

Abiraterone- und Cabazitaxel-Härtefallprogramm

Erste klinische Erfahrungen bei Docetaxel-vorbehandelten kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten

Hintergrund und Fragestellung

Cabazitaxel und Abiraterone wurden im Jahr 2011 zur Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, welche zuvor mit einem Docetaxel-haltigen Therapieregime behandelt wurden. Im vorliegenden Artikel beschreiben wir die ersten Anwendungsdaten beider Substanzen im klinischen Alltag.

Die Erstlinienbehandlung mit Docetaxel stellt seit 2004 die Standardtherapie beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) dar. In 2 unabhängigen randomisierten Phase-III-Studien (TAX 327, SWOG S 9916) konnte die Effektivität einer Docetaxel-basierten Chemotherapie mit einem Überlebensvorteil von ca. 3 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Mitoxantron plus Prednison nachgewiesen werden [4, 6]

Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-Chemotherapie einen Tumorprogress erlitten, gab es bisher keine alternative Therapieoption. Zwar wurde Mitoxantron in Kombination mit Prednison als Zweitlinientherapie zur Schmerzreduktion bei symptomatischen mCRPC-Patienten zugelassen, allerdings konnte keine Überlebensverlängerung im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden [7]. Im Jahr 2011 wurden gleich 2 neue

Medikamente für die Therapie von Docetaxel-vorbehandelten mCRPC-Patienten zugelassen: Cabazitaxel (Jevtana®) und Abiraterone (Zytiga®).

Bei Cabazitaxel handelt es sich um ein Taxanderivat der 2. Generation, welches den Abbau von Mikrotubuli hemmt und somit zu einer Hemmung der Zellteilung führt. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Cabazitaxel wurden 755 Patienten in einen Behandlungsarm mit Cabazitaxel plus Prednison (378 Patienten) und einen Vergleichsarm mit Mitoxantron plus Prednison (377 Patienten) randomisiert behandelt (TROPIC-Studie [3]). Hierbei zeigte sich ein Überlebensvorteil von 2,4 Monaten zugunsten des Cabazitaxel-Arms (15,1 Monate im Cabazitaxel-Arm vs. 12,7 Monate im Mitoxantron-Arm). Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren im Cabazitaxel-Arm die Neutropenie mit einer Häufigkeit von 82% gefolgt von Diarrhö mit 6%. Hervorzuheben war die febrile Neutropenierate von 8% im Cabazitaxel-Arm.

Abiraterone ist ein steroidaler Androgenbiosyntheseinhibitor, welcher selektiv für die Androgensynthese essentielle CYP-17-Enzyme (17 α -Hydroxylase und C17,20-Lyase) hemmt. Die Blockade dieser Enzyme führt zu einer Unterdrückung der Androgensynthese sowohl im Hodengewebe, in der Nebennierenrinde

als auch im Tumorgewebe selbst. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Abiraterone wurden 1195 Patienten in einen Behandlungsarm mit Abiraterone plus Prednison (797 Patienten) und in einen Vergleichsarm mit Placebo plus Prednison (398 Patienten) als Doppelblindstudie randomisiert (COU-AA-301-Studie [2]). Hierbei zeigte sich ein Überlebensvorteil von 3,9 Monaten zugunsten des Abiraterone-Arms (14,8 Monate im Abiraterone-Arm vs. 10,9 Monate im Placeboarm). Das Toxizitätsprofil im Abiraterone-Arm war moderat. Es traten gehäuft mineralokortikoide Nebenwirkungen auf wie Flüssigkeitsretention und Ödembildung (31%), Bluthochdruck (10%) sowie Hypokaliämie (17%).

Cabazitaxel (Jevtana®) wurde im April 2011 und Abiraterone (Zytiga®) im September 2011 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in Europa zugelassen. Durch das In-Kraft-Treten der Arzneimittelhärtefallverordnung im Juli 2010 waren die Medikamente Cabazitaxel und Abiraterone für Docetaxel-vorbehandelte CRPC-Patienten im Rahmen von sog. Härtefall- bzw. „Compassionate-use-Programmen“ bereits vor EMA-Zulassung zugänglich. In das Härtefallprogramm für

M.M. Heck und M. Höppner sind gleichberechtigte Erstautoren.

Cabazitaxel konnten in Deutschland von September 2010 bis April 2011 an 13 Zentren insgesamt 129 Patienten eingeschlossen werden. Im Abiraterone-Härtefallprogramm wurden 338 Patienten von Februar bis Mai 2011 an 17 deutschen Zentren eingeschlossen.

Im vorliegenden Artikel beschreiben wir die ersten klinischen Erfahrungen hinsichtlich Ansprechraten und Nebenwirkungsprofil von mCRPC-Patienten, die mit Cabazitaxel oder Abiraterone im Rahmen der Härtefallprogramme bzw. konform mit den Kriterien der Härtefallprogramme an unserer Klinik behandelt wurden.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Im September 2011 waren klinische Daten von 54 mCRPC-Patienten verfügbar, welche im Rahmen der Härtefallprogramme für Cabazitaxel und Abiraterone bzw. nach deren Kriterien an der Urologischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) behandelt wurden. Die Behandlung von Docetaxel-vorbehandelten mCRPC-Patienten erfolgte während der Härtefallprogramme unter studienähnlichen Bedingungen mit Einhaltung von Ein-/und Ausschlusskriterien sowie der Dokumentation von Nebenwirkungen. Ziel unserer Studie war die Erfassung der PSA-Ansprechraten und die objektive bildmorphologische Ansprechrate nach 3 Therapiemonaten sowie Nebenwirkungsdaten von Cabazitaxel und Abiraterone während des gesamten Therapiezeitraums im klinischen Alltag.

