

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

**Prospektive Untersuchung von Enzalutamid in der Therapie des  
kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms nach Chemotherapie mit  
Docetaxel im Rahmen des Härtefallprogramms**

Alexander Alfred Geith

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Margitta Retz

2. Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend

Die Dissertation wurde am 05.12.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2020 angenommen.

*Für meinen Vater*

*Alfred A. Geith (1953 - 1999)*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	
1.1.	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	5
1.2.	Diagnostik des Prostatakarzinoms	7
1.3.	Klassifikation des Prostatakarzinoms	9
1.4.	Therapie des Prostatakarzinoms	10
1.4.1.	Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms	10
1.4.2.	Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms	14
1.5.	Mechanismen der Kastrationsresistenz	20
<b>2.</b>	<b>Enzalutamid</b>	
2.1.	Aufbau	22
2.2.	Wirkmechanismus	23
2.3.	Klinische Daten	25
2.4.	Zielsetzung	27
2.5.	Zusammenfassung	28
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	
3.1.	Übersicht über mögliche Studiendesigns	29
3.2.	Studiendurchführung	32
3.3.	Ein-/Ausschlusskriterien	33
3.4.	Endpunkte	38
3.5.	Statistische Auswertung	39
<b>4.</b>	<b>Resultate</b>	
4.1.	Patientengruppen	40
4.2.	Resultate bezogen auf Endpunkte	42

<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	
5.1.	Erwartung an die Arbeit	46
5.2.	Vergleich mit AFFIRM-Studie	47
5.3.	Einordnung der eigenen Arbeit	50
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	53
<b>7.</b>	<b>Grafische Darstellungen</b>	
7.1.	Tabellen	58
7.2.	Abbildungen	58
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	59

# 1. Einleitung

---

## 1.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom stellt mit 25,4% aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland dar. Im Jahr 2013 verstarben daran in Deutschland 13.408 Männer während 59.620 Männer neu erkrankten. Damit nimmt das Prostatakarzinom in der deutschen Todesursachenstatistik mit 3,1% den sechsten Platz ein, bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen steht es mit 11,3% an zweiter Stelle. Da nur 10% der erkrankten Männer klinische Symptome entwickeln kann jedoch eine höhere Inzidenz angenommen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; Barnes, 2016; Statistisches Jahrbuch, 2012). Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter rasch an. Während ein 40-jähriger Mann ein Risiko von 0,1% trägt in den kommenden 10 Jahren am Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt das Erkrankungsrisiko eines 70-jährigen Mannes bereits 6,6 %. Das Lebenszeitrisko beträgt 13%, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 70 Jahre (Barnes, 2016; Robert-Koch-Institut, 2014).

Die Zahl der Erkrankungen stieg seit 1990 mit 30.760 bis 2006 mit 60.120 Fällen stetig an und verdoppelte sich nahezu (Husmann, 2010). Als einer der Gründe kann die Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum angesehen werden, die seit Ende der 1980er Jahre die vermehrte und frühere Entdeckung vieler Tumore ermöglicht. Diese frühere Diagnosestellung zeigt sich auch in einer Verschiebung der Tumorstadien mit einem steigenden Anteil von T1- und T2-Stadien und einer sinkenden Zahl von T4-Stadien (Barnes, 2016).

Durch die demographische Entwicklung wird eine zunehmende Inzidenz des Prostatakarzinoms erwartet.

Die Pathogenese des Prostatakarzinoms ist bis heute unklar. Es gilt u.a. die ethnographische Herkunft als möglicher Faktor. So unterliegt die altersstandardisierte Inzidenz in Europa einem Nord-Süd-Gefälle und liegt in Schweden bei 175,2 Erkrankte/100.000 Männer, in Deutschland 107,1 Erkrankte/100.000 Männer und in Griechenland bei 34,2 Erkrankte/100.000 Männer. Die weltweit höchste Inzidenz findet sich bei US-afroamerikanischen Männern mit 185,4 Erkrankte/100.000 Männer. Des Weiteren werden ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren diskutiert. Neben dem genannten europäischen Nord-Süd-Gefälle existiert auch ein West-Ost-Gefälle zugunsten der asiatischen Länder. Hierzu wird u.a. eine protektive Wirkung von Phytoöstrogenen, welche z.B. in Soja enthalten sind, erwogen. Auch chronische Entzündungsreaktionen, Prostatitis und sexuell übertragbare Krankheiten sind Gegenstand von Untersuchungen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Zu den belegten Risiken zählen dagegen neben dem Alter eine positive Familienanamnese und Testosteroneinfluss (Barnes, 2016).

Die frühe Diagnose des Prostatakarzinoms ist bedeutend, da eine Prävention kaum möglich ist und in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien häufig keine kurative Therapieoption besteht.

## 1.2. Diagnostik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist im Frühstadium meist symptomlos. Die meisten Karzinome entstehen primär im peripheren Drüsenanteil, sodass die Miktion nicht behindert ist. Mit fortschreitendem Wachstum kann es zur Infiltration des periurethralen Gewebes kommen und Blasenentleerungsstörungen treten auf. Differentialdiagnostisch kommt hier auch die benigne Prostatahyperplasie in Betracht. Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium können weitere Symptome auftreten, wie beispielsweise metastasenbedingte Knochenschmerzen.

Im Frühstadium des Prostatakarzinoms besteht noch die Möglichkeit einer kurativen Behandlung. Dies spiegelt sich wieder im gesetzlichen Früherkennungsprogramm für Männer ab 45 Jahren. Darin enthalten ist die Tastuntersuchung des äußeren Genitals, der inguinalen Lymphknoten sowie der Prostata. Diese Leistungen können jährlich in Anspruch genommen werden und fallen vor allem den niedergelassenen Urologen zu. Die digital-rektale Untersuchung, bei der die Prostata vom Rektum aus mit der Fingerspitze abgetastet wird, bietet eine unkomplizierte Untersuchungsmöglichkeit. Die Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt, da die Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Zudem können nur Tumore der peripheren Zone ertastet werden; liegt ein Karzinom anterior, in der zentralen Zone oder der Transitionalzone ist es für den Untersucher nicht zu ertasten.

Eine weitere Möglichkeit der Früherkennung und auch zur Verlaufskontrolle unter antitumoröser Therapie bietet die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum. Dieses wird als physiologisches Enzym vom Drüsenepithel der Prostata und den periurethralen Drüsen unter Androgeneinfluss produziert. Erhöhte Werte deuten auf ein Prostatakarzinom hin, können ihre Ursache aber auch in einer

benignen Prostatahyperplasie oder einer Prostatitis haben. Als kritischer Grenzwert wurden 4 ng/ml festgesetzt. Die PSA-Messung zur Früherkennung ist umstritten, da ein signifikanter Überlebensvorteil bislang nicht ausreichend belegt werden konnte. Entsprechend ist die PSA-Bestimmung keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen und muss vom Patienten selbst bezahlt werden, außer die digital-rektale Untersuchung ergab einen suspekten Befund.

Als zusätzliche fachärztliche Diagnostik kann der transrektale Ultraschall erfolgen. Dieser ist in seiner Sensitivität und Spezifität jedoch umstritten, da Prostatakarzinome sehr verschiedene Echomuster aufweisen und auch hier die Aussagekraft stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Entscheidende Bedeutung kommt dem transrektalen Ultraschall allerdings bei der sonographisch-gesteuerten Prostatastanzbiopsie zu. Diese ist Standard zur Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms, nachdem eine der Vorsorgeuntersuchungen einen auffälligen Befund zeigte.

Weiterführende Untersuchungsmethoden beinhalten unter anderem die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT), die mittels Dünnschichtaufnahmen in verschiedenen gewichteten Sequenzen und Subtraktion nativer von Kontrastmittel-Aufnahmen eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht. Diese Differenzierung maligner Veränderungen wird beispielsweise bei negativen Biopsien trotz erhöhter PSA-Werte genutzt, aber auch zur Planung einer Operation oder Bestrahlung sowie bei Verdacht eines Lokalrezidivs. Die Befundung erfolgt analog zur Mammographie nach der PI-RADS-Klassifikation.

Nach der Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms erfolgt die Klassifikation des Tumors.

### 1.3. Klassifikation des Prostatakarzinoms

Bei Bestätigung eines Prostatakarzinoms erfolgt die histologische Klassifikation und Einteilung nach Gleason (Donald F. Gleason, US-amerikanischer Arzt, 1920 - 2008). Mehr als 95% der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, welche in ihrer Struktur und Zytologie große Unterschiede aufweisen können. Die Klassifikation nach Gleason beurteilt hierzu das primäre und sekundäre Wachstumsmuster nach einem Entdifferenzierungsgrad von 1 bis 5 und addiert diese zu einem Score (GS) mit einem Wert von 2 bis 10. Zudem wird das prostataspezifische Antigen (PSA) im Blut bestimmt.

Neben der histologischen Einteilung wird das Prostatakarzinom auch nach der in der Onkologie üblichen TNM-Klassifikation unterteilt. Hier existiert auch der Zufallsbefund eines klinisch inapparenten Prostatakarzinoms (T1a, T1b). Dies ist beispielsweise der Fall bei der routinemäßigen histologischen Aufarbeitung von Prostatagewebe nach Prostatektomie bei vermeintlich benigner Prostatahyperplasie. Aufgrund des hohen Erkrankungsalters und des oft langsamen Wachstums zeigen sich auch in Autopsien Prostatakarzinome ohne Todesursache zu sein (Yin, Bastacky, Chandran, Becich, & Dhir, 2008).

Dieser Tatsache wird in den Therapieoptionen „watchful waiting“ („aufmerksames Warten“) und „active surveillance“ („aktive Überwachung“) Rechnung getragen.

## **1.4. Therapie des Prostatakarzinoms**

### **1.4.1. Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms**

Gemäß der Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms lässt sich primär zwischen der Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms und der Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms unterscheiden.

Als zunächst eher niedrig-maligner Tumor mit langsamen Wachstum bieten sich im Fall des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms mehrere therapeutische Möglichkeiten in Abhängigkeit von Alter, Komorbiditäten und Lebensqualität.

#### *Active Surveillance*

Die Behandlungsoption „Active Surveillance“ bzw. „aktive Überwachung“ bietet sich bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor an, die jünger als 70 Jahre sind, keine oder eine geringe Morbidität aufweisen und eine Lebenserwartung von mehr als 10 bis 15 Jahren aufweisen. Darüber hinaus sollten die weiteren Kriterien PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml, Gleason-Score  $\leq 6$ , Stadium T1c oder T2a sowie Tumornachweis in maximal zwei Stenzen mit einem maximalen Tumoranteil von 50% in einer Stanze zutreffen. Im Sinne der „aktiven Überwachung“ des Tumors soll in den ersten beiden Jahren jedes Quartal eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt sowie der PSA-Wert bestimmt werden. Zusätzlich werden Biopsien im Abstand von 12 bis 18 Monaten empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

Dieses Vorgehen wird unterstützt durch die Tatsache, dass viele Männer, die an einem Prostatakarzinom erkranken, lebenslang symptomfrei bleiben. Autopsiestudien zeigen, dass die Zahl der betroffenen Männer deutlich höher ist als die Zahl derer, die

an einem Prostatakarzinom symptomatisch erkranken oder daran versterben (Yin et al., 2008).

Bei einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als 3 Jahren oder einem Anstieg des Gleason-Score über 6 gilt es die Therapie zu eskalieren und die „Active Surveillance“ zugunsten anderer Therapiemöglichkeiten zu verlassen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

### *Watchful Waiting*

Im Gegensatz zur „Active Surveillance“ besteht bei einer Lebenserwartung von unter 10 bis 15 Jahren die Möglichkeit des sog. „Watchful Waiting“. Diese Behandlungsform beinhaltet keine Überwachung der Tumorparameter, sondern beschränkt sich darauf klinische Symptome zu therapieren.

Hintergrund ist auch hier die hohe Zahl der insignifikanten Prostatakarzinome, die trotz ihrer Existenz bis zum Tod aus anderer Ursache keine gesundheitlichen Störungen verursachen.

### *Radikale Prostatektomie*

Das operative Verfahren der radikalen Prostatektomie ist gemäß der Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms die primäre Therapieoption. Sie eignet sich für Patienten mit lokal begrenztem als auch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom aller Risikogruppen. Entscheidend ist, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit eine komplette Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand (R0 - Resektion) erreicht werden kann. Im Fall des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms müssen zusätzlich eine Lymphadenektomie, eine Strahlentherapie und/oder eine temporäre Hormontherapie

erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Im Jahr 2011 wurde diese Operation in Deutschland 28.615-mal durchgeführt, davon entfallen mit 15.463 Fällen über die Hälfte auf die Altersgruppe 65 bis 75 Jahre (Statistisches Bundesamt, 2012). Trotz möglicher Komplikationen ist zu beachten, dass die radikale Prostatektomie eine kurative Behandlungsmöglichkeit darstellt. So zeigten z.B. Bill-Axelson et al. in ihrer Studie mit 695 Männern, dass die radikale Prostatektomie der „Watchful Waiting“ - Strategie hinsichtlich Progression, Fernmetastasen und Mortalität überlegen ist (Bill-Axelson et al., 2011).

### *Perkutane Strahlentherapie*

Die Empfehlungen zur Radiotherapie unterscheiden sich nach dem Risikoprofil des Prostatakarzinoms hinsichtlich PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium. Bei niedrigem Risikoprofil empfiehlt sich die alleinige Strahlentherapie (Kupelian et al., 2004).

Im Falle eines mittleren oder hohen Risikos kann zusätzlich eine hormonablativ Therapie erfolgen. Die RTOG-85-31-Studie zeigte hierzu einen signifikanten Vorteil für die Kombination aus Langzeithormontherapie und perkutaner Strahlentherapie hinsichtlich Gesamt-, krankheitsspezifischem und rezidivfreiem Überleben sowie der Metastasierung (Lawton, Winter, Grignon, & Pilepich, 2005). Dieser Vorteil findet auch Anwendung in der S3-Leitlinie (2018). Hier wird ebenfalls die Kombination aus Hormontherapie und Bestrahlung empfohlen und auf die Überlegenheit gegenüber einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie hingewiesen.

## *Brachytherapie*

Sie unterscheidet sich in Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) für Karzinome des niedrigen Risikoprofils und High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) bei mittlerem und hohem Risiko. Die Low-Dose-Rate-Brachytherapie kann statt einer radikalen Prostatektomie als auch einer perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden. Als ideal geeignet für die LDR-Monotherapie werden Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score unter 7 sowie einem Tumorstadium cT1c bis cT2 angesehen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Bei der Behandlung werden dem Patienten transperineal Implantate, sog. Seeds, mit Jod-125 bzw. Palladium-103 eingesetzt. Als exzellente Implantation gilt das Erreichen von 100% der Verschreibungsdosis auf mindestens 90 % des Prostatavolumens (D'Souza, Thames, & Kuban, 2004). Um die Therapiebedingungen zu verbessern, kann eine neoadjuvante antihormonelle Behandlung das Prostatavolumen verringern.

Die HDR-Brachytherapie wird als Dosisescalation genutzt und stellt in Kombination mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (cT3) dar. Im Gegensatz zur LDR-Brachytherapie werden lokale Strahlenträger temporär in die Prostata eingebracht (Afterloading).

### 1.4.2. Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Auch in der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms bieten sich mehrere Therapiemöglichkeiten.

Die Diagnose eines Rezidivs stellt sich primär durch einen Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA). Dabei wird das Auftreten eines Rezidivs nach den vorangegangenen Therapieverfahren verschieden definiert. Nach radikaler Prostatektomie stellt ein in mindestens zwei Messungen mit mindestens zwei Wochen Abstand bestätigter PSA-Wert auf  $> 0,2$  ng/ml ein biochemisches Rezidiv dar. Bestand die primäre Therapie aus einer alleinigen Strahlentherapie, so handelt es sich unter gleichen Messbedingungen erst um ein biochemisches Rezidiv wenn der PSA-Wert über 2 ng/ml über den tiefsten PSA-Wert nach Abschluss der Bestrahlung ansteigt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018).

#### *Hormontherapie*

Beim physiologischen Testosteronmetabolismus diffundiert freies Testosteron passiv in die Prostatazellen und wird dort im Zytoplasma durch die  $5\alpha$ -Reduktase in das wirksame Dihydrotestosteron umgewandelt. Dieses bindet an einen intrazellulären Proteinrezeptor und bildet einen Komplex, der dann im Zellkern anabol wirkt. Ohne Testosteroneinfluss atrophiert die Prostata dagegen. Dieses Ziel hat die sog. Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Unterdrückung der Androgensynthese oder -wirkung auf Kastrationsniveau. Diese erfolgt vor allem medikamentös oder seltener mittels chirurgischer Kastration (Orchiektomie).

Hierzu stehen GnRH-Analoga (z.B. Buserelin, Goserelin, Histrelin, Leuprorelin, Triptorelin) als zentrale „Blockierung“ der Testosteronsynthese zur Verfügung.

Sie führen über eine unphysiologische Dauerstimulation der Hypophyse zu einer Herabregulation der GnRH-Rezeptoren und folglich zum Absinken der LH-, FSH- und demzufolge auch Testosteronspiegel. Bei Therapiebeginn ist zu beachten, dass es durch die GnRH-Rezeptorstimulation zunächst zu einem Anstieg des Testosterons kommt (Flare-Up-Phänomen), sodass eine begleitende Therapie mit Androgenrezeptorblockern notwendig ist.

Diese Androgenrezeptorblocker oder Antiandrogene (z.B. Flutamid, Bicalutamid) bilden eine weitere Therapiemöglichkeit als periphere „Blockierung“, indem sie die Wirkung des Testosterons an den Rezeptoren der Prostata kompetitiv hemmen. Einen anderen Wirkmechanismus besitzt Abirateron, welches als CYP-17-Inhibitor die Testosteronproduktion in Hoden, Prostata und Nebennieren hemmt. Eingenommen als Prodrug Abirateronacetat wird es im Körper zum aktiven Metaboliten Abirateron umgewandelt. Dort hemmt es dann selektiv die Steroid-17 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP17A1) und somit die Umwandlung von Pregnenolon und Progesteron in die Testosteron-Vorstufen DHEA bzw. Androstendion.

Bis 2013 wurde Abirateron erst bei fortgeschrittenen metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinomen oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel eingesetzt. Anfang 2013 erhielt Abirateron jedoch die europaweite Zulassungserweiterung zur Verwendung auch vor einer Chemotherapie, sodass nun ein deutlich früherer Einsatz möglich war. Hintergrund der Zulassungserweiterung war die Phase-III-Studie COU-AA-302 (Ryan et al., 2013). Die internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Therapie mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon im Vergleich zu Placebo plus Prednison/Prednisolon. An der Studie nahmen 1.088 Männer teil, die an einem metastasierten Prostatakarzinom erkrankt waren und an keinen bis leichten

Symptomen litten sowie bislang keine Chemotherapie erhalten hatten. Die primären Endpunkte waren das radiologisch progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des radiologisch progressionsfreien Überlebens unter Behandlung mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon gegenüber Placebo plus Prednison/Prednisolon (16,5 vs. 8,3 Monate). Außerdem erzielte die Therapie mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon ein höheres Gesamtüberleben im Vergleich zum Placebo. In der geplanten Interimsanalyse nach 333 Todesfällen zeigte sich eine Mortalität von 27% vs. 34% zugunsten der Therapie mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon und ein 25% geringeres Sterberisiko gegenüber der Placebo-Therapie. Nebenwirkungen dritten und vierten Grades wurden insgesamt häufiger unter Abirateron plus Prednison/Prednisolon beobachtet (48% vs. 42%), ebenso Nebenwirkungen mit Todesfolge (4% vs. 2%). Fatigue war die häufigste beobachtete Nebenwirkung, gefolgt von Rücken- und Gelenkschmerzen.

Eine weitere Phase III-Studie von Fizazi et al. untersuchte den Einsatz von Abirateron plus Prednison begleitend zu einer Androgendeprivationstherapie beim metastasierten kastrationssensitiven Prostatakarzinom (Fizazi et al., 2017). In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 1.199 Patienten eingeschlossen, primäre Endpunkte waren ebenfalls das radiologisch progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. In der geplanten Interimsanalyse nach 406 Todesfällen war das Gesamtüberleben in der Abirateron-Gruppe signifikant länger (nicht erreicht vs. 34,7 Monate) als auch die Dauer des radiologisch progressionsfreien Überlebens (33,0 vs. 14,8 Monate). In allen sekundären Endpunkten wie u.a. Schmerzzunahme, Beginn einer Chemotherapie oder Anstieg des PSA-Werts zeigte sich Abirateron ebenfalls überlegen. Aufgrund dieser positiven Daten wurde die Studie entblindet und Abirateron auch der Placebo-Gruppe zur Verfügung gestellt.

Die Therapie mittels Androgendeprivation und Antiandrogenen setzt ein androgenabhängiges und kastrationssensibles Prostatakarzinom voraus. Dies ist leider nur vorübergehend der Fall, es entwickelt sich im Krankheitsverlauf eine Kastrationsresistenz. Mehrere Faktoren sind für diese Entwicklung ursächlich, beispielsweise eine Amplifikation und Überexpression des Androgenrezeptorgens sowie rezeptorunabhängige Signaltransduktionswege (Edwards, Krishna, Grigor, & Bartlett, 2003; Edwards & Bartlett, 2005).

Trotz einer Kastrationsresistenz sollte die antihormonelle Therapie beibehalten werden, um verbliebene hormonsensitive Karzinomanteile zu behandeln.

### *Chemotherapie*

Zur Therapieeskalation bei einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist die zytostatische Chemotherapie möglich. Hier finden Taxan-Derivate Anwendung, die über eine Bindung und Stabilisierung der Mikrotubuli die Zellmitose verhindern. 1969 wurde erstmals Paclitaxel als natürliches Zytostatikum aus der Rinde der pazifischen Eibe extrahiert und 1993 in Deutschland zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen. Zwei Jahre später wurde auch das halbsynthetische Taxan Docetaxel in Europa zugelassen.

