



Neues onkologisches Arzneimittel: Enzalutamid bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom [CME]

Seit 2011 sind mit Abirateron (Zytiga®) und Cabazitaxel (Jevtana®) zwei Wirkstoffe für die Zweitlinientherapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) verfügbar, die in den Zulassungsstudien im Vergleich mit Placebo bzw. Mitoxantron ein um wenige Monate verlängertes Gesamtüberleben gezeigt haben (vgl. 1). Abirateron ist inzwischen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon auch zur Erstlinientherapie zugelassen. In verschiedenen Leitlinien zum Prostatakarzinom wird empfohlen, Patienten auf die Möglichkeit einer Therapie mit diesen Wirkstoffen hinzuweisen (2-4).

Im Juni 2013 wurde mit Enzalutamid (Xtandi®) ein weiterer Wirkstoff zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet (5, 6).

Das Prostatakarzinom ist ein androgensensitiver Tumor, der auf eine Hemmung des Androgenrezeptors anspricht (vgl. 7). Trotz niedriger bzw. nicht mehr nachweisbarer Konzentrationen der Androgene im Serum schreitet die Krankheit über den Androgenrezeptor-Signalweg fort. Enzalutamid ist ein Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, wobei mehrere Schritte blockiert werden: Es hemmt kompetitiv die Bindung der Androgene an den Androgenrezeptor, unterbindet die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus und hemmt die Bindung an die DNA (5, 8).

Für die Zulassung von Enzalutamid legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie vor (AFFIRM; 9). Eingeschlossen wurden 1199 Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die vorher mit Docetaxel behandelt worden waren und ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analogon erhielten oder sich bereits einer Orchiektomie unterzogen hatten. Die Patienten wurden nach Allgemeinzustand und Schmerzintensität stratifiziert im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Enzalutamid 160 mg oral einmal täglich (n = 800) oder einmal täglich Placebo (n = 399). Die Einnahme von Prednison war erlaubt, aber nicht vorgeschrieben (Tageshöchst-dosis: 10 mg Prednison oder Äquivalent). Ausschlusskriterien waren unter anderem ZNS-Metastasen, Krampfanfälle in der Anamnese und klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankungen. In beiden Gruppen wurde die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (definiert als szintigraphisch oder radiologisch bestätigter Progress oder als Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses) und Einleitung einer neuen systemischen antineoplastischen Therapie bzw. bis zu inakzeptabler Toxizität oder bis zum Studienabbruch

Inhalt

Neues onkologisches Arzneimittel: Enzalutamid bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom	73
Dabigatran zur Antikoagulation bei mechanischen Herzklappen ungeeignet	74
Perioperative Betablockade bei erhöhtem kardialen Risiko ist möglicherweise gefährlich	75
Perkutane koronare Intervention bei akutem Koronarsyndrom (NSTEMI): Vorbehandlung mit Prasugrel ja oder nein?	76
Sanofi-Aventis/Genzyme – Profitstreben der Pharmaindustrie zu Lasten der Kranken und des Gesundheitssystems	77
Diagnostik und Arzneimitteltherapie unter dem „Gender“-Aspekt	78
Wie warnt man Ärzte erfolgreich vor Arzneimittelrisiken?	79
Metoclopramid – nur kurzzeitig und in kleiner Dosis	80

Dosisangaben ohne Gewähr.

durchgeführt. Die Behandlungsdauer mit Enzalutamid bzw. Placebo betrug im Median 8,3 bzw. 3,0 Monate (5, 6, 9).

Das mediane Alter der Patienten betrug 69 Jahre (41-92 Jahre), die Zeit seit der Erstdiagnose im Median 70,9 Monate (5,3-284,6 Monate). 91,5% der Patienten waren in sehr gutem bzw. gutem Allgemeinzustand (ECOG-Leistungsstatus 0-1). Die meisten Patienten (91,2%) hatten Knochenmetastasen und 23,2% Lungen- und/oder Lebermetastasen. Bei Studieneintritt war bei 41% der randomisierten Patienten nur ein PSA-Progress und bei 59% der Patienten ein radiologisch bzw. szintigraphisch bestätigter Progress beobachtet worden (5).

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben festgelegt (Overall survival). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Zeit bis zum PSA-Progress, das radiologisch/szintigraphisch progressfreie Überleben, die Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis und die Lebensqualität (5, 6, 9).

Die erst nach Studienbeginn geplante Zwischenauswertung nach 520 Todesfällen zeigte bei den Patienten unter Enzalutamid im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (Hazard ratio = HR: 0,63; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,53-0,75; p < 0,0001). Das mediane Gesamtüberleben betrug 18,4 Monate bei den Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden und 13,6 Monate bei den Patienten unter Placebo. Die Studie wurde daraufhin abgebrochen und den Patienten im Placebo-Arm wurde Enzalutamid angeboten (5, 6, 9).

Auch die Zeit bis zum PSA-Progress, das radiologisch/szintigraphisch progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zum