Cabazitaxel

Das Härtefallprogramm für Cabazitaxel wurde im September 2010 initiiert und endete mit dessen Zulassung durch die EMA im April 2011. Haupteinschlusskriterium für die Behandlung mit Cabazitaxel war eine vorangehende Docetaxel-Behandlung mit einer Mindestdosis von 225 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF). Eine Limitierung der Anzahl vorangehender zytotoxischer Chemotherapieregime lag nicht vor. Des Weiteren wurden eine ausreichende Knochenmarkfunk-

tion (neutrophile Granulozyten $>1500/\text{mm}^3$, Hb-Wert $\geq 10,0 \text{ g/dl}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$), eine suffiziente Nierenfunktion (Serumkreatinin $<1,5$ -mal oberer Normwert) und eine gute Leberfunktion (GOT/GPT $<1,5$ -mal oberer Normwert) gefordert. Hauptausschlusskriterien waren ein Zweitmalignom, ein ECOG-Status >2 , das Vorhandensein zerebraler Filiae und höhergradige periphere Neuropathien.

Cabazitaxel wurde i. v. in einer Dosierung von 25 mg/m^2 KOF alle 3 Wochen in Kombination mit Prednison 5 mg 2-mal täglich per os verabreicht. Vor Gabe von Cabazitaxel erfolgte eine Prämedikation mit 8 mg Dexamethason, 4 mg Clemastin sowie 50 mg Ranitidin jeweils als Kurzinfusion. Cabazitaxel wurde über einen Zeitraum von 1 h infundiert. Bei Auftreten von \geq Grad-3-Toxizitäten erfolgte ein Verschieben des nächsten Zyklus bis zur Besserung der Symptomatik. Bei rezidivierenden höhergradigen oder febrilen Neutropenien erfolgte primär eine Dosisreduktion oder alternativ auch eine Sekundärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren („granulocyte-colony stimulating factor“, G-CSF).

Staginguntersuchungen mittels Computertomographie (CT) von Thorax/Abdomen/Becken sowie eine Skelettszintigraphie wurden vor Therapiebeginn, nach 4 Zyklen sowie nach 8–10 Zyklen Cabazitaxel durchgeführt. Kontrollen von Blutbild, Leberwerten, Nierenwerten sowie dem PSA-Wert erfolgten im 3-Wochen-Rhythmus vor jeder Cabazitaxel-Infusion. Die Behandlung mit Cabazitaxel wurde bis zum bildmorphologischen bzw. klinischen Progress fortgeführt oder bei Unverträglichkeit abgesetzt.

Abiraterone

Das Härtefallprogramm für Abiraterone wurde im Februar 2011 initiiert und endete mit der Zulassung durch die „Food and Drug Administration“ (FDA) in den USA im Mai 2011. Wesentlicher Unterschied zum Cabazitaxel-Programm war im Abiraterone-Programm bei den Einschlusskriterien eine Begrenzung auf maximal 2 vorangehende unterschiedliche zytotoxische Chemotherapieregime. Abiraterone wurde oral in einer Dosierung

von 1000 mg täglich unter Substitution von Prednison 5 mg 2-mal täglich per os verabreicht. Abiraterone wurde entweder 1 h vor oder 2 h nach einer Mahlzeit eingenommen. Staginguntersuchungen mittels Thorax-/Abdomen-/Becken-CT sowie Skelettszintigraphie wurden vor Therapiebeginn sowie nach jeweils 3 Monaten Therapie durchgeführt. PSA-Wertkontrollen wurden alle 4 Wochen durchgeführt. Die Behandlung mit Abiraterone wurde bis zum bildmorphologischen bzw. klinischen Progress fortgeführt oder bei Unverträglichkeit abgesetzt.

Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm PASW 19.0 verwendet. Bei fehlender Vergleichbarkeit der Cabazitaxel-/und der Abiraterone-Patientengruppe aufgrund unterschiedlicher Anzahl vorangehender Chemotherapieregime sowie unterschiedlicher Tumorausdehnung bei Therapiebeginn erfolgte kein direkter statistischer Vergleich beider Gruppen. In den Effektivitätsanalysen wurde zum einen die PSA-Ansprechraten definiert als PSA-Abfall unter den Ausgangswert im gesamten Behandlungszeitraum sowie die PSA-Reduktionsrate $>50\%$ und die PSA-Progressionsrate nach 3 Monaten ausgewertet. Als Definition für einen PSA-Progress wurden die Kriterien der „Prostate Cancer Working Group 2“ (PCWG2) angewandt [5]. Zum anderen erfolgte die Auswertung der objektiven bildmorphologischen Ansprechrate mittels CT und Skelettszintigraphie nach 3 Monaten. Hierzu wurde die Tumorkontrollrate ermittelt, welche durch das Vorhandensein einer kompletten (CR), partiellen Remission (PR) oder einer stabilen Metastasenlast (SD) definiert ist. Im Gegensatz dazu wurde ein bildmorphologischer Progress durch das Auftreten neuer Filiae in Skelettszintigraphie oder CT bzw. eine Größenzunahme $>20\%$ vorhandener Weichteilmetastasen (PD) gewertet. Die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgte anhand der „common toxicity criteria“ (CTC) Version 4.0.

Ergebnisse

Seit Beginn der Härtefallregelung wurden an der TU München 15 Patienten mit Cabazitaxel plus Prednison und 39 Patienten mit Abiraterone plus Prednison behandelt; 10 von 15 (66,6%) Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe und 38 von 39 (97,4%) Patienten in der Abiraterone-Gruppe wurden im Rahmen der Härtefallprogramme behandelt. Die übrigen Patienten wurden zwar außerhalb der Härtefallprogramme behandelt, sie erfüllten jedoch deren Ein-/und Ausschlusskriterien.

Cabazitaxel

Metastasierte CRPC-Patienten der Cabazitaxel-Gruppe wurden im Median mit 3 (1–6) vorangehenden zytotoxischen Chemotherapieregimen behandelt. Davon waren im Median 2 der 3 vorangehenden Behandlungen Docetaxel-basierte Regime. Aufgeschlüsselt nach aktiven Substanzen beinhalteten die vorangehenden Docetaxel-basierten Behandlungen jeweils Docetaxel als Monotherapie oder eine Kombination mit anderen aktiven Substanzen wie Carboplatin, Lenalidomid oder Bevacizumab. Zu Beginn der Cabazitaxel-Therapie hatten insgesamt 15 von 15 (100%) Patienten Knochenmetastasen, 13 von 15 (86,7%) Patienten Lymphknotenmetastasen, 3 von 15 (20%) Patienten Lungenmetastasen und 2 von 15 (13,3%) Patienten Lebermetastasen. Eine viszerale Metastasierung lag somit bei insgesamt 5 von 15 (33,3%) Patienten vor. Die detaillierte Auflistung der Patientencharakteristika in der Cabazitaxel-Gruppe wurde in **Tab. 1** zusammengefasst.