In der randomisierten Phase-III-Studie TAX 327 wurde die Wirkung von Docetaxel plus Prednison gegenüber Mitoxantron plus Prednison in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms untersucht (Tannock et al., 2004). Hierzu wurden 1.006 Patienten in 24 Ländern eingeschlossen, welche bislang außer Estramustin keine Chemotherapie erhielten. Das mediane Alter betrug 68 Jahre, der Karnofsky-Index war mindestens 60%. Die Patienten erhielten entweder Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen plus täglich Prednison, Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich

plus täglich Prednison oder Mitoxantron  $12\text{mg}/\text{m}^2$  alle drei Wochen plus täglich Prednison. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren u.a. Schmerzabnahme, Lebensqualität und PSA-Abfall  $\geq 50\%$ . Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Behandlung mit Docetaxel. So ergab sich ein Gesamtüberleben von 18,9 Monate in der Docetaxel-Gruppe mit 3-wöchentlicher Einnahme, 17,4 Monate in der Docetaxel-Gruppe mit wöchentlicher Einnahme und 16,5 Monate in der Mitoxantron-Gruppe. Im sekundären Endpunkt PSA-Abfall  $\geq 50\%$  zeigte sich in den Docetaxel-Gruppen ebenfalls eine deutlich bessere Wirksamkeit (45% und 48% vs. 32%).

2011 erhielt das halbsynthetische Taxan Cabazitaxel die Zulassung zur zytostatischen Zweitlinien-Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach einer Erstlinien-Chemotherapie mit Docetaxel. Bei Docetaxel kann es im Therapieverlauf über eine vermehrte Bindung an das intrazelluläre p-Glykoprotein (pGp) und infolge über die pGp-Effluxpumpe zum Transport nach extrazellulär kommen. Dieser Resistenzentwicklung wirkt Cabazitaxel entgegen, indem es eine deutlich geringere Affinität zum p-Glykoprotein besitzt.

Bis zur Zulassung wurden die meisten Patienten nach Versagen der Docetaxel-Therapie mit Mitoxantron weiterbehandelt. In der Cabazitaxel-Zulassungsstudie TROPIC, einer randomisierten offenen Phase-III-Studie, wurden 755 Männer mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom untersucht (Bono et al., 2010). Die Patienten wurden bereits mit Docetaxel behandelt und zeigten unter oder nach Beendigung der Chemotherapie einen Progress. Die Studienteilnehmer erhielten alle drei Wochen entweder  $25\text{ mg}/\text{m}^2$  Cabazitaxel oder  $12\text{ mg}/\text{m}^2$  Mitoxantron (im Median 6 Zyklen bzw. 4 Zyklen). Das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt betrug bei Therapie mit Cabazitaxel 15,1 Monate und bei Mitoxantron 12,7 Monate.

Auch in den sekundären Endpunkten zeigte sich Cabazitaxel überlegen, so u.a. im progressionsfreien Überleben (2,8 vs. 1,4 Monate), im PSA-Abfall  $\geq 50\%$  (39,2% vs. 17,8%) und der Tumoransprechrates (14,4% vs. 4,4%). Die Bewertung von Lebensqualität und Schmerzen ergab keinen signifikanten Unterschied. Schwere unerwünschte Wirkungen traten öfters unter Cabazitaxel auf (39,1% vs. 20,8%), am häufigsten waren Neutropenie und Diarrhoe.

Taxane der zweiten Generation wie SB-T-1214 befinden sich noch in der Prüfung (Botchkina et al., 2013).

### *Palliativtherapie*

Bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann die Therapie zugunsten der Palliativmedizin deeskaliert werden. Der Wunsch des Patienten ist hier maßgeblich, es gilt die Lebensqualität vor die Lebensverlängerung zu stellen. So ist es häufig notwendig Symptome wie Schmerzen, Erschöpfung und Depression zu lindern. Dies zu erreichen macht eine interdisziplinäre Behandlung notwendig, in der neben Palliativmediziner auch sog. SAPV-Teams (spezialisierte ambulante Palliativversorgung) eine wichtige Rolle in der ambulanten Versorgung spielen.

## 1.5. Mechanismen der Kastrationsresistenz

Zu Beginn der Erkrankung zeigt sich das Prostatakarzinom empfindlich gegenüber hormoneller Behandlung, entwickelt jedoch im Verlauf eine Kastrationsresistenz. Studien zu den molekularen Veränderungen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zeigen verschiedene Resistenzmechanismen.

Edwards et al. konnten an ca. 50 hormon-sensitiven und 50 hormon-resistenten Prostatakarzinomen signifikante Unterschiede am Androgenrezeptor feststellen. Mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) ergab sich eine Genamplifikation des Androgenrezeptors in 20% der hormon-resistenten Karzinome und nur in 2% der hormon-sensitiven Karzinome. Die Immunhistochemie ergab zudem eine signifikant höhere Androgenrezeptorexpression in den hormon-resistenten Karzinomen. Bei Vorliegen einer Genamplifikation zeigte sich in 80% der Fälle auch eine erhöhte Androgenrezeptorexpression, ohne Genamplifikation war dies nur bei 35% der Fall. Es kann daher angenommen werden, dass die Genamplifikation und folgend die Androgenrezeptorüberexpression zur Resistenzentwicklung beitragen. Da auch ohne Genamplifikation eine Überexpression bei 35% der Fälle zu beobachten war, müssen auch weitere Resistenzursachen bedacht werden (Edwards et al., 2003; Edwards & Bartlett, 2005).

Gain-of-function-Mutationen des Androgenrezeptors gelten als weitere mögliche Ursache der Kastrationsresistenz, infolge derer auch andere Steroidhormone wie z.B. Estrogen oder Cortisol an den Androgenrezeptor binden und ihn aktivieren können (Buchanan et al., 2001).

Auch durch alternatives Spleißen ist eine Resistenzentwicklung möglich. Hierbei werden bei der Transkription einer DNA-Sequenz durch z.B. Überspringen von Exons

oder Beibehalten von Introns verschiedene RNA-Sequenzen und infolge verschiedene Proteine gebildet. Als Beispiel hat die Splice-Variante AR-V7 des Androgenrezeptors die C-terminale Ligandenbindungsdomäne verloren, besitzt aber weiter die aktivierende N-terminale Domäne. Infolge können Androgene, aber auch Antiandrogene wie Enzalutamid nicht mehr binden und wirken. Diese Antiandrogen-Resistenz von AR-V7 wurde in einer prospektiven Studie von Antonarakis et al. an 62 Männern untersucht (Antonarakis et al., 2014). Dazu wurde in zirkulierenden Tumorzellen zuerst das Vorliegen von AR-V7 geprüft und dann die Ansprechrate von Enzalutamid und Abirateron in diesen Fällen beobachtet. Der primäre Endpunkt war ein PSA-Abfall  $\geq 50\%$ . Unter Enzalutamid wurde dieser bei Fehlen von AR-V7 bei 53% der Patienten erreicht, bei Vorliegen von AR-V7 jedoch bei keinem Patienten. In der Abirateron-Gruppe zeigte sich mit 68% vs. 0% ein ähnliches Ergebnis. Bei den AR-V7-positiven Patienten war zudem die Zeit bis zum klinischen, radiologischen oder PSA-Progress signifikant kürzer.

In der Nachsorge der initial AR-V7-negativen Patienten konnte bei 6 von 42 Patienten nun AR-V7 nachgewiesen werden, sodass sich hier eine sekundäre Resistenz unter antiandrogener Therapie entwickelt hat. Die Splice-Variante AR-V7 des Androgenrezeptors ist somit eine mögliche Ursache der sekundären Resistenz, die in der Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid bei nahezu allen Patienten im Verlauf zu beobachten ist. Gleichzeitig ist mit AR-V7 ein möglicher Marker zur Vorhersage der Wirksamkeit identifiziert. Aufgrund der hohen technischen und kostenintensiven Anforderungen ist ein klinischer Nutzen aber noch abzuwarten.

Als weitere Resistenzmechanismen werden u.a. erhöhte Spiegel des Proto-Onkogens Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) (Lin, Fukuchi, Hiipakka, Kokontis, & Xiang, 2007) und die intrakrine Androgensynthese diskutiert (Mostaghel & Nelson, 2008; Montgomery et al., 2008).

## 2. Enzalutamid

---

### 2.1. Aufbau

Physiologisch bindet Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptor der Prostatazellen. Dieser transloziert sodann in den Zellkern und bindet als Dimer an die DNA, wo er als Transkriptionsfaktor die Proteinsynthese induziert. Im Falle eines Prostatakarzinoms fördert Testosteron somit das Tumorwachstum. Ziel der Therapie mit Antiandrogenen ist die Blockierung des Androgenrezeptors und folglich der Wirkung des körpereigenen Testosterons.

Das physiologische Dihydrotestosteron ermöglicht mit einer Ketogruppe und einer Hydroxygruppe insgesamt nur eine schwache Bindung an den Androgenrezeptor. Bicalutamid, ein Antiandrogen der ersten Generation, bietet bei ähnlicher chemischer Struktur mit einer Cyanogruppe, einer Amidgruppe sowie Keto- und Hydroxygruppen bereits eine höhere Stabilität und ein höheres Bindungspotenzial.

Enzalutamid als Antiandrogen der zweiten Generation steigert diesen Effekt weiter mittels Cyano-, Amid- und Sulfidgruppen und erreicht mit konjugierten Doppelbindungen eine höhere Mesomerie. Damit erhält Enzalutamid eine noch höhere molekulare Stabilität und Bindungsstärke am Androgenrezeptor und hemmt diesen kompetitiv.

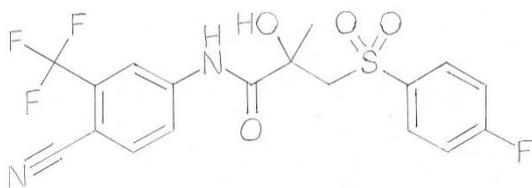


Abbildung 1: Strukturformel Bicalutamid

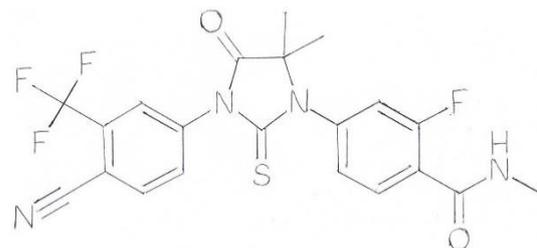


Abbildung 2: Strukturformel Enzalutamid

## 2.2. Wirkmechanismus

Da das kastrationsresistente Prostatakarzinom trotz nahezu fehlendem Testosteron fortschreitet, z.B. mittels Rezeptorüberexpression oder Gain-of-function-Mutationen, gilt es folglich nicht mehr die Hormonsynthese, sondern den Androgenrezeptor selbst zu blockieren. Hierzu erhielten bereits mehrere Androgenrezeptorantagonisten wie z.B. Bicalutamid die Zulassung zur Therapie des kastrationresistenten Prostatakarzinoms. Diese Antiandrogene der ersten Generation besitzen jedoch auch eine partielle agonistische und somit stimulierende Wirkung am Rezeptor, die bei zusätzlicher Überexpression des Androgenrezeptors das Tumorwachstum verstärken oder beschleunigen können (Kelly & Scher, 1993; Small & Srinivas, 1995). Diese agonistische Wirkung zeigt sich bei Unterbrechung der Einnahme dieser Androgenrezeptorantagonisten - es kommt zu einem Abfall des PSA-Werts als sog. "anti-androgen withdrawal syndrome".

