

Prostatakarzinom: Apalutamid verlängert metastasenfreies Überleben

Smith MR et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 151408 – 1418

Bei vielen Prostatakarzinompatienten entwickelt der Tumor im Verlauf der Hormonenzugstherapie eine Androgenresistenz. Kommt es zusätzlich zu einer Verkürzung der PSA-Verdopplungszeit, steigen das Metastasierungs- und das Mortalitätsrisiko. Profitieren diese Patienten von der Behandlung mit Apalutamid, einem neuen nichtsteroidalen kompetitiven Androgenrezeptor-Blocker? Diese Fragestellung hat ein internationales Forscherteam randomisiert untersucht.

An der zwischen 2013 und 2016 an 332 Zentren in 26 Ländern durchgeführten doppelblinden Phase III-Studie (SPARTAN) nahmen 1207 Männer mit einem kastrationsresistenten, nicht metastasierten Prostatakarzinom teil. Alle Patienten wiesen trotz Androgendeprivationstherapie eine PSA-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten auf und hatten dem entsprechend ein hohes Fernmetastasierungsrisiko. Gemäß Randomisierung erhielten 806 Patienten täglich Apalutamid per os und 401 ein Placebo. Die Androgenenzugstherapie wurde während der Studienintervention unverändert fortgesetzt. Primärer Studienendpunkt war das metastasenfreie Überleben (Zeit zwischen der Randomisierung und dem bildgebenden Nachweis von Fernmetastasen bzw. dem Tod). Die sekundären Outcome-Parameter umfassten die Zeit bis zur Fernmetastasierung, das progressionsfreie Überleben (Zeit zwischen der Randomisierung und dem bildgebenden Nachweis eines lokalen oder distanten Tumorprogresses bzw. dem Tod), die Zeit bis zum symptomatischen Krankheitsprogress, das Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zur Einleitung einer Zytostatikabehandlung.

Ergebnisse

Die geplante Primäranalyse ergab: 184 Patienten der Apalutamid- (22,8%) und 194 der Placebogruppe (48,4%) hatten eine Fernmetastasierung erlitten oder waren verstorben. Das mediane metastasenfreie Überleben betrug in den beiden Gruppen 40,5 bzw. 16,2 Monate (Hazard Ratio 0,28; 95% KI 0,23–0,35; $p < 0,001$). Angesichts der deutlichen Überlegenheit der Verum-Intervention wurde die Studie 2017 vorzeitig entblindet und den Patienten der Kontrollgruppe die Apalutamid-Behandlung angeboten. Auch bezüglich sämtlicher sekundärer Endpunkte erwies sich Apalutamid gegenüber Placebo als signifikant überlegen: Für die Endpunkte „mediane Zeit bis zur Metastasierung“, medianes progressionsfreies Überleben“ sowie „mediane Zeit bis zum symptomatischen Progress“ stellten die Studieninitiatoren eine Risikoabnahme um 73, 71 bzw. 55% fest. Bezüglich des medianen Gesamtüberlebens sowie der medianen Zeit bis zur Chemotherapie betrug die Risikoreduktion 30 bzw. 56%. 10,6% der mit Apalutamid und 7,0% der mit Placebo behandelten Patienten mussten die Studienintervention aufgrund von Nebenwirkungen unterbrechen. Nebenwirkungen Grad 3 bzw. 4 traten in 45,1 bzw. 34,2% der Fälle auf, schwere Nebenwirkungen in 24,8 bzw. 23,1% der Fälle. Unter Apalutamid beobachteten die Wissenschaftler im Vergleich zu Placebo häufiger Fatigue, Hautausschlag, Sturzereignisse, Frakturen, eine Hypothyreose sowie Krampfanfälle.

FAZIT

Männer mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, so das Fazit der Autoren, profitieren hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens sowie weiterer prognostischer Parameter von einer Behandlung mit Apalutamid. Das Alter, die Höhe des Ausgangs-PSA-Werts, die PSA-Verdopplungszeit sowie die initiale lokoregionäre Tumorlast scheinen dabei keinen Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell