

Metastasiertes Prostatakarzinom

Die frühe Zugabe von Abirateron verlängert signifikant das Überleben

Männer mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakarzinom haben oft eine schlechte Prognose, insbesondere bei speziellen Risikofaktoren. Jetzt zeigten zwei grosse Studien, dass die frühe Gabe von Abirateron plus Prednison zur Standardhormontherapie (ADT) das Überleben signifikant verlängert.

Bei hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom ist die Androgendeprivationstherapie (ADT) seit Jahren Standard. 2015 wurde die Zugabe von Docetaxel zur bewährten ADT für Hochrisikopatienten mit hoher Tumormasse eingeführt, nachdem in der CHAARTED-Studie unter der ADT/Docetaxel-Gabe das Überleben von 44 auf fast 57 Monate erhöht worden war. Problematisch bleibt, dass für viele Patienten die Chemotherapie nicht geeignet ist, sodass sie eine Alternative benötigen.

Bisher zeigten klinische Studien, dass bei Männern, die nach einer ADT refraktär werden («kastrationsresistent»), die Gabe von Abirateron (Zytiga®) oder Enzalutamid (Xtandi®) im Anschluss an die ADT das Tumorwachstum verlangsamt, das Überleben verlängert und dabei noch eine Verbesserung der Lebensqualität bringt. Trotz der ADT produziert der Körper kleine Mengen von Testosteron und anderen Androgenen.

klinische Wirkung der frühen Gabe von Abirateron plus Prednison versus Placebo zusätzlich zur ADT bei 1199 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die zuvor noch keine ADT erhalten hatten. Studienleiter Karim Fizazi, Paris, erläuterte die Studie: Die Patienten hatten ihre Diagnose weniger als 3 Monate vor der Diagnose erhalten und mindestens 2 von 3 Risikofaktoren (Gleason \geq 8; \geq 3 Knochenläsionen, messbare viszerale Metastasen). Sie wurde randomisiert zu ADT plus Abirateron/Prednison respektive ADT plus Placebo. Die koprimären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das radiografisch bestimmte PFS (rPFS).

Resultate: Verzögerung des Tumorwachstums um 18 Monate nach 30 Monaten

Bei der ersten vorher geplanten Interimsanalyse nach einem medianen Follow-up von 30,4 Monaten (insgesamt 48% To-

desfälle, 595 «rPFS-Events») zeigte sich ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben und rPFS unter der Studienmedikation. Die Zeit bis zur Krankheitsprogression war mehr als verdoppelt; das rPFS war median von 14,8 auf 33 Monate erhöht (HR: 0,47). Das OS in der Studiengruppe war noch «nicht erreicht» (was bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Patienten zur Zeit der Analyse noch lebten).

Unter der ADT/Placebo-Medikation betrug es 34,7 Monate; hieraus wurde eine Hazard Ratio von 0,62 errechnet.

Auch bei allen sekundären Endpunkten war die ADT-Abirateron/Prednison-Therapie signifikant besser. Die Studie wurde auf Empfehlung entblindet, und den Patienten der Kontrollgruppe wurde erlaubt, auf die Abirateron-Kombination umzusteigen. Die Resultate sind im Detail in der Tabelle aufgeführt. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) waren in der Studiengruppe häufiger, darunter Hypertonie (20% vs. 10%) und Hypokalzämie (10,4% vs. 1,3%).

«Der Nutzen, den wir durch die frühe Abirateron-Gabe in der Studie sahen, ist mindestens vergleichbar mit dem Nutzen der Docetaxel-Chemotherapie, den wir in früheren klinischen Studien sahen.

LATITUDE: doppelblind, plazebokontrolliert, mit knapp 1200 Patienten

Die frühe Gabe von Abirateron (Zytiga®), einem CYP-Inhibitor, welcher die Signalübertragung am Androgenrezeptor hemmt, lässt nun – in der Kombination mit Prednison und der ADT – bei hormonsensitiven Hochrisikopatienten aufgrund der signifikanten Überlebensvorteile auf eine neue Standardtherapie hoffen. Die Studie LATITUDE (1) wurde in der ASCO-Plenarsitzung als besonderes Highlight vorgestellt und diskutiert. Gleiches gilt für die Überlebensresultate der Studie STAMPEDE (2).

Die multinationale Phase-III-Studie LATITUDE (1) untersuchte nun unter doppelblinden, randomisierten Konditionen die

Tabelle:

Ergebnisse der Studie LATITUDE (= ADT + Abirateron/Placebo versus ADT + Placebo)

	ADT + Abirat./ Predn. (n = 597)	ADT + Placebo (n = 602)	HR (95%-KI) (median, Monate)	p-Wert
Koprimäre Endpunkte:				
Gesamtüberleben (OS)	NR	34,7	0,62 (0,51-0,76)	< 0,0001
rPFS	33,0	14,8	0,47 (0,39-0,55)	
Sekundäre Endpunkte:				
Zeit bis zur				
Schmerzprogression	NR	16,6	0,70 (0,58-0,83)	< 0,0001
PSA-Progression	33,2	7,4	0,30 (0,26-0,35)	
symptomatischen SRE	NR	NR	0,70 (0,54-0,92)	0,0086
Chemotherapie	NR	38,9	0,44 (0,35-0,56)	< 0,0001
weiteren Folgetherapie	NR	21,6	0,42 (0,35-0,50)	

NR = nicht erreicht.