Als Androgenrezeptorantagonist der zweiten Generation wurde Enzalutamid im Juni 2013 von der European Medicines Agency (EMA) in Europa zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms während oder nach einer Docetaxel-Therapie zugelassen. Als kompetitiver Antagonist des zytoplasmatischen Androgenrezeptors blockiert es die wachstumsfördernde Wirkung des physiologischen Dihydrotestosterons auf das Prostatakarzinom. Aufgrund seiner molekularen Struktur bindet Enzalutamid mit höherer Affinität an den Androgenrezeptor als Bicalutamid. Zusätzlich inhibiert Enzalutamid die nukleäre Translokation des aktivierten Androgenrezeptors und blockiert als letzten Schritt auch die Bindung an die DNA. Folglich erliegt die hormonelle Stimulation der Karzinomzellen und die zelluläre Proteinsynthese, was zum Zelluntergang führt. Diese Wirkung wurde in mehreren Studien untersucht.

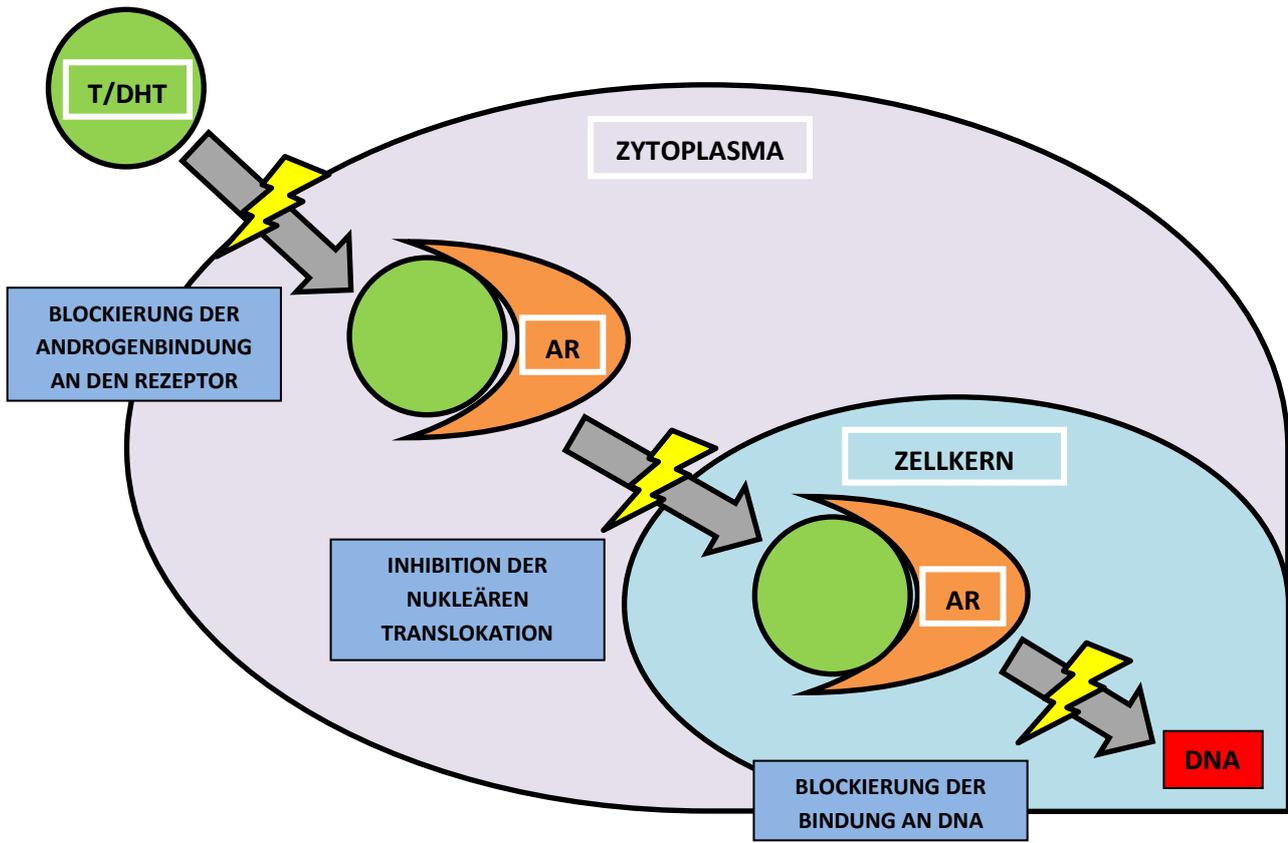


Abbildung 3: zellulärer Wirkmechanismus von Enzalutamid

### 2.3. Klinische Daten

Enzalutamid bzw. MDV3100 wurde 2007 in den USA in einer ersten multizentrischen klinischen Phase I/II-Studie an 140 Patienten mit einem progredienten, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom angewendet. Dabei wurden Kohorten mit einer täglichen Einnahme von 30 mg bis 600 mg Enzalutamid gebildet; eine antitumoröse Wirkung konnte unter allen Dosierungen festgestellt werden. So wurde ein PSA-Abfall von >50% bei 56%, eine Remission von Weichteilmetastasen bei 22% sowie eine Stabilisierung von Knochenmetastasen bei 56% der Patienten beobachtet. Das mittlere radiologisch progressionsfreie Überleben betrug 47 Wochen. Die häufigste Nebenwirkung war mit 11% Fatigue III-IV<sup>o</sup>, welche sich meist nach Dosisreduktion besserte (Scher et al., 2010).

Aufgrund dieser Ergebnisse folgten zwei weitere prospektive, randomisierte klinische Phase-III-Studien: die AFFIRM-Studie mit Patienten nach Chemotherapie sowie die PREVAIL-Studie mit Patienten vor Docetaxel-Therapie.

An der PREVAIL-Studie nahmen 1.717 Männern teil, die trotz hormoneller Androgensuppression oder Orchiectomie an einem metastasierten Prostatakarzinom erkrankt waren. In dieser doppelblinden Studie erhielten die Patienten entweder Enzalutamid mit einer Tagesdosis von 160 mg oder ein Placebo. Endpunkte waren das radiologisch progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Die Studie wurde nach einer geplanten Zwischenanalyse nach 540 Todesfällen abgebrochen, da bereits ein signifikanter Therapieerfolg ersichtlich war. So lag die Rate des radiologisch progressionsfreien Überlebens in der Enzalutamid-Gruppe bei 65%, in der Placebo-Gruppe dagegen bei 14%. Das Gesamtüberleben nach ca. 26 Monaten war mit 66% vs. 58% ebenfalls höher. Auch in den sekundären Endpunkten Zeit bis Beginn einer

Chemotherapie, Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis, Remission von Weichteilmetastasen, PSA-Anstieg und PSA-Abfall >50% war Enzalutamid der Placebo-Therapie überlegen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypertonie und Fatigue (Beer et al., 2014).

Die randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte AFFIRM-Studie untersuchte die Effektivität und Therapiesicherheit von Enzalutamid bei 1.199 Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, deren Erkrankung nach ein oder zwei vorangegangenen Chemotherapien, wovon eine mit Doxetacel erfolgte, progredient war. Die Studienteilnehmer verteilten sich auf 156 Kliniken in 15 Ländern. Sie erhielten in einem Verhältnis von 2:1 entweder Enzalutamid 160 mg täglich oder ein Placebo (800 vs. 399 Patienten). Eine bereits zu Beginn terminierte Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg der Überlebenszeit der Patienten der Enzalutamid-Therapie gegenüber der Placebo-Einnahme. So betrug das mittlere Gesamtüberleben in der Enzalutamid-Gruppe 18,4 Monate gegenüber 13,6 Monate in der Placebo-Gruppe. Enzalutamid zeigte auch in allen sekundären Endpunkten, u.a. im PSA-Abfall >50% und >90% sowie im radiologisch progressionsfreien Überleben einen statistisch signifikanten Vorteil. Als unerwünschte Wirkungen traten unter Enzalutamid häufiger Fatigue (34% vs. 29%), Diarrhoe (21% vs. 18%), Hitzewallungen (20% vs. 10%), Muskelschmerzen (14% vs. 10%) und Kopfschmerzen (12% vs. 6%) auf (Scher et al., 2012).

Enzalutamid wurde aufgrund der positiven Zwischenergebnisse der AFFIRM-Studie im August 2012 durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) in den USA zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach einer Docetaxel-Therapie zugelassen. Im Juni 2013 erhielt Enzalutamid die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) in Europa.

## 2.4. Zielsetzung

Nach der Zulassung von Enzalutamid im Jahr 2012 in den USA wurde in Europa ein Härtefallprogramm eingerichtet, um die Zeit bis zur Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) zu überbrücken.

In Deutschland wurde das Härtefallprogramm durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt, entsprechend Arzneimittelgesetz §21 Abs. 2 Nr. 6.

Anders als in der AFFIRM-Studie war das Härtefallprogramm für Taxan- und Abirateron-refraktäre Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom bestimmt, für die keine anderen therapeutische Optionen mehr bestanden. In Deutschland erhielten diese Patienten zuvor eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabazitaxel, gefolgt von einer Behandlung mit Abirateron.

Patienten in diesem Härtefallprogramm wurden an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München und Klinik für Urologie und Urologische Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover prospektiv untersucht, um Informationen über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapiesequenz zu gewinnen.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, definiert als Dauer zwischen der ersten Einnahme von Enzalutamid bis zum Tod des Patienten aus jeglicher Ursache. Sekundäre Endpunkte bildeten das radiologisch progressionsfreie Überleben und das Nebenwirkungsprofil.

## 2.5. Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich in den vergangenen Jahren maßgeblich geändert. So wurden u.a. die Taxane Docetaxel und Cabazitaxel sowie Abirateron als selektiver Inhibitor der Steroid-17 $\alpha$ -Hydroxylase eingeführt und ermöglichten eine neue sequenzielle Behandlungsstrategie. Zuletzt wurde das nichtsteroidale Antiandrogen Enzalutamid im September 2012 in den USA und im Juni 2013 in Europa zugelassen. Enzalutamid ist ein Androgenrezeptor-Antagonist der zweiten Generation. In den Zulassungsstudien zeigte es sich dem Placebo in allen Endpunkten überlegen (Beer et al., 2014, Scher et al., 2012). Anders als andere Antiandrogene wie Bicalutamid wirkt es auf drei Ebenen. Enzalutamid bindet kompetitiv an den Androgenrezeptor, inhibiert die nukleäre Translokation des aktivierten Androgenrezeptors und blockiert auch dessen Bindung an die DNA und somit die Proteinbiosynthese.

Vor der europäischen Zulassung erfolgte eine prospektive Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit von Enzalutamid im Rahmen eines Härtefallprogramms an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Im Gegensatz zu den Zulassungsstudien wurde im Härtefallprogramm die Wirksamkeit von Enzalutamid nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie und Abirateron untersucht, eine bis dahin nicht untersuchte Therapiesequenz.

### 3. Material und Methoden

---

#### 3.1. Übersicht über mögliche Studiendesigns

##### *Kohortenstudie / Follow-Up-Studie*

Kohortenstudien sind Longitudinalstudien mit einer großen Zahl von Teilnehmern. Diese werden in Kohorten zusammengefasst und prospektiv über einen definierten Zeitraum oder bis zu einem Ereignis beobachtet; gleichzeitig werden Daten erhoben und ausgewertet. Wegen des prospektiven Ansatzes werden Kohortenstudien auch Follow-Up-Studien genannt.