Die mediane Therapiedauer lag in der Cabazitaxel-Gruppe bei 5,7 Monaten [95%-Konfidenzintervall (-KI): 4,4–7,2 Monate], was einer medianen Anzahl von 7 Therapiezyklen (95%-KI: 5–9 Zyklen) entspricht. 14 von 15 (93,3%) Patienten zeigten ein PSA-Ansprechen mit einem PSA-Wertabfall unter den Ausgangswert. Nach 3 Monaten Therapiedauer erreichten 6 von 13 (46,2%) Patienten eine PSA-Reduktion von >50%. Insgesamt 2 von 13 Patienten (15,4%) erlitten in diesem Zeitraum eine PSA-Progression. Die prozentuale Veränderung des PSA-Wertes nach 3 Monaten Therapie wurde

M.M. Heck · M. Höppner · T. Horn · M. Thalgott · J.E. Gschwend · M. Retz

Abiraterone- und Cabazitaxel-Härtefallprogramm. Erste klinische Erfahrungen bei Docetaxel-vorbehandelten kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten

Zusammenfassung

Hintergrund. Erste Erfahrungen bei der Anwendung von Abiraterone und Cabazitaxel im Rahmen der Härtefallprogramme bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Docetaxel-Chemotherapie.

Material und Methoden. In der vorliegenden Arbeit werden PSA- und bildmorphologische Ansprechen während der ersten 3 Therapiemonate sowie Nebenwirkungsraten im klinischen Alltag beschrieben. Alle Patienten wurden innerhalb der Härtefallprogramme von Abiraterone und Cabazitaxel bzw. nach deren Ein-/und Ausschlusskriterien an der Technischen Universität München behandelt.

Ergebnisse. Von 54 Patienten wurden 15 Patienten mit Cabazitaxel und 39 Patienten mit Abiraterone behandelt. In der Cabazitaxel-Gruppe lagen nach 3 Monaten die PSA-Reduktionsrate >50% bei 46,2%, die PSA-Progressionsrate bei 15,4% und die bildmorphologische Tumorkontrollrate bei 83,3%. Die häufigsten Grad-3/4-Hämatotoxizitäten waren Neutropenie (40%) und Anämie (20%).

Eine febrile Neutropenie trat bei 2 von 15 (13,3%) Patienten auf. Die häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren Diarrhö (13,3%) und Polyneuropathie (13,3%). In der Abiraterone-Gruppe lagen nach 3 Monaten die PSA-Reduktionsrate >50% bei 35,1%, die PSA-Progressionsrate bei 46,0% und die bildmorphologische Tumorkontrollrate bei 47,1%. Die häufigsten Grad-3/4-Hämatotoxizitäten waren Anämie (5,1%) und Thrombozytopenie (5,1%). Die häufigsten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren Fatigue (20,5%), Schweißausbrüche (17,9%) und Obstipation (10,3%).

Schlussfolgerung. Die klinischen Anwendungsdaten belegen mit den Zulassungsstudien vergleichbare Ansprechraten für Cabazitaxel und Abiraterone bei gleichzeitig vertretbarem Nebenwirkungsspektrum.

Schlüsselwörter

Prostatakarzinom · Hormontherapie · Chemotherapie · Abiraterone · Cabazitaxel

Compassionate use of abiraterone and cabazitaxel. First experiences in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer patients

Abstract

Objective. First clinical experiences with abiraterone and cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer patients following docetaxel chemotherapy are reported.

Patients and methods. We describe PSA response rates and disease control rates determined by imaging studies at 3 months as well as side effects in the daily routine. All patients were treated within the "compassionate use" programs of cabazitaxel and abiraterone or treated according to their inclusion and exclusion criteria at the "Technische Universität München".

Results. Of 54 patients, 15 were treated with cabazitaxel and 39 with abiraterone. In patients treated with cabazitaxel, after 3 months of therapy the PSA reduction rate > 50% was 46.2%, the PSA progression rate was 15.4%, and the disease control rate was 83.3%. Main grade 3/4 hematotoxicities were

neutropenia (40%) and anemia (20%). Febrile neutropenia was observed in 2 of 15 (13.3%) patients. Main non-hematological grade 3/4 toxicities were diarrhea (13.3%) and polyneuropathy (13.3%). In patients treated with abiraterone, after 3 months of therapy the PSA reduction rate >50% was 35.1%, the PSA progression rate was 46.0%, and the disease control rate was 47.1%. Main grade 3/4 hematotoxicities were anemia (5.1%) and thrombocytopenia (5.1%). Main non-hematological toxicities were fatigue (20.5%), sweating (17.9%), and constipation (10.3%).

Conclusion. Utilization of cabazitaxel and abiraterone in the daily routine show response rates comparable to their approval studies with acceptable side effects.

Keywords

Prostate cancer · Drug therapy · Androstensols · Abiraterone · Cabazitaxel

Tab. 1 Patientencharakteristika der Cabazitaxel-Gruppe (n=15)	
Patientencharakteristika	
Alter	
Jahre [Median (Range)]	69 (53–76)
Patienten >75 Jahre/ Gesamtanzahl [n (%)]	3/15 (20)
Vorangehende Chemotherapieregime	
n [Median (Range)]	3 (1–6)
<i>Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]</i>	
1	5/15 (33,3)
2	1/15 (6,7)
>2	9/15 (60,0)
Vorangehende Docetaxel-basierte Chemotherapieregime	
n [Median (Range)]	2 (1–3)
<i>Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]</i>	
1	6/15 (40,0)
2	5/15 (33,3)
>2	4/15 (26,7)
Lokalisation von Metastasen	
<i>Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]</i>	
Knochen	15/15 (100)
Lymphknoten	13/15 (86,7)
Lunge	3/15 (20,0)
Leber	2/15 (13,3)
PSA bei Beginn	
ng/ml [Median (Range)]	424 (7–3.005)

zusätzlich als „Waterfallplot“ dargestellt (Abb. 1).

