mCRPC: größere Therapieauswahl für eine individuelle Therapie

Noch vor zwei Jahren waren die Therapieoptionen für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) sehr limitiert. Nach Versagen der Androgendeprivation stand nur noch eine Chemotherapie mit Docetaxel, Mitoxantron oder Estramustinphosphat zur Verfügung. Mittlerweile sind zwei weitere Substanzen für die Behandlung in diesem Spätstadium zugelassen. Das Taxan Cabazitaxel und der CYP17-Inhibitor Abirateronacetat (zusammen mit Prednisolon) werden als Zweitlinientherapie nach Docetaxel eingesetzt. Bald könnte weitere Bewegung in das medikamentöse Angebot kommen.

Der Androgenrezeptor-Signal-Inhibitor MDV3100 bremst das Tumorwachstum, indem er mehrere Schritte des Androgenstoffwechsels inhibiert. Prof. Peter Mulders, Nijmegen (Niederlande), präsentierte die Ergebnisse der Phase-III-Studie AFFIRM, in der knapp 1.200 mCRPC-Patienten nach Versagen einer Docetaxel-Chemotherapie entweder MDV3100 oder Placebo erhielten. Aufgrund des Vorteils bezüglich des Gesamtüberlebens wurde

die Studie vorzeitig gestoppt und entblindet: MDV3100 verlängerte das Gesamtüberleben um 4,8 Monate (18,4 vs. 13,6 Monate) und reduzierte das Sterberisiko gegenüber Placebo um 37 %. Auch bei den sekundären Endpunkten wie PSA-Ansprechraten und Zeit bis zum PSA-Progress schnitt MDV3100 signifikant besser ab als Placebo. 41,1 % der MDV3100-Patienten erhielten aufgrund eines Progresses eine erneute antineoplastische Behandlung (z.B. Abirateron, Cabazitaxel oder wieder Docetaxel), im Vergleich zu 58,4 % in der Placebo-Gruppe. Die Nebenwirkungen waren mit denen von Placebo vergleichbar. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils laufen derzeit Studien mit Patienten in früheren Krebsstadien.

Eine weitere sich in der Entwicklung befindliche Substanz ist der Alpha-Strahler Radium-223-Chlorid (Alpharadin™). Er emittiert Alpha-Partikel, die Doppelstrangbrüche in der DNA von benachbarten Tumorzellen induzieren. Dr. Chris Parker, Sutton (UK), stellte Daten der ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer)-Studie vor. In der

doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie erhielten mCRPC-Patienten, die für eine Docetaxel-haltige Chemotherapie nicht (mehr) infrage kamen und bei denen zwei oder mehr Knochenmetastasen szintigrafisch nachgewiesen wurden entweder sechs Mal alle vier Wochen Radium-223 (50 kBq/kg) oder Placebo, jeweils plus „best supportive care“. In der Radium-223-Gruppe war das Gesamtüberleben gegenüber Placebo signifikant verlängert (14,0 vs. 11,2 Monate), noch deutlicher war der Unterschied beim ersten Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses (13,5 vs. 8,4 Monate). Nebenwirkungen traten unter Radium-223 insgesamt seltener auf als unter Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen aufgrund einer Knochenmarkdepression waren Anämie (27 %), Thrombozytopenie (8 %) und Neutropenie (4 %).

Prof. Axel Heidenreich, Aachen, betonte, dass in den nächsten Jahren geklärt werden müsse, welche der Substanzen sich am besten für welchen mCRPC-Patienten eignet.

Sebastian Lux

PS4, P130

BPH/LUTS: Datenlage zur Behandlung mit PDE-5-Hemmern nimmt zu

Im Oktober wurde mit Tadalafil 5 mg der erste Phosphodiesterase (PDE)-5-Hemmer von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für die Behandlung von Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) zugelassen. In zwei Postersitzungen wurden mehrere Studien und Metaanalysen zum Einsatz von PDE-5-Inhibitoren bei LUTS präsentiert.

Dr. Martin Oelke, Hannover, stellte Ergebnisse einer Studie mit 511 Patienten vor, die entweder Tadalafil 5 mg, Tamsulosin 0,4 mg oder Placebo erhielten. Bei beiden Verumgruppen besserten sich der International Prostate Symptom Score (IPSS), BPH-Impact-Index (BII) und maximale Harnflussrate ($Q_{\max}$) gegenüber Placebo signifikant. Oelke betonte, dass die Studie nicht als Vergleichsstudie zwischen Tadalafil und Tamsulosin konzipiert war, sondern dass

Tamsulosin als aktive Kontrollgruppe mitgeführt wurde.

In einer koreanischen Studie erhielten 147 BPH-Patienten mit LUTS nach einer mindestens vierwöchigen Monotherapie mit Alphablockern zusätzlich einmal täglich Mirodenafil 50 mg. Nach acht Wochen besserten sich durch die Kombination IIEF-5-Score, IPPS-Score und $Q_{\max}$ (weiter).

Eine andere koreanische Arbeitsgruppe gab 62 Patienten mit BPH/LUTS und begleitender erektiler Dysfunktion (ED) täglich entweder 10 mg des Alphablockers Alfuzosin, 50 mg des PDE-5-Hemmers Udenafil oder eine Kombination aus beiden Substanzen. Die Kombination war den jeweiligen Monotherapien bezüglich IIEF-5-Score, IPPS und $Q_{\max}$ signifikant überlegen und wurde gut vertragen.

Dr. Claus Roehrborn, Dallas, präsentierte eine Metaanalyse mit 1.088 BPH-LUTS-Patienten, davon 338 ohne beglei-

tende ED. Die Männer erhielten nach einer jeweils vierwöchigen Washout- und Placebo-Einführungsphase entweder Tadalafil 5 mg oder Placebo. Nach zwölf Wochen besserten sich in beiden Gruppen IPSS, BII und $Q_{\max}$ signifikant im Vergleich zu Placebo.

In einer weiteren Metaanalyse wurden Studien analysiert, in denen ein PDE-5-Hemmer versus Placebo oder eine Kombination aus PDE-5-Hemmer und Alphablocker versus einer Alphablocker-Monotherapie bei BPH/LUTS getestet wurden. Die Auswertung ergab, dass sich unter einer Therapie mit PDE-5-Hemmern IPSS und IIEF signifikant gegenüber Placebo besserten – nicht jedoch $Q_{\max}$. Eine Kombinationstherapie ist einer Alphablocker-Monotherapie in allen drei Kategorien überlegen.

Sebastian Lux

P641, P642, P643, P644, P754