Kohortenstudien eignen sich gut zur Darstellung kausaler Zusammenhänge, da die Exposition zeitlich vor dem Eintreten des Ereignisses liegt und der Expositionsstatus bei allen Studienteilnehmern bekannt ist. Nachteilig ist, dass Kohortenstudien aufgrund ggf. langer Beobachtungszeiträume sehr zeitintensiv und teuer werden können. Zudem kann bei sehr langen Zeiträumen der Ausstieg von Studienteilnehmern die Auswertung erschweren.

##### *Querschnittsstudie*

Hiermit lassen sich Inzidenz und Prävalenz einer Erkrankung innerhalb einer Population schätzen. Daher werden Querschnittsstudien oft in der epidemiologischen Forschung verwendet. Da die Daten nur einmalig erhoben werden sind Querschnittstudien weniger zeit- und kostenintensiv.

Eine Aussage über Pathogenese der Erkrankung ist damit jedoch nicht möglich.

### *Fall-Kontroll-Studie*

Sie eignet sich zur Untersuchung seltener Krankheiten bzw. Ereignisse. Nach Festlegung der relevanten Einflussgrößen werden beim sog. Matching passende Kontrollen ausgewählt, sodass sich Fall- und Kontrollgruppen hinsichtlich der Einflussgrößen weitestgehend ähneln. Dann können Fälle und Kontrollen nach dem gesuchten Faktor verglichen werden. Allerdings ist die Betrachtung der zeitlichen Abfolge von Ursache und Wirkung retrospektiv und eine ätiologische Beziehung zwischen Exposition und Krankheit nur indirekt darstellbar.

Ein entscheidendes Problem der Fall-Kontroll-Studien ist die Sicherstellung, dass die Fall- und die Kontrollgruppe hinsichtlich möglicher Störgrößen homogen sind.

### *Randomisierte kontrollierte Studie*

Die randomisierte, placebokontrollierte Studie ist die fundierteste Möglichkeit zur Beantwortung medizinischer Fragestellungen. Die Randomisierung bewirkt eine Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich aller Störgrößen, sodass Unterschiede in den Endpunkten idealerweise nur durch die medizinische Behandlung zu erklären sind. Zusätzlich garantiert die Randomisierung das zufällige Zuteilen der Patienten in Behandlungs- und Kontrollgruppe, letztere erhält ein Placebo. Häufig sind randomisierte klinische Studien zudem verblindet. Bei einer einfachen Verblindung kennt der Patient seine Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe nicht, bei einer doppelten Verblindung ist sowohl dem behandelnden Arzt als auch den Patienten die Gruppeneinteilung unbekannt.

### *Prospektive Studie*

Sie dient der Prüfung der Hypothese der medizinischen Wirksamkeit einer Behandlungsmethode. Dazu werden fortlaufend Daten passend zur Prüfung der Hypothese gesammelt.

Die Untersuchung von Enzalutamid in der Therapie des kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms nach Chemotherapie mit Docetaxel im Rahmen des Härtefallprogramms an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erfolgte prospektiv. Die Hypothese bildete der Therapieerfolg von Enzalutamid, die unabhängige Variable war mit einer Tagesdosis von 160 mg für alle Patienten identisch. Es handelte sich somit um eine beobachtende prospektive Studie. Diese Studienform eignete sich, da der Therapieerfolg von Enzalutamid in den Zulassungsstudien nach anderen Vorbehandlungen erforscht wurde und nun eine neue Therapiesequenz bestand. Um Sicherheit und Wirksamkeit dieser bislang ungeprüften Therapiesequenz zu ermitteln wurden die Patienten regelmäßig klinisch, laborchemisch und radiologisch untersucht.

### **3.2. Studiendurchführung**

Im Härtefallprogramm der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurden 25 Patienten prospektiv ausgewertet, die nach Progression unter Taxan-basierter Chemotherapie und Abirateron das neue Antiandrogen Enzalutamid erhielten.

Zur Behandlung des Karzinoms erhielten die Patienten täglich 160 mg Enzalutamid per os, aufgeteilt in vier Kapseln mit je 40 mg Enzalutamid. Zur Kontrolle des Therapieverlaufs wurden Untersuchungstermine zu Woche 0, 4, 12 und alle weitere zwölf Wochen festgesetzt. Diese Termine beinhalteten eine klinische Untersuchung, die laborchemische Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum, der Nieren-, Leber- und Knochenmarkfunktion sowie die Dokumentation und Bewertung von Nebenwirkungen. Darüber hinaus wurde alle zwölf Wochen eine radiologische Kontrolle durchgeführt mittels einer Computertomographie von Thorax und Abdomen und einer Knochenszintigraphie.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, definiert als Dauer zwischen der ersten Einnahme von Enzalutamid bis zum Tod des Patienten aus jeglicher Ursache. Sekundäre Endpunkte bildeten das radiologisch progressionsfreie Überleben und das Nebenwirkungsprofil.

### **3.3. Ein-/Ausschlusskriterien**

Das Hauptkriterium zum Einschluss in das Härtefallprogramm war das Vorliegen eines fortschreitenden metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, dessen Progress mittels Bildgebung oder gemäß den Kriterien der „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group“ (PCWG2) vorlag. Im Jahr 1999 erarbeitete die „Prostate-Specific Antigen Working Group“ (PCWG1) erstmals Empfehlungen zur Durchführung klinischer Studien. Die Empfehlungen betrafen insbesondere Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und definierten u.a. klinisch relevante Endpunkte sowie die Bewertung des prostataspezifischen Antigens (PSA). Im Jahr 2000 erarbeitete ein größeres Kollektiv neue Leitlinien zur Bewertung des Ansprechens aller solider Tumore in klinischen Studien, die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST). Da jedoch manche Prostata-spezifischen Messwerte nicht enthalten waren und die medizinische Entwicklung neue Erkenntnisse und Therapieansätze erbrachte, wurden im Jahr 2004 auf Anfrage der US Food and Drug Administration (FDA) die Empfehlungen der PCWG1 überarbeitet und erweitert zur „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group“ (PCWG2).

Die Kriterien für die Progression des hormonrefraktären Prostatakarzinoms zur Anwendung in klinischen Studien gemäß PCWG2 sind in Tabelle 1 aufgeführt.

<b>Variable</b>	<b>Kriterien für Progression</b>
PSA	PSA-Anstieg $\geq 25\%$ und $\geq 2$ ng/ml über Nadir
Weichteilläsion	$\geq 20\%$ Größenzunahme von Target-Läsionen
Knochenmetastasen	$\geq 2$ neue Läsionen

Tabelle 1: Kriterien für die Progression des hormonrefraktären Prostatakarzinoms zur Anwendung in klinischen Studien gemäß „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group“ (PCWG2)

Weitere Voraussetzung zur Teilnahme am Härtefallprogramm war eine vorangegangene Behandlung mit Taxan-basierter Chemotherapie und Abirateron. Zudem wurden eine Computertomographie von Thorax und Abdomen sowie eine Knochenszintigraphie nicht älter als vier Wochen benötigt.

Die detaillierten Einschlusskriterien lauteten:

- histologische Sicherung eines Adenokarzinoms der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung
- Fortführung einer Androgendeprivation mit GnRH-Analoga oder Orchiektomie
- Fortführung einer Androgendeprivation mit GnRH-Analoga im Falle einer fehlenden Orchiektomie
- mindestens eine erfolgte Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, wobei mindestens eine Chemotherapie mit Docetaxel erfolgte
- progressive Erkrankung aus ärztlicher Sicht bei Nachweis mittels PSA-Anstieg oder radiologischem oder klinischem Progress
- keine bekannten oder vermuteten Gehirnmetastasen

- es besteht aus ärztlicher Sicht keine vergleichbare oder befriedigende Therapiemöglichkeit
- ECOG Score 0-2
- Patient ist fähig das Studienmedikament zu schlucken und die studienbedingten Anforderungen zu erfüllen
- Patienteneinverständnis zu doppelten Verhütungsmaßnahmen während der Therapie mit Enzalutamid und mindestens 3 Monate nach Absetzen
- bei erfolgter Vasektomie vor mindestens 6 Monaten oder bei weiblichem Sexualpartner älter als 55 Jahre und postmenopausal oder operativ steril (Tubenligatur, Hysterektomie, bilaterale Ovariectomie) zumindest Verwendung eines Kondoms

Hauptkriterien zum Ausschluss aus dem Härtefallprogramm bildeten eine vorangegangene Behandlung mit Enzalutamid, ein zu schlechter Allgemeinzustand gemäß den Kriterien der „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG) von  $\geq 4$ , sowie eine Knochenmark-, Leber- und Niereninsuffizienz.

Die detaillierten Ausschlusskriterien lauteten:

- Eignung für eine laufende klinische Studie von Enzalutamid in der Umgebung
- Teilnahme an der PREVAIL-Studie, Enzalutamid (MDV 3100) vs. Placebo bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Versagen der Hormontherapie und bislang ohne Chemotherapie
- Teilnahme an einer klinischen Studie von Enzalutamid und Abbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen
- größere Operationen innerhalb 4 Wochen vor Screening

- schwere Erkrankungen, Infektionen oder Komorbiditäten, die aus ärztlicher Sicht eine Studienteilnahme unmöglich machen
- klinische Hinweise auf ein hohes oder unmittelbar drohendes Risiko pathologischer Frakturen, Spinalkanalstenose und/oder Cauda-equina-Syndrom
- Neutrophile absolut < 1.500/μl, Thrombozyten < 100.000/μl oder Hämoglobin < 5,6 mmol/l (9,0 g/dl)
- Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ≥ 2,5-fache des oberen Grenzwerts
- Serum-Bilirubin gesamt ≥ 1,5-fache des oberen Grenzwerts (Ausnahme bei dokumentiertem Morbus Meulengracht)
- Serum-Kreatinin > 177 μmol/l (2,0 mg/dl)
- Serum-Albumin < 30 g/l (3,0 g/dl)
- Chemotherapie, Biologika-Therapie oder ein experimentelles Mittel zur Behandlung des Prostatakarzinoms innerhalb 3 Wochen vor Screening (Ausnahme GnRH-Analoga und ossäre Therapeutika)
- Strahlentherapie innerhalb der letzten 3 Wochen (2 Wochen falls einzeitig) oder innerhalb 8 Wochen im Falle einer Radionuklid-Therapie
- bekannte Krampfanfälle oder jegliche Prädisposition zu Krampfanfällen einschließlich u.a. Gehirnverletzungen, Apoplex, primäre Gehirntumore, Gehirnmetastasen und Alkoholismus; zudem vorbeschriebene Synkopen oder transiente ischämische Attacken innerhalb der letzten 12 Monate
- bekannte signifikante kardiovaskuläre Vorerkrankung: Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten; instabile Angina pectoris in den letzten 3 Monaten; kongestive Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) Klasse 3 oder

4, außer wenn eine Echokardiographie oder eine Radionuklid-Angiographie (MUGA) innerhalb 3 Monaten vor Screening eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\geq 45\%$  nachweist; bekannte klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Torsade-de-pointes); bekannter AV-Block II° ohne Herzschrittmacher; unkontrollierte Hypertension als Ruhe-Blutdruck von  $> 180$  mmHg systolisch oder  $> 105$  mmHg diastolisch bei der Screening-Visite

- Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber dem Wirkstoff oder Kapselbestandteilen einschließlich Labrasol, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol

### 3.4. Endpunkte

Den primären Endpunkt bildete das Gesamtüberleben. Dieses wurde definiert als die Dauer zwischen der ersten Einnahme von Enzalutamid bis zum Tod des Patienten aus jeglicher Ursache. Sekundärer Endpunkt war das radiologisch progressionsfreie Überleben, das gemäß den modifizierten „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST 1.1) bewertet wurde. Hierzu werden sog. Target Läsionen (TL) und Non-Target Läsionen (Non-TL) vor Therapie definiert und ausgemessen. Diese werden dann unter Behandlung beobachtet und die Entwicklung nach definierten Kriterien bewertet, siehe Tabelle 2.