In der bildmorphologischen Auswertung mittels CT und Skelettszintigraphie nach 3 Monaten Therapie waren 12 Patienten auswertbar. In diesem Zeitraum waren 10 von 12 Patienten ohne Hinweis auf eine Tumorprogression, was einer Tumorkontrollrate von 83,3% entspricht. Die Ansprechraten der Cabazitaxel-Gruppe wurden in **Tab. 2** zusammengefasst.

Bei der Auswertung der hämatologischen Grad-3/4-Toxizitäten dominierten in der Cabazitaxel-Gruppe die Neutropenie mit 40% gefolgt von Anämie mit 20%. Eine febrile Neutropenie erlitten 2 von 15 (13,3%) Patienten. Die Ursachen waren bei den Patienten eine infizierte Harnstauungsnier bzw. eine Pneumonie. Aufgrund von Grad-3/4-Hämatotoxizitäten erfolgte bei 5 von 15 (33,3%) Patienten eine Dosisreduktion auf 20 mg/m² KOF, zudem musste bei 4 von 15 (26,7%) Patienten mindestens ein Zyklus aufgrund von hämatologischen Nebenwirkungen verschoben werden. Eine therapeutische

Tab. 2 Ansprechraten in der Cabazitaxel-Gruppe (n=15)	
Ansprechraten	Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]
PSA-Ansprechrate gesamt	14/15 (93,3)
50% PSA-Reduktion nach 3 Monaten	6/13 (46,2)
PSA-Progress innerhalb 3 Monate	2/13 (15,4)
Tumorkontrollrate nach 3 Monaten	10/12 (83,3)
Bildmorphologischer Progress nach 3 Monaten	2/12 (16,7)

Tab. 3 Nebenwirkungsraten der Cabazitaxel-Gruppe (n=15)		
Nebenwirkungsraten	Grad 1–2	Grad 3–4
	Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]	
Hämatologische Toxizitäten		
Anämie	7/15 (46,7)	3/15 (20,0)
Neutropenie	1/15 (6,7)	6/15 (40,0)
Febrile Neutropenie	-	2/15 (13,3)
Nicht-hämatologische Toxizitäten		
Diarrhö	2/15 (13,3)	-
Polyneuropathie	2/15 (13,3)	-
Muskelschwäche	1/15 (6,7)	-
Fatigue	1/15 (6,7)	-
Dysphagie	1/15 (6,7)	-
Mukositis	1/15 (6,7)	-
Zystitis	1/15 (6,7)	-

G-CSF-Gabe erfolgte bei 4 von 15 (20%) Patienten. Bei jeweils 2 von 15 Patienten (13,3%) wurde die G-CSF-Gabe zur Sekundärprophylaxe bei Zustand nach ausgeprägter Grad-4-Neutropenie bzw. febriler Neutropenie durchgeführt.

Die häufigsten nicht-hämatologischen Grad-1/2-Toxizitäten waren die Diarrhö und die Polyneuropathie bei jeweils 2 von 15 Patienten (13,3%). Bei 3 von 15 (33,3%) Patienten entwickelten sich unter der Therapie eine symptomatische Harnstauungsnier, welche mittels Einlage von Ureterenkatheter behandelt werden musste. Das Nebenwirkungsprofil mit Cabazitaxel wurde in **Tab. 3** aufgelistet.

Abiraterone

CRPC-Patienten der Abiraterone-Gruppe wurden im Median mit 1 (1–4) Chemotherapieregime vorbehandelt. Die vorangehenden Docetaxel-basierten Therapieregime beinhalteten jeweils Docetaxel als Monotherapie oder in Kombination mit anderen aktiven Substanzen wie Carboplatin, Lenalidomid, Thalidomid, Dasatinib oder Bevacizumab.

Zu Therapiebeginn hatten 38 von 39 (97,4%) Patienten Knochenmetastasen, 28 von 39 (71,8%) Patienten dista-

le Lymphknotenmetastasen, 10 von 39 (25,6%) Patienten Lungenmetastasen und 3 von 39 (7,7%) Patienten Lebermetastasen. Eine viszerale Metastasierung lag bei insgesamt 12 von 39 (30,8%) Patienten vor. Die Patientencharakteristika der Abiraterone-Gruppe wurden in **Tab. 4** zusammengefasst.

In der Abiraterone-Gruppe lag die mediane Therapiedauer bei 5,6 Monaten (95%-KI: 5,4–5,7 Monate). Mit einem PSA-Wertabfall unter den Ausgangswert reagierten 26 von 39 (66,7%) Patienten. Eine PSA-Reduktion von >50% nach 3 Monaten Therapiedauer erreichten 13 von 37 (35,1%) Patienten. In diesem Zeitraum erlitten 17 von 37 (46,0%) Patienten einen PSA-Progress. Zur Veranschaulichung wurde die prozentuale Veränderung des PSA-Wertes nach 3 Therapie-monaten als „Waterfallplot“ in **Abb. 2** dargestellt. Zusätzlich wurde der Einfluss einer vorangehenden Ketokonazol-Therapie zur sekundären Hormonmanipulation beim mCRPC auf das PSA-Wert-Ansprechen unter der Abiraterone-Behandlung analysiert. In der Subgruppenanalyse erreichten 3 von 10 (30,0%) Patienten mit Ketokonazol-Vorbehandlung und 10 von 27 (37,0%) Ketokonazol-naiven Patienten eine PSA-Reduktion von >50%. Der