Dabei war Abirateron aber wesentlich verträglicher; viele Patienten hatten überhaupt keine Nebenwirkungen!», kommentierte Studienleiter Karim Fizazi.

STAMPEDE: Vergleich mit ADT-Standardtherapie bei 1900 Patienten

Das Ergebnis der LATITUDE-Studie wird durch eine neue Analyse der Studie STAMPEDE untermauert. Es handelt sich hier um eine weiterhin laufende britisch-schweizerische Studie mit zahlreichen Studientherapien in mehreren Krankheitsstadien bei Prostatakarzinom. Mindestens 10 randomisierte Vergleichsstudien über 2 Jahrzehnte laufen. Die aktuell präsentierte Studienanalyse untersuchte wie LATITUDE die ADT-Standardtherapie über mindestens 2 Jahre gegenüber ADT-Standardtherapie plus die gleichzeitige (frühe) Zugabe von Abirateron/Prednison.

Nicholas D. James, Birmingham/GB, stellte die randomisierte, kontrollierte Studie vor: 1917 Männer mit Hochrisikokarzinomen (lokal fortgeschritten oder metastasierend), welche mit der mindestens zweijährigen Standard-ADT begonnen hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1 mit ADT versus ADT plus Abirateron/Prednison. Männer mit lokal fortgeschrittener Krankheit (48%) konnten zusätzlich eine Strahlentherapie erhalten. Die Therapie dauerte je nach Stadium und der Möglichkeit der Radiotherapie bis zur PSA-, radiologischen oder klinischen Progression. Primärer Endpunkt war Tod aller Ursachen.

Resultate:

3-Jahres-OS bei 83% (vs. 76%)

Nach einem medianen Follow-up von 40 Monaten war es zu 262 (82%) Todesfällen unter alleiniger ADT und zu 184 unter Abirateron/Prednison plus ADT gekommen. Das 3-Jahres-OS betrug 83% in der Abirateron-Gruppe (vs. 76% in der Kontrollgruppe). Die adjustierte Hazard Ratio betrug 0,63 (95%-KI: 0,52–0,76). Abirateron verringerte das relative Risiko für Therapieversagen (bestimmt durch Bildung, klinische Symptome, PSA-Anstiege) um 71% verglichen mit der Standard-ADT (HR: 0,29; 0,25–0,34). Diese Wirkung war konsistent in allen Subgruppen. Insbesondere skelettbezogene Ereignisse waren unter der Studienmedikation verringert (n = 113 vs. 203; HR: 0,45). Schwere Nebenwirkungen waren erwartungsgemäss häufiger in der Studiengruppe versus Kontrollgruppe (Grad 3: 41% vs. 29%; Grad 5: 9% vs. 3%), meist Hypertonie. Es kam zu 2 Todesfällen in der Abirateron-, 1 in der Kontrollgruppe.

«Die frühe Gabe von Abirateron zur ADT verlängerte nicht nur das Gesamtüberleben, sondern verringerte auch das Rückfallrisiko um rund 70% und das Risiko für schwere Knochenkomplikationen um 50%. Aufgrund des nachgewiesenen grossen klinischen Nutzens sollte sich die Upfront-Therapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom ändern», betonte der Studienleiter. Als nächster Schritt solle geprüft werden, ob die zusätzliche Docetaxel-Gabe weiteren klinischen Nutzen bringe.

Enzalutamid und Abirateron im Vergleich

Eine randomisierte Phase-III-Studie evaluierte die Therapie mit Abirateron/Prednison versus Enzalutamid bei 202 Männern mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom in der Erstlinie sowie nach Cross-over bei PSA-Progression (3). Ferner wurde geprüft, ob prädiktive Biomarker ersichtlich sind. Erste Resultate zeigten, dass nach 12,8 Wochen (Erstlinientherapie) der Anteil der Patienten, die einen PSA-Abfall von mindestens 50% hatten, bei den mit Enzalutamid Therapierten signifikant höher war (73% vs. 53%). Nur die PSA-Response war in den beiden Therapieregimen signifikant unterschiedlich, aber nicht die Zeit bis zur PSA-Progression (Abirateron vs. Enzalutamid: 7,4 vs. 8,0 Monate). Eine ctDNA-Fraction zu Therapiebeginn von > 2% wurde bei 60% der Patienten beobachtet, diese war signifikant mit einer kürzeren Zeit bis zur PSA-Progression verbunden. Multivariate Analysen zeigten ferner, dass ctDNA-Alterationen bei TP53- und BRCA2/ATM-Genen signifikant mit einer kürzeren Zeit bis zur PSA-Progression verbunden waren. Diese Charakteristika vor Therapiebeginn können verwendet werden, um eine schlechte Prognose vorauszusagen, so die Folgerung. ■

Bärbel Hirrle

Referenzen:

1. Fizazi K et al.: LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer. ASCO Annual Meeting 2017; # LBA3.
2. James ND et al.: Adding abiraterone to Adding abiraterone for men with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): Survival results from STAMPEDE (NCT00268476). ASCO Annual Meeting 2017; LBA5003.
3. Chi KM et al.: A randomized phase II cross-over study of abiraterone + prednisone (ABI) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ASCO Annual Meeting 2017; #5003.