---

<b>Complete Response (CR)</b>	Verschwinden aller extranodaler TL und Non-TL bzw. Größenreduktion der Lymphknoten im SAD < 10 mm; Normalisierung der Tumormarker
<b>Partial Response (PR)</b>	≥ 30% Abnahme der Summe der Längsdurchmesser der TL, Non-TL vorhanden/verschwunden; Referenz: Baseline
<b>Progressive Disease (PD)</b>	≥ 20% Zunahme der Summe der Längsdurchmesser der TL und mind. Zunahme ≥ 5 mm, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion; Referenz: Nadir
<b>Stable Disease (SD)</b>	weder PR oder PD; Referenz: Nadir

---

Tabelle 2: Kriterien Tumorantwort gemäß „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST 1.1)

Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde das Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid entsprechend den „Common Terminology Criteria of Adverse Events“ (CTCAE 4.0) untersucht.

### **3.5. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mithilfe IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt. Numerische Daten wurden beschrieben mit Median und Standardabweichung. Kaplan-Meier-Schätzer wurden verwendet für das Gesamtüberleben und das radiologisch progressionsfreie Überleben.

## 4. Resultate

---

Die mediane Behandlungsdauer mit Enzalutamid betrug 2,8 Monate. Das mediane Gesamtüberleben war 7,2 Monate (range 0,8 - 33, 95%-KI 4,334 - 10,066), während das mediane radiologisch progressionsfreie Überleben 3,0 Monate (range 0,8 - 5,5, 95%-KI 2,567 – 3,433) betrug. Das mediane Follow-Up war 6,7 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade waren Anämie und Schmerzen.

### 4.1. Patientengruppen

Zwischen August 2012 und Februar 2013 erhielten 25 Patienten, die zuvor mit Taxan-basierter Chemotherapie und Abirateron behandelt wurden, das neue Antiandrogen Enzalutamid im Rahmen eines Härtefallprogramms an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Das mediane Alter betrug 72 Jahre (range 59-82). 76% der Patienten erreichten einen Performance Score von 0-1 (ECOG). Bei Studieneinschluss hatten 96% der Patienten Knochenmetastasen, 76% Lymphknotenmetastasen, 40% pulmonale und/oder hepatische Metastasen sowie 8% cerebrale Metastasen. Alle Patienten erhielten zuvor eine Taxan-basierte Chemotherapie mit Docetaxel (92%) oder Cabazitaxel (32%) oder beide (28%). Die mediane Therapiedauer der Vorbehandlung mit Abirateron war 7 Monate (range 2-20).

Die mediane Behandlungsdauer mit Enzalutamid betrug 2,8 Monate (range 0,7-7,8).

Die Patientencharakteristika sind dargestellt in Tabelle 3.

**Alter**

Median (range)	72 Jahre (59 - 82)
< 65 Jahre	8%
> 65 Jahre	92%

**Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score vor Therapiebeginn**

0-1	76%
2-3	24%

**Metastasierung**

ossär	96%
lymphatisch	76%
pulmonal und/oder hepatisch	40%
cerebral	8%

**Primäre Androgenentzugstherapie**

Abirateron	92%
- Therapiedauer Abirateron (Monate, Median)	7,0
Bicalutamid	40%

**Chemotherapeutische Vorbehandlung**

Docetaxel	92%
Cabazitaxel	32%
Docetaxel und Cabazitaxel	28%

**PSA-Wert bei Screening**

Median (ng/ml)	388,3
Range (ng/ml)	4,7 – 7342
<b>Therapiedauer Enzalutamid (Monate, Median)</b>	<b>2,8</b>

Tabelle 3: Patientencharakteristika Härtefallprogramm

## 4.2. Resultate bezogen auf Endgruppen

### PSA - Ansprechen

Bei 88% (23 von 25) der Patienten konnte eine Änderung des PSA-Wertes unter der Therapie mit Enzalutamid ausgewertet werden. So konnte ein Rückgang des PSA-Serumspiegels von  $\geq 50\%$  im Vergleich zur Baseline nur bei 9% (2 von 23) der Patienten erzielt werden. 43% (10 von 23) der Patienten dagegen zeigten initial einen Anstieg des prostataspezifischen Antigens.

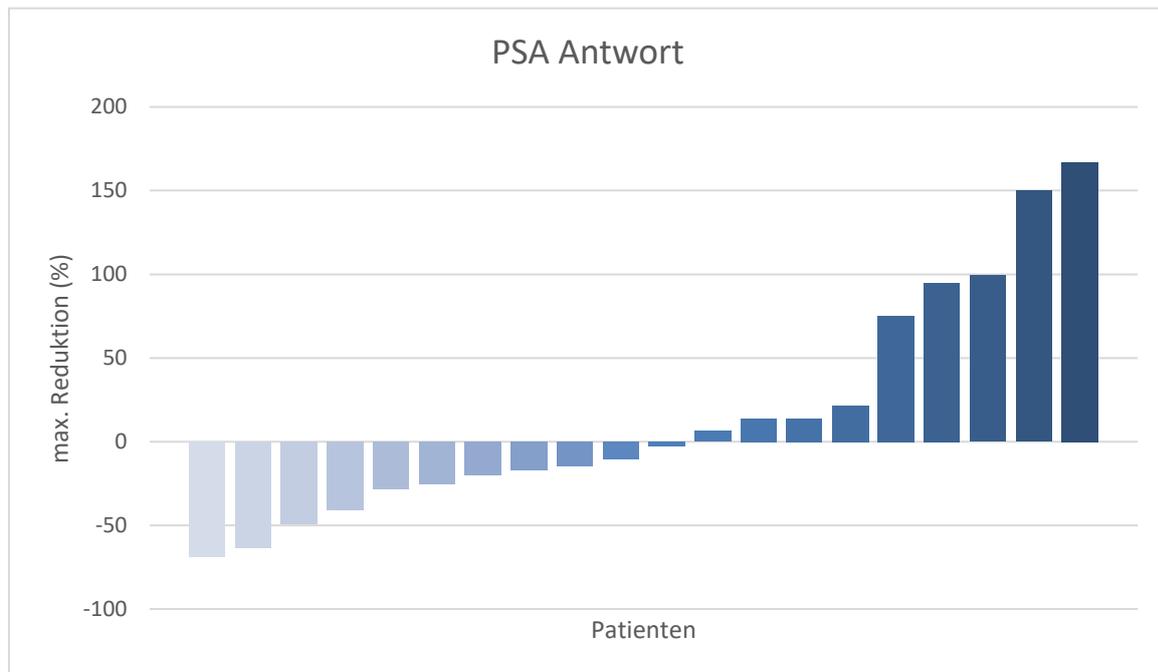


Abbildung 4: Wasserfalldiagramm mit maximaler PSA-Reduktion unter Enzalutamid im Vergleich zur Baseline

## Tumoransprechen und Überleben

Die mediane Behandlungsdauer mit Enzalutamid betrug 2,8 Monate. Der primäre Endpunkt „Medianes Gesamtüberleben“ war 7,2 Monate (range 0,8 - 33, 95%-KI 4,334 - 10,066), dargestellt in Abbildung 5.

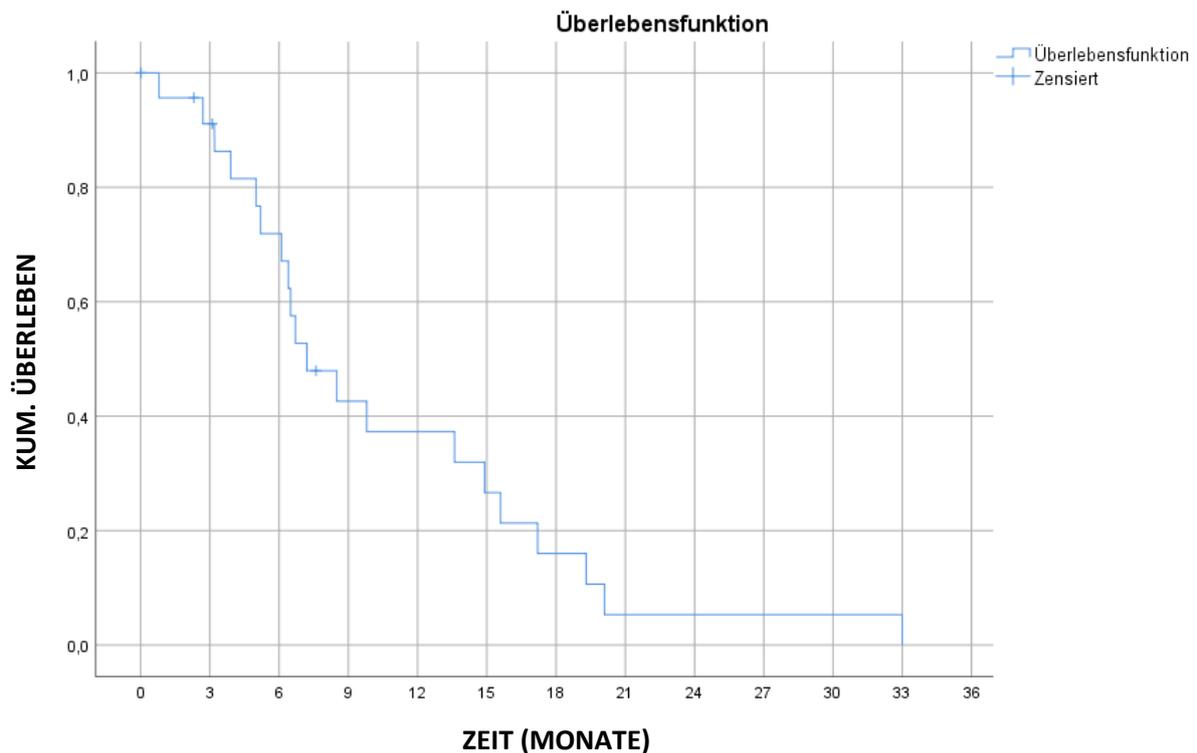


Abbildung 5: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier)

Insgesamt führten 64% (16 von 25) der Patienten ein komplettes radiologisches Tumorscreening mittels Computertomographie von Thorax und Abdomen sowie einer Knochenszintigraphie alle zwölf Wochen durch. Nur zwei Patienten erreichten eine partielle Remission, eine komplette Remission konnte nicht beobachtet werden. Das mediane radiologisch progressionsfreie Überleben war 3,0 Monate (range 0,8 - 5,5, 95%-KI 2,567 - 3,433), siehe Abbildung 6.