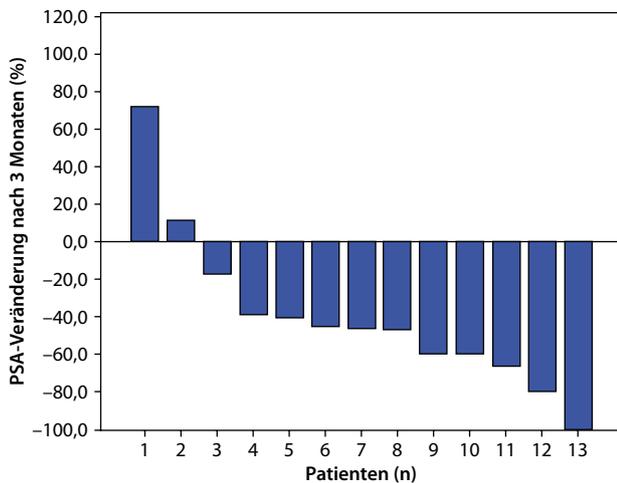


Abb. 1 ◀ Veränderung des PSA-Wertes (%) nach 3 Monaten Therapie im Vergleich zum Ausgangswert in der Cabazitaxel-Gruppe

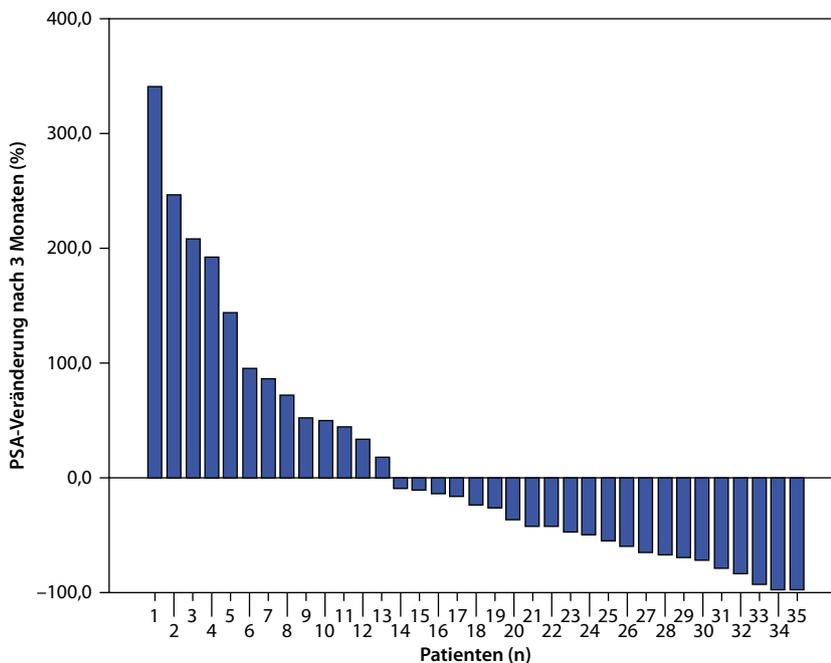


Abb. 2 ▲ Veränderung des PSA-Wertes (%) nach 3 Monaten Therapie im Vergleich zum Ausgangswert in der Abiraterone-Gruppe

Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,7$).

Die bildmorphologische Auswertung mittels CT und Skelettszintigraphie zur Beurteilung der klinischen Ansprechrate nach 3 Monaten Therapie mit Abiraterone gelang bei 34 Patienten. In diesem Zeitraum waren 16 von 34 Patienten ohne Hinweis auf einen Progress, was einer Tumorkontrollrate von 47,1% entspricht. Die Ansprechraten der Abiraterone-Gruppe wurden in **Tab. 5** zusammengefasst.

Bei den hämatologischen Grad-3/4-Toxizitäten dominierten die Anämie und die Thrombozytopenie mit jeweils 2 von 39 (5,1%) betroffenen Patienten. Eine schwerwiegende Grad-3/4-Hypokaliämie imponierte bei einem Patienten (2,6%). Bei den nicht-hämatologischen Grad-1/2-Toxizitäten standen Fatigue-Symptomatik (20%), Schweißausbrüche (17,5%) und Obstipationen (10%) im Vordergrund. Unter der Therapie mit Abiraterone entwickelten 2 von 39 Patienten (5,1%) eine Paraparese infolge dokumen-

tierter Tumorprogression. Ein Patient mit den bekannten Risikofaktoren Adipositas, Hypertonus und Diabetes mellitus Typ 2 entwickelte zusätzlich ein akutes Koronarsyndrom. Die Nebenwirkungen der Abiraterone-Gruppe wurden in **Tab. 6** dargestellt.

Diskussion

Cabazitaxel und Abiraterone sind die ersten zugelassenen Substanzen mit nachgewiesener Überlebensverlängerung in der Zweitlinientherapie bei mCRPC-Patienten, die zuvor mit einem Docetaxelhaltigen Therapieregime behandelt wurden. Im Gegensatz zu den Zulassungsstudien von Cabazitaxel und Abiraterone im Rahmen internationaler Multicenterstudien spiegeln die hier publizierten Daten eher den klinischen Alltag beim nationalen Patientenkollektiv wider, im Sinne einer Versorgungsforschung. Im Folgenden werden unsere dargelegten Erfahrungen mit Cabazitaxel und Abiraterone im Vergleich zu den bestehenden Zulassungsstudien näher diskutiert.

Cabazitaxel

Im Rahmen der TROPIC-Studie, welche zur FDA- und EMA-Zulassung von Cabazitaxel führte, ließ sich im Cabazitaxel-Arm eine Verbesserung der medianen Überlebensrate um 2,4 Monate sowie eine 30%ige Reduktion des Mortalitätsrisikos im Vergleich zum Kontrollarm mit Mitoxantron nachweisen [3]. Aufgrund des kurzen Nachsorgezeitraums mit Beginn der Cabazitaxel-Therapie im November 2010 an der TU München konzentrierten wir uns bei den Effektivitätsdaten auf den PSA-Wertverlauf und die bildmorphologische Auswertung innerhalb der ersten 3 Therapiemonate als Surrogatparameter für ein Therapieansprechen.

