch nicht vor, jedoch konnte in kleinen retrospektiven Studien die Wirksamkeit bei geringer Toxizität bereits nachgewiesen werden. In mehreren Studien konnte für rund ein Viertel der Patienten zumindest ein teilweises Ansprechen und für rund die Hälfte der Patienten unter laufender Therapie der Zustand einer „stable disease“ (SD) erreicht werden. Verlässliche Langzeitdaten zur Wirksamkeit fehlen allerdings bisher (42-43). Trotz des Nachweises der Wertigkeit der Therapie mittels mehrerer retrospektiver Studien ist letztlich die klare Definition der verschiedenen Einsatzmöglichkeiten und die Datenlage zur Nutzenbewertung aktuell noch unbefriedigend. Ein Expertengremium hat deshalb in einem aktuellen Konsensus versucht, die Voraussetzungen für eine Therapie – auch unter Berücksichtigung der Vergütungssituation durch die gesetzlichen Krankenkassen – zusammenzufassen (44).

Ausblick/Zusammenfassung

Die medikamentösen Therapieoptionen sind vielfältiger als vor einigen Jahren und die Studienergebnisse vielversprechend. Entscheidende Punkte in der Zukunft werden die Untersuchung einer sinnvollen Sequenz sowie die genaue Definition der geeigneten Indikationen der medikamentösen Therapeutika sein. Möglicherweise werden auch Checkpoint-Inhibitoren oder Tyrosinkinase-Inhibitoren wie auch bei den anderen urologischen Malignomen in Zukunft eine Rolle spielen. Unsere Erfahrungen mit Biopsien und genetischen Analysen aus progredienten Metastasen zeigen ebenfalls, dass fast ein Drittel der Patienten Mutationen mit möglicher therapeutischer Konsequenz zeigen, sodass dieses Vorgehen ebenfalls zukunftssträchtig scheint.

Zum Artikel „**Update 2018 - Medikamentöse Therapie des mCRPC**“ ist auch ein **CME-Test verfügbar** - **[hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#)**. (verfügbar bis zum 03.11.2019)

Dr. med. Markus Tobias Grabbert



Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische
und roboter-assistierte Chirurgie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

E-Mail: markus.grabbert@uk-koeln.de

ABSTRACT

M. Grabbert, M. Schmautz, F. Haidl, D. Pfister, A. Heidenreich. Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-assistierte Chirurgie, Universitätsklinikum Köln.

In the last years a big number of new treatment options has shown a survival benefit in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). Because of the big number of patients, the evaluation of new treatment options does have an important economic relevance. With the emerging different treatment options for mCRPC, guidelines on how to optimize management of every single patient and how to select and optimize sequence of the different treatment options will be a crucial topic in future multi-modal management of these patients.

Keywords: *mCRPC, new treatment options, sequence, multi-modal management*