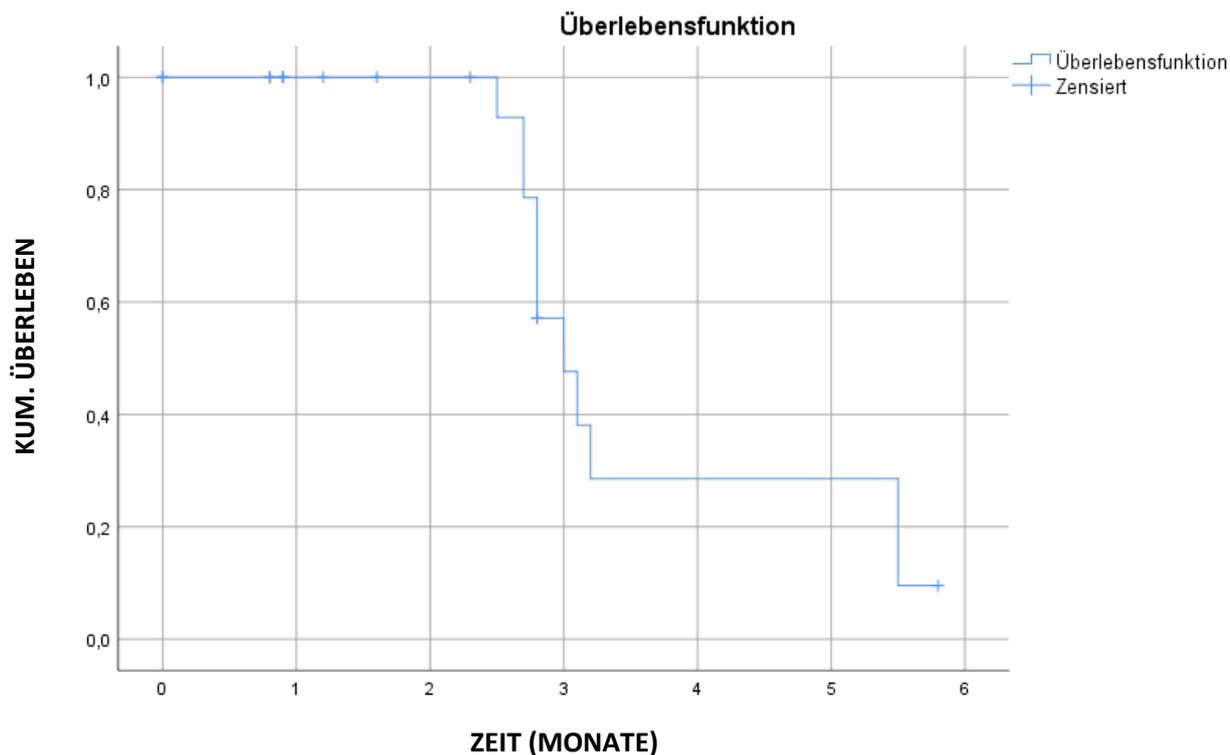


Abbildung 6: radiologisch progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier)

### *Nebenwirkungen*

Sie wurden entsprechend den „Common Terminology Criteria of Adverse Events“ (CTCAE 4.0) bewertet. Die häufigste beobachtete Nebenwirkung war eine Anämie (Grad 1-3), die bei 80% der Patienten auftrat. Als zweithäufigste Nebenwirkung traten Schmerzen (Grad 1-3) bei 68% der Patienten auf. Ein Gewichtsverlust (Grad 1-3) konnte bei 28% der Patienten festgestellt werden. Ein Patient brach die Einnahme von Enzalutamid wegen Nebenwirkungen ab (Aszites, Pleuraerguss, Fatigue Grad 2). Eine Differenzierung zwischen tumorabhängigen und therapiebedingten Nebenwirkungen war nicht möglich. Nebenwirkungen Grad 3 traten insgesamt bei 52% der Patienten auf, Nebenwirkungen Grad 4 traten nicht auf.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gezeigt in Tabelle 4.

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Anteil in Prozent</b>	<b>Anteil absolut</b>
<b>Anämie</b>	80%	20
- Grad 3	20%	5
<b>Schmerzen</b>	68%	17
- Grad 3	4%	1
<b>Fatigue</b>	48%	12
- Grad 3	0%	0
<b>Gewichtsverlust</b>	28%	7
- Grad 3	16%	4
<b>Übelkeit</b>	28%	7
- Grad 3	4%	1

Tabelle 4: Nebenwirkungsprofil in der untersuchten Population

## **5. Diskussion**

---

In diesem prospektiven Härtefallprogramm zeigte sich die Therapie mit Enzalutamid nach Taxan-basierter Chemotherapie (Docetaxel und/oder Cabazitaxel) und Abirateron nur mäßig wirksam mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 7,2 Monate.

### **5.1. Erwartung an die Arbeit**

Ziel des Härtefallprogramms war die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit Progress nach vorangegangener Behandlung mit Taxan-basierter Chemotherapie und Abirateron. Des Weiteren galt es die Ergebnisse dieser neuen Therapiesequenz mit den Studien in früheren Krankheitsstadien zu vergleichen hinsichtlich Gesamtüberleben, radiologisch progressionsfreies Überleben und PSA-Abfall sowie möglicher Nebenwirkungen.

## 5.2. Vergleich mit AFFIRM-Studie

Scher et al. belegten mit Veröffentlichung der AFFIRM-Studie (2012) die klinische Wirksamkeit von Enzalutamid, was zur Zulassung in den USA und folgend auch in Europa führte. In dieser randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden 1.199 Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Chemotherapie mit Docetaxel eingeschlossen. Das mittlere Gesamtüberleben der Patienten mit täglicher Einnahme von 160 mg Enzalutamid per os betrug 18,4 gegenüber 13,6 Monate in der Placebogruppe.

Ein direkter Vergleich dieser Studie mit dem Härtefallprogramm ist aufgrund der sehr unterschiedlichen Patientenzahl nur eingeschränkt möglich. Die Patienten des Härtefallprogramms wiesen außerdem neben einem höheren Alter (72 vs. 69 Jahre) auch einen höheren ECOG-Score auf (ECOG 0-1: 76% vs. 91%, ECOG 2-3 24% vs. 8,8%). Auch die Metastasierung bei Therapiebeginn war weiter fortgeschritten (ossär 96% vs. 92%, lymphatisch 76% vs. 56%, viszeral 40% vs. 27%). Zudem waren die Patienten nicht nur mit Docetaxel (92%) vorbehandelt, sondern alternativ auch mit Cabazitaxel (32%); 28% der Patienten waren sogar mit beiden Taxanen vorbehandelt. Zuletzt erhielten die Patienten auch bereits die weitere antiandrogene Therapie mit Abirateron.

Vergleicht man primäre und sekundäre Endpunkte miteinander, so erweist sich Enzalutamid im Härtefallprogramm deutlich weniger wirksam. Das mediane Gesamtüberleben war mit 7,2 Monate gegenüber 18,4 Monate deutlich geringer. Auch das mediane radiologisch progressionsfreie Überleben betrug 3,0 gegenüber 8,3 Monate. Ein Rückgang des PSA-Serumspiegels von  $\geq 50$  % konnte nur bei 9% der Patienten beobachtet werden. In der AFFIRM-Studie dagegen lag der Anteil der

Patienten mit 54% deutlich höher, 25% der Patienten erzielten sogar einen Abfall von >90%. Eine Übersicht der Unterschiede zeigt Tabelle 5.

	AFFIRM-Studie	Härtefallprogramm
<b>Endpunkte</b>		
mittleres Gesamtüberleben (Monate)	18,4	7,2
radiologisch progressionsfreies Überleben (Monate)	8,3	3,0
Rückgang PSA $\geq$ 50 %	54 %	9 %
<b>Alter</b>		
Median (Jahre)	69	72
<b>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score vor Therapiebeginn</b>		
ECOG 0-1	91 %	76 %
ECOG 2-3	8,8 %	24 %
<b>Metastasierung</b>		
Ossär	92 %	96 %
Lymphatisch	56 %	76 %
Viszeral	27 %	40 %
<b>Chemotherapeutische Vorbehandlung</b>		
Docetaxel	100 %	92 %
Cabazitaxel	0 %	32 %
Docetaxel und Cabazitaxel	0%	28 %

Tabelle 5: Vergleich AFFIRM-Studie und Härtefallprogramm

In Zusammenschau der Unterschiede ergibt sich im Härtefallprogramm insgesamt das Bild eines kränkeren Patientenkollektivs mit einer weiter fortgeschrittenen Behandlungsfolge. Dies erklärt die deutlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der Enzalutamid-Therapie jedoch sicherlich nicht vollständig. Als größter statistischer Einflussfaktor ist die Patientenzahl mit 25 vs. 1.199 anzunehmen.

Dennoch konnten mit dem Härtefallprogramm wertvolle klinische Erfahrungen in der Therapie mit Enzalutamid in Deutschland gesammelt werden.

Ein besserer Vergleich des Härtefallprogramms gelingt mit der Studie „Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone“ von Schrader et al. (2014). Hier wurden 35 Patienten mit derselben Behandlungsfolge untersucht und es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. So betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 7,1 Monate. Schrader et al. konzentrierten sich vor allem auf die biochemische Antwort mittels Bestimmung des prostataspezifischen Antigens. In ihrer Analyse entsprach der Prozentsatz der Patienten mit einem initialen PSA-Anstieg mit 40% nahezu den 43% der Patienten des Härtefallprogramms. Ein PSA-Abfall > 50 % konnte jedoch bei 28,6% vs. 9% beobachtet werden.

### 5.3. Einordnung der eigenen Arbeit

Das Härtefallprogramm ermöglichte es 25 Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom Enzalutamid als Antiandrogen der zweiten Generation im Rahmen einer prospektiven Studie in einer neuen Therapiesequenz noch vor der Zulassung zu erhalten. Die Patienten wurden je nach klinischem Verlauf bis zu 8 Monate betreut bevor Enzalutamid schließlich im Juni 2013 durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen wurde. Anschließend wurden die Patienten bis Ende 2016 nachbeobachtet.

Die Auswertung des Härtefallprogramms zeigte im Vergleich zu den Zulassungsstudien nur eine mäßige klinische Wirksamkeit von Enzalutamid nach Taxan-basierter Chemotherapie sowie Abirateron-Therapie. Vergleicht man primäre und sekundäre Endpunkte mit den Ergebnissen der AFFIRM-Studie zeigt sich das mittlere Gesamtüberleben mit 7,2 Monate gegenüber 18,4 Monate deutlich geringer. Auch das mediane radiologisch progressionsfreie Überleben war mit 3,0 gegenüber 8,3 Monate niedriger. Ein Rückgang des PSA-Serumspiegels von  $\geq 50\%$  konnte nur bei 9% der Patienten beobachtet werden. In der AFFIRM-Studie lag der Anteil der Patienten mit 54% deutlich höher, 25% der Patienten erzielten sogar einen Abfall von  $>90\%$ .

Damit zeigte sich Enzalutamid in dieser progredienten Studienpopulation deutlich weniger wirksam. Die Ergebnisse wurden im Februar 2014 im Journal „Advances in Therapy“ veröffentlicht (Schmid et al., 2014).