In der Cabazitaxel-Gruppe erreichten 46,2% der mCRPC-Patienten nach 3 Therapiemonaten eine PSA-Reduktion von >50%. Nur 15,4% der mCRPC-Patienten erlitten in diesem Zeitraum eine PSA-Progression. Damit einher ging eine gute Tumorkontrolle in der bildmorphologischen Kontrolle. Ein Tumorprogress nach 3 Monaten war nur bei 2 von 12 Patienten (16,7%) nachweisbar. Vergleichend

Tab. 4 Charakteristika der Abiraterone-Gruppe (n=39)	
Charakteristika	
Alter	
Jahre [Median (Range)]	68 (55–88)
Patienten >75 Jahre/ Gesamtanzahl [n (%)]	6/39 (15,4)
Vorangehende Chemotherapieregime	
n [Median (Range)]	1 (1–3)
Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]	
1	20/39 (51,3)
2	14/39 (38,9)
>2	5/39 (12,8)
Vorangehende Docetaxel-basierte Chemotherapieregime	
n [Median (Range)]	1 (1–3)
Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]	
1	27/39 (69,2)
2	10/39 (25,6)
>2	2/39 (5,1)
Lokalisation von Metastasen	
Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]	
Knochen	38/39 (97,4)
Lymphknoten	28/39 (71,8)
Lunge	10/39 (25,6)
Leber	3/39 (7,7)
PSA bei Beginn	
ng/ml [Median (Range)]	226,7 (0,5–4.077)

hierzu erreichten in der TROPIC-Studie über den gesamten Behandlungszeitraum 39,2% der mCPRC-Patienten eine PSA-Reduktion von >50%. Tendenziell lagen damit ähnliche PSA-Ansprechraten in beiden Patientenkollektiven vor. Die Voraussetzungen für ein gutes Therapieansprechen mit Cabazitaxel waren in unserer Patientengruppe jedoch vergleichsweise schlechter. Während der Anteil an Patienten mit viszerale Metastasen in beiden Studien vergleichbar waren (25% in der TROPIC-Studie und 33,3% an der TU München), war der Anteil an Patienten mit ≥ 2 vorangehenden Chemotherapieregimen in der Zulassungsstudie mit 31% etwa nur halb so groß im Vergleich zur Patientengruppe an der TU München mit einem Anteil von 66,7%. Die Anzahl vorangehender Chemotherapieregime schien sich damit nicht negativ auf die PSA-Ansprechraten unter Cabazitaxel auszuwirken.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums zeigte sich in der Zulassungsstudie eine hohe Rate an Grad-3/4-Neutro-

Tab. 5 Ansprechraten in der Abiraterone-Gruppe (n=39)	
Ansprechraten	Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]
PSA-Ansprechraten gesamt	26/39 (66,7)
50% PSA-Reduktion nach 3 Monaten	13/37 (35,1)
PSA-Progress innerhalb 3 Monate	17/37 (46,0)
Tumorkontrollrate nach 3 Monaten	16/34 (47,1)
Bildmorphologischer Progress nach 3 Monaten	18/34 (52,9%)

Tab. 6 Nebenwirkungsraten der Abiraterone-Gruppe (n=39)		
Nebenwirkungsraten	Grad 1–2	Grad 3–4
	Patienten/Gesamtanzahl [n (%)]	
Hämatologische Toxizitäten		
Anämie	5/39 (12,8)	2/39 (5,1)
Neutropenie	1/39 (2,6)	-
Thrombopenie	2/39 (5,1)	2/39 (5,1)
Transaminasenanstieg	1/39 (2,6)	-
Hypokaliämie	-	1/39 (2,6)
Nicht-hämatologische Toxizitäten		
Fatigue	8/39 (20,5)	-
Schweißausbrüche	7/39 (17,9)	-
Obstipation	4/39 (10,3)	-
Vertigo	3/39 (7,7)	-
Periphere Ödeme	2/39 (5,1)	-
Akutes Koronarsyndrom	-	1/39 (2,6)

penien von 82% und eine febrile Neutropenie von 8%. In unserer Patientengruppe beobachteten wir eine Grad-3/4-Neutropenie von 40% und eine febrile Neutropenie von 13,3%. Ein direkter Vergleich zwischen der TROPIC-Studie und dem Härtefallprogramm bei der Beurteilung der Nebenwirkungsraten sollte aus zwei Gründen nicht vorgenommen werden:

- In der TROPIC-Studie wurden Blutbildkontrollen wöchentlich während des gesamten Behandlungszeitraums durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurden hämatologische Daten im Rahmen des Härtefallprogramms nur 3-wöchentlich vor Beginn des nächsten Therapiezyklus dokumentiert. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass der Leukozytennadir, welcher erfahrungsgemäß v. a. innerhalb der ersten 14 Tage nach Infusion von Cabazitaxel auftritt, bei einigen Patienten nicht erfasst wurde und somit die Grad-3/4-Neutropenie im Härtefallprogramm seltener beschrieben wurden.
- Bei den Toxizitätsdaten der TROPIC-Studie handelt es sich um kumulative Daten während des gesamten Behandlungszeitraums. Die Ergebnis-

se aus dem nationalen Programm der TU München spiegeln hingegen nur einen Ausschnitt aus dem gesamten Behandlungszeitraum wider.

Nebenwirkungsmanagement unter Cabazitaxel

Das Nebenwirkungsmanagement der asymptomatischen Grad-3/4-Neutropenie umfasste in unserem Patientenkollektiv eine ambulant durchgeführte, antibiotische Infektionsprophylaxe mit Ciprofloxacin und Fluconazol sowie engmaschige Blutbildkontrollen. Der nächste Zyklus wurde ggf. verschoben bis zur spontanen Normalisierung der Leukozytenwerte. Bei rezidivierenden höhergradigen oder febrilen Neutropenien erfolgte primär eine Dosisreduktion auf 20 mg/m² Cabazitaxel.

Symptomatische Patienten mit fieberhafter Neutropenie >38°C wurden stationär in einer Umkehrisolierung unter i. v.-Antibiose behandelt. Zudem erfolgte die therapeutische Gabe von Wachstumsfaktoren während der fieberhaften neutropenen Phase bis zum Anstieg der Neutrophilenwerte >1500/mm³.

