

Studie zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms



Randomisierte Phase-II-Studie von Abirateronacetat plus LHRH-Therapie versus Abirateronacetat ohne LHRH-Therapie bei Patienten mit progressivem chemotherapienaivem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (SPARE) – AP 67/11 der AUO

Für die Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) steht mit dem Präparat Abirateron eine wirkungsvolle zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Gemäß der bislang durchgeführten Studien zu dieser Therapie ist das Präparat in Kombination mit der Fortführung der jeweiligen Hormontherapie zugelassen und in breiter Anwendung. Die Wirkungsweise von Abirateron ohne Fortführung der Hormontherapie ist hingegen noch nicht erforscht. Da Abirateron ebenfalls die Testosteronproduktion im Hoden hemmt, erscheint ein Verzicht auf die Fortführung der LHRH-Therapie denkbar. Die hier vorgestellte Studie soll diesen Therapieansatz prüfen.

Es handelt sich um eine multizentrische offene, 2-armige, randomisierte Studie, die derzeit an 20 deutschen Zentren durchgeführt wird. Verglichen werden die Kombinationen aus Abirateron, Prednison und LHRH-Therapie (Arm A) und Abirateron und Prednison (Arm B). Hierbei wird die LHRH-Therapie nicht explizit vorgegeben, sondern kann wie zuvor verabreicht fortgeführt werden. Nicht zulässig sind allerdings Depot-Präparate über 6 oder 12 Monate Dauer.

Primäres Studienziel ist der klinische Nutzen der Therapieansätze bezogen auf das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) nach 12 Monaten. Nebenziele sind PSA-Ansprechen unter Studientherapie und dessen Korrelation mit dem rPFS, Ermittlung der Sicherheitsprofile von Abirateron-Therapie ohne LHRH-Therapie im Vergleich zur Fortführung sowie die Überprüfung der Effekte beider Behandlungsarme auf die Hormone der Hypophysen-Gonaden-Achse. Außerdem wird ein

translationales Begleitprojekt durchgeführt, dem die Patienten gesondert zustimmen können.

Für diese Phase-II-Studie werden 70 Patienten benötigt, es wurde bei 15 Zentren von einer Rekrutierungszeit von einem Jahr ausgegangen. Wie der Verlaufsgrafik zur Rekrutierung zu entnehmen ist, konnte dieses Ziel