Bei nur mäßiger Wirksamkeit der Behandlungsfolge Docetaxel-Abirateron-Enzalutamid (DAE) stellt sich die Frage, ob eine umgekehrte Behandlungsfolge mit Docetaxel-Enzalutamid-Abiraterone (DEA) wirksamer wäre. Zwei Studien untersuchten hierzu retrospektiv die Behandlungsabfolge DEA und ermittelten das mediane Gesamtüberleben und die progressionsfreie Überlebenszeit. Die Studie von Lorient et al. (2013) untersuchten hierzu 38 Patienten und zeigte eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 7,2 Monate und ein medianes progressionsfreies Überleben von 2,7 Monate. Die zweite retrospektive Studie von Noonan et al. (2013) ergab eine mediane Gesamtüberlebenszeit von ca. 11,5 Monate und eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von ca. 3,5 Monate. Vergleicht man diese Daten mit denen der Behandlungsfolge Docetaxel-Abirateron-Enzalutamid (DAE) ergibt sich jedoch kein signifikanter therapeutischer Vorteil.

Ein weiterer Faktor in der Therapieentscheidung stellt die mögliche Kreuzresistenz von Enzalutamid und Abirateron dar. Es wird diskutiert, dass die Expression des Androgenrezeptors und seiner Varianten als auch die Induktion steroidogener Gene eine zentrale Rolle spielen. Zwei Publikationen weisen auf eine Abirateron-induzierte Resistenz gegenüber Enzalutamid in vitro hin, bedingt durch eine Hochregulation von Androgenrezeptorvarianten (Mostaghel et al., 2011; Li et al., 2013).

In Zusammenschau der Ergebnisse erscheint die Behandlungsfolge Abirateron - Enzalutamid als auch Enzalutamid - Abirateron nicht zielführend. In Konsequenz kann eine Behandlung mittels Chemotherapie und Antiandrogenen im Wechsel diskutiert werden. So wurden in einer Studie von Albiges et al. (2012) 89 Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom untersucht, die nach Progress unter Docetaxel und Abirateron Cabazitaxel erhielten. Nach durchschnittlich 6 Zyklen Cabazitaxel konnte ein PSA-Abfall >50% bei 49% der Patienten erzielt sowie bei 20%

der Patienten eine partielle radiologischen Remission beobachtet werden. Auch eine Kombinationsbehandlung aus Enzalutamid und Docetaxel sowie Enzalutamid und Abirateron sind Gegenstand weiterer Studien, Ergebnisse stehen hierzu noch aus (Fleming et al., 2013; Assi, Temraz, Shamseddine, & Mukherji, 2016).

Letztlich ist die Wahl der optimalen Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms trotz der Zulassung neuer Wirkstoffe weiter schwierig und erfordert einen umsichtigen Umgang sowie genauer Beachtung der individuellen klinischen Voraussetzungen.

## 6. Literaturverzeichnis

---

- Albiges, L., Le Moulec, S., Loriot, Y. [Y.], Gross Goupil, M., La Motte Rouge, T. de, Guillot, A., . . . Massard, C. (2012). Reponse to Cabazitaxel in the Postchemotherapy Setting in Crpc Patients Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone Acetate. *Annals of Oncology*, 23, ix313. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)33512-2](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)33512-2)
- Antonarakis, E. S., Lu, C., Wang, H., Lubber, B., Nakazawa, M., Roeser, J. C., . . . Luo, J. (2014). Ar-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 371(11), 1028–1038. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315815>
- Assi, R., Temraz, S., Shamseddine, A., & Mukherji, D. (2016). New Compounds Targeting the Androgen Receptor for Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Current Drug Targets*, 17(3), 290–302.
- Barnes, B. (Ed.) (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Loriot, Y. [Yohann], Sternberg, C. N., Higano, C. S., . . . Tombal, B. (2014). Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 371(5), 424–433. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>
- Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J. R., Busch, C., . . . Johansson, J.-E. (2011). Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 364(18), 1708–1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011967>
- Bono, J. S. de [Johann Sebastian], Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J.-P., Kocak, I., . . . Sartor, A. O. (2010). Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*, 376(9747), 1147–1154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
- Botchkina, G. I., Zuniga, E. S., Rowehl, R. H., Park, R., Bhalla, R., Bialkowska, A. B., . . . Shroyer, K. R. (2013). Prostate cancer stem cell-targeted efficacy of a new-generation taxoid, SBT-1214 and novel polyenolic zinc-binding curcuminoid, CMC2.24. *PloS One*, 8(9), e69884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069884>

- Buchanan, G., Greenberg, N. M., Scher, H. I., Harris, J. M., Marshall, V. R., & Tilley, W. D. (2001). Collocation of androgen receptor gene mutations in prostate cancer. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 7(5), 1273–1281.
- D'Souza, W. D., Thames, H. D., & Kuban, D. A. (2004). Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: Summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 58(5), 1540–1548. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.016>
- Edwards, J. [J.], Krishna, N. S., Grigor, K. M., & Bartlett, J. M. S. (2003). Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 89(3), 552–556. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601127>
- Edwards, J. [Joanne], & Bartlett, J. M. S. (2005). The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 2: Androgen-receptor cofactors and bypass pathways. *BJU International*, 95(9), 1327–1335. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05527.x>
- Fizazi, K. [Karim], Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., . . . Chi, K. N. (2017). Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 377(4), 352–360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
- Fleming, M. T., Rathkopf, D. E., Gibbons, J., Peterson, A. C., Hannah, A., Forer, D., . . . Morris, M. J. (2013). Enzalutamide in combination with docetaxel in men with prostate cancer (PC): Preliminary results from a phase I study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(6\_suppl), 63. [https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.6\\_suppl.63](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.63)
- Husmann, G. (2010). *Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V (7. Ausg). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin, Saarbrücken: Robert Koch-Inst; GEKID.
- Kelly, W. K., & Scher, H. I. (1993). Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: The flutamide withdrawal syndrome. *The Journal of Urology*, 149(3), 607–609.

- Kupelian, P. A., Potters, L., Khuntia, D., Ciezki, J. P., Reddy, C. A., Reuther, A. M., . . . Klein, E. A. (2004). Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *58*(1), 25–33.
- Lawton, C. A., Winter, K., Grignon, D., & Pilepich, M. V. (2005). Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: Updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(4), 800–807. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.141>
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostata-karzinom/>(abgerufen am: 26.02.2018)
- Li, Y., Chan, S. C., Brand, L. J., Hwang, T. H., Silverstein, K. A. T., & Dehm, S. M. (2013). Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines. *Cancer Research*, *73*(2), 483–489. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3630>
- Lin, Y., Fukuchi, J., Hiipakka, R. A., Kokontis, J. M., & Xiang, J. (2007). Up-regulation of Bcl-2 is required for the progression of prostate cancer cells from an androgen-dependent to an androgen-independent growth stage. *Cell Research*, *17*(6), 531–536. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.12>
- Loriot, Y. [Y.], Bianchini, D., Ileana, E., Sandhu, S., Patrikidou, A., Pezaro, C., . . . Massard, C. (2013). Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *24*(7), 1807–1812. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt136>
- Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R., Hess, D. L., Kalthorn, T. F., Higano, C. S., . . . Nelson, P. S. (2008). Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: A mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Research*, *68*(11), 4447–4454. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0249>

- Mostaghel, E. A., Marck, B. T., Plymate, S. R., Vessella, R. L., Balk, S., Matsumoto, A. M., . . . Montgomery, R. B. (2011). Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration-resistant prostate cancer: Induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 17(18), 5913–5925. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0728>
- Mostaghel, E. A., & Nelson, P. S. (2008). Intracrine androgen metabolism in prostate cancer progression: Mechanisms of castration resistance and therapeutic implications. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(2), 243–258. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.01.003>
- Noonan, K. L., North, S., Bitting, R. L., Armstrong, A. J., Ellard, S. L., & Chi, K. N. (2013). Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(7), 1802–1807. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt138>
- Robert-Koch-Institut (2010). *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 ; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI*. Berlin: Robert-Koch-Inst.
- Ryan, C. J., Smith, M. R., Bono, J. S. de [Johann S.], Molina, A., Logothetis, C. J., Souza, P. de, . . . Rathkopf, D. E. (2013). Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 368(2), 138–148. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>
- Scher, H. I., Beer, T. M., Higano, C. S., Anand, A., Taplin, M.-E., Efstathiou, E., . . . Sawyers, C. L. (2010). Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: A phase 1-2 study. *Lancet (London, England)*, 375(9724), 1437–1446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60172-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60172-9)
- Scher, H. I., Fizazi, K. [Karim], Saad, F., Taplin, M.-E., Sternberg, C. N., Miller, K., . . . Bono, J. S. de [Johann S.] (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 367(13), 1187–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
- Schmid, S. C., Geith, A., Boker, A., Tauber, R., Seitz, A. K., Kuczyk, M., . . . Retz, M. (2014). Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Advances in Therapy*, 31(2), 234–241. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0092-1>

Schrader, A. J., Boegemann, M., Ohlmann, C.-H., Schnoeller, T. J., Krabbe, L.-M., Hajili, T., . . . Cronauer, M. V. (2014). Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *European Urology*, 65(1), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.042>

Small, E. J., & Srinivas, S. (1995). The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer*, 76(8), 1428–1434.

Statistisches Bundesamt, DRG-Statistik 2011 Operationen und Prozeduren auf Basis des 4-stelligen OPS der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Wiesbaden, 2012. Erschienen am 25. Oktober 2012. Artikelnummer: 5231401117014

*Statistisches Jahrbuch: Für die Bundesrepublik Deutschland = Statistical yearbook : For the Federal Republic of Germany* (2012). Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.

Tannock, I. F., Wit, R. de, Berry, W. R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K. N., . . . Eisenberger, M. A. (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 351(15), 1502–1512. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>

Yin, M., Bastacky, S., Chandran, U., Becich, M. J., & Dhir, R. (2008). Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: A study of healthy organ donors. *The Journal of Urology*, 179(3), 892-5; discussion 895. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.057>

## 7. Grafische Darstellungen

---

### 7.1. Tabellen

1. Kriterien für die Progression des hormonrefraktären Prostatakarzinoms zur Anwendung in klinischen Studien gemäß „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group“ (PCWG2)
2. Kriterien Tumorantwort gemäß „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST 1.1)
3. Patientencharakteristika Härtefallprogramm
4. Nebenwirkungsprofil in der untersuchten Population
5. Vergleich AFFIRM-Studie und Härtefallprogramm

### 7.2. Abbildungen

1. Strukturformel Bicalutamid
2. Strukturformel Enzalutamid
3. zellulärer Wirkmechanismus von Enzalutamid
4. Wasserfalldiagramm mit maximaler PSA-Reduktion unter Enzalutamid im Vergleich zur Baseline
5. Gesamtüberleben (Kaplan-Meier)
6. radiologisch progressionsfreies Überleben (Kaplan-Meier)

## 8. Danksagung

---

Ein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Sebastian Schmid für seine Betreuung und Begleitung. Ich danke Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend, Prof. Dr. med. Margitta Retz sowie der gesamten Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Ich bedanke mich bei Dr. med. Anna Katharina Seitz und Manel Stiasny für ihre Unterstützung.

Frau Brigitta Grau danke ich für die aufmerksame Zusammenarbeit und Koordination. Zuletzt möchte ich mich bei den Patienten und ihren Familien für das entgegengebrachte Vertrauen in schwerer Krankheit bedanken.