Im Vergleich zu unseren Erfahrungen mit der Docetaxel-Chemotherapie war

das febrile Neutropenierisiko unter Cabazitaxel trotz prophylaktischer Maßnahmen erhöht. In unserem Kollektiv trat die febrile Neutropenie bei beiden Patienten innerhalb von 2 Therapiezyklen auf. Die ersten Patientenerfahrungen mit Cabazitaxel lehrte uns daher, folgende Maßnahmen vorzunehmen:

- Engmaschige wöchentliche Laborkontrollen, v. a. innerhalb der ersten Therapiezyklen. Dies ermöglicht die Ermittlung des Leukozytennadir und ggf. die Einleitung von prophylaktischen Maßnahmen wie Infektionsprophylaxe bzw. Dosisreduktion oder Sekundärprophylaxe.
- Frühzeitige Indikation einer Sekundärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren. Von Herstellerseite wird empfohlen, eine Sekundärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren bei Patienten mit vorangehender >7 Tage anhaltender Grad-3/4- oder febriler Neutropenie zu erwägen.
- Eine Primärprophylaxe, d. h. die Gabe von Wachstumsfaktoren zu Beginn einer Cabazitaxel-Therapie sollte nach den Leitlinien des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) bei Patienten mit Hochrisikoprofil durchgeführt werden (<http://www.nccn.org>). Das Hochrisikoprofil wird relativ allgemein definiert durch das Vorhandensein einzelner oder der Kombination unterschiedlicher Risikofaktoren wie Alter >65 Jahre, schlechter Performance-Status, vorangehende febrile Neutropenie, vorangehende ausgedehnte Radiatio, Knochenmarkbefall durch Tumor sowie eingeschränkte Leber- /oder Nierenfunktion und andere schwerwiegende Komorbiditäten.

Abiraterone

Die COU-AA-301-Studie, welche zur FDA- und EMA-Zulassung von Abiraterone führte, wurde bereits nach 12,8 Monaten medianer Nachbeobachtung aufgrund von Ergebnissen einer Zwischenanalyse entblindet, da die geplanten Endpunkte vorzeitig erreicht wurden [2]. Im Abiraterone-Arm zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate im Median um 3,9 Monate sowie eine 35,4%ige Reduktion des

Mortalitätsrisikos. Alle sekundären Studienendpunkte fielen ebenfalls zugunsten des Abiraterone-Arms aus, mit Nachweis eines Vorteils hinsichtlich der Zeit bis zur PSA-Progression (10,2 vs. 6,6 Monate; $p < 0,001$), der PSA-Reduktionsrate >50% im gesamten Behandlungszeitraum (29% vs. 6%; $p < 0,001$) sowie dem bildmorphologischen progressionsfreien Überleben (5,6 vs. 3,6 Monate; $p < 0,001$).

Bei der Auswertung der Effektivitätsdaten konzentrierten wir uns auf den PSA-Wertverlauf und die bildmorphologische Auswertung innerhalb der ersten 3 Therapiemonate als Surrogatparameter für ein Therapieansprechen. Nach 3 Monaten Abiraterone-Therapie fiel bei 35,1% aller Patienten der PSA-Wert um >50% ab, während 46,0% aller Patienten innerhalb von 3 Monaten einen PSA-Progress erlitten. Im Vergleich zur Zulassungstudie wurde also eine ähnliche PSA-Reduktionsrate >50% in ca. einem Drittel aller Patienten beobachtet. Bildmorphologisch zeigte sich in unserer Patientengruppe nach 3 Monaten eine Tumorkontrolle bei 47,1% der Patienten, während die andere Hälfte einen Progress hatte.

Im Vergleich zur Zulassungsstudie erschien die Tumorerkrankung der Patienten der TU München bei Therapiebeginn bereits weiter fortgeschritten. Untergliedert nach den häufigsten Metastasenlokalisationen lagen in unserer Patientengruppe im Vergleich zur COU-AA-301-Studie eine höhere Rate an Knochenmetastasen (97,4% vs. 89%) gefolgt von Lymphknotenmetastasen (71,8% vs. 45%) vor. Die häufigste viszerale Metastasenlokalisation war an der TU München die Lunge mit 25,6% gefolgt von der Leber mit 7,7%, während in der Zulassungsstudie mit 11% die Leber das am häufigsten betroffene Organ war. Die hohe Rate an viszeralen Metastasen in unserer Patientengruppe könnte damit ein Grund für die bildmorphologische Progression in ca. der Hälfte der Patienten nach 3 Therapiemonaten darstellen.

In einer Phase-II-Studie mit Abiraterone von der Arbeitsgruppe Danila et al. [1] wurde der Einfluss von Ketokonazol auf die Effektivität der Abiraterone-Behandlung bei 58 mCRPC-Patienten untersucht. Ketokonazol ist ein Antimykotikum, welches als „off-label-use“ in einer Dosie-

rung von 3-mal 200 mg tgl. unter Substitution von Prednison 2-mal 5 mg täglich zur sekundären Hormonmanipulation bei mCRPC-Patienten eingesetzt wird. Seine Wirkung beruht auf einer schwachen Androgensynthesehemmung in der Nebennierenrinde. Ein Teil der Wirkung von Abiraterone zielt ebenfalls auf eine Androgensynthesehemmung in der Nebennierenrinde ab, so dass eine vorangehende Ketokonazol-Behandlung zu einer Selektionierung von Prostatakarzinomzellen führen könnte, die dann nicht mehr auf eine Abiraterone-Therapie optimal ansprechen. In der Phase-II-Studie von Danila et al. [1] ließ sich zwar kein statistisch signifikanter Unterschied im PSA-Ansprechen zwischen Patienten mit oder ohne Vortherapie mit Ketokonazol nachweisen. Es zeigte sich jedoch ein Trend hin zu einem besseren Therapieansprechen in Ketokonazol-naiven Patienten mit 45,1% PSA-Reduktion >50% vs. Ketokonazol-vorbehandelten Patienten mit 25,9% PSA-Reduktion >50%. Bei Patienten der TU München zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im PSA-Ansprechen auf eine Abiraterone-Therapie zwischen Ketokonazol-vorbehandelten und naiven Patienten. In beiden Subgruppen erreichten ca. ein Drittel der Patienten eine PSA-Reduktion >50% nach 3 Monaten. Nach unserer Datenlage konnte ein negativer Einfluss einer vorangehenden Ketokonazol-Vorbehandlung auf die Effektivität einer nachfolgenden Abiraterone-Therapie somit bisher nicht nachgewiesen werden.

Sowohl Teilnehmer in der COU-AA-301-Studie als auch Patienten im Härtefallprogramm zeigten ein moderates Nebenwirkungsspektrum. Während in der COU-AA-301-Studie insbesondere mineralokortikoide Nebenwirkungen beschrieben wurden, standen in unserer Patientengruppe typische Nebenwirkungen einer Hormontherapie wie Schweißausbrüche (17,5%) sowie Fatigue-Symptomatik (20%) im Vordergrund.

Die häufigsten Grad-3/4-Hämatotoxizitäten waren mit 5,1% Anämie und 5,1% Thrombopenie insgesamt selten und am ehesten auf eine insuffiziente Knochenmarkfunktion im Rahmen einer Tumorprogression zurückzuführen, da die hämatologischen Werte bereits vor Thera-

piebeginn grenzwertig erniedrigt waren. Eine schwere Grad-3-Hypokaliämie mit Kaliumwerten <3,0 mmol/l als mineralokortikoide Nebenwirkung wurde als einzige Ausnahme nur bei einem Patienten festgestellt. Da Abiraterone über die Enzyme CYP3A4 und SULT2A1 hepatisch verstoffwechselt wird und zu Beginn der Zulassungsstudie vermehrt Grad-4-Toxizitäten mit einem Anstieg der Transaminasen festgestellt wurden, führten wir engmaschige Kontrollen der Transaminasen im 2-Wochen-Abstand durch. Es zeigte sich jedoch nur bei einem Patienten ein leichter Transaminasenanstieg mit einer Grad-2-Toxizität. Zur Kontrolle möglicher Hämatoxizitäten werden laut Herstellerangaben innerhalb der ersten 3 Therapiemonate Kontrollen von Blutbild und Blutchemie im Abstand von 2 Wochen und später im Abstand von 4 Wochen empfohlen.

Sequenztherapie

Aus der derzeit bestehenden Zulassung von Abiraterone und Cabazitaxel zur Zweitlinienbehandlung im Anschluss an eine Docetaxel-Erstlinientherapie ergibt sich die Frage nach einer möglichen Sequenztherapie. Im Rahmen der Härtefallprogramme zeigten die ersten Erfahrungen, dass sich sowohl eine Aktivität einer Abiraterone-Therapie nach Progress unter Cabazitaxel-Behandlung als auch vice versa von Cabazitaxel nach Progress unter Abiraterone-Therapie nachweisen ließ.

Im klinischen Alltag zeigt sich jedoch, dass viele Patienten nach einer Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel zunächst eine nebenwirkungsärmere Behandlung ohne i. v.-Infusionen bevorzugen. Die Aufgabe des behandelnden Arztes sollte in diesem Fall sein, dass eine ausführliche Aufklärung der beiden Therapieoptionen erfolgt und dass insbesondere auf die spezifischen Nebenwirkungen der Substanzen hingewiesen wird. Dazu gehört der zurückhaltende Einsatz von Abiraterone bei bestehender Leberinsuffizienz oder von Cabazitaxel bei vorbestehender Knochenmarkinsuffizienz.

Für eine zukünftige Beurteilung einer möglichen Sequenztherapie beim Prostatakarzinom bleiben jedoch wichtige, ausstehende Studienergebnisse zur Abiraterone-

Behandlung vor Docetaxel-Erstlinientherapie (COU-AA-302) und zur Cabazitaxel-Erstlinientherapie (Firstana-Studie) bei mCRPC-Patienten abzuwarten.

Fazit für die Praxis

In der klinischen Anwendung zeigen sich gute Ansprechraten für eine Zweitlinienbehandlung mit Cabazitaxel und Abiraterone im kurzfristigen Verlauf. Wichtig ist unter beiden Therapien ein adäquates Monitoring möglicher Toxizitäten. Einer für Cabazitaxel beschriebenen erhöhten febrilen Neutropenierate kann durch entsprechendes Nebenwirkungsmanagement, Dosisreduktion oder Sekundärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren vorgebeugt werden. Die Nebenwirkungen unter Abiraterone sind moderat und äußern sich neben mineralokortikoiden Nebenwirkungen in typischen Nebenwirkungen einer Hormontherapie wie z. B. dem Auftreten von Schweißausbrüchen. Unter Berücksichtigung von noch ausstehenden Studienergebnissen zu Abiraterone vor Docetaxel-Chemotherapie und Cabazitaxel in der Erstlinientherapie bleibt eine abschließende Empfehlung zur optimalen Sequenztherapie noch abzuwarten.

Korrespondenzadresse

Dr. M.M. Heck

Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München
m.heck@lrz.tum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Dr. M. Heck ist als Referent für die Firma Sanofi Aventis und die Firma Janssen-Cilag tätig. Dr. M. Höppner ist als Referent für die Firma Janssen-Cilag tätig. Prof. Dr. J. Gschwend ist als Referent und Berater für die Firma Sanofi Aventis und die Firma Janssen-Cilag tätig. PD Dr. M. Retz ist als Referentin und Beraterin für die Firma Sanofi Aventis und die Firma Janssen-Cilag tätig. Dr. T. Horn ist als Referent für die Firma Sanofi Aventis tätig. M. Thalgotz erhält eine Drittmittelförderung durch die Firma Sanofi Aventis.

Literatur

1. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS et al (2010) Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28(9):1496–1501
2. Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al (2011) Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364(21):1995–2005
3. Bono JS de, Oudard S, Ozguroglu M et al (2010) Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 376(9747):1147–1154
4. Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J et al (2004) Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15):1513–1520
5. Scher HI, Halabi S, Tannock I et al (2008) Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 26(7):1148–1159
6. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351(15):1502–1512
7. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al (1996) Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14(6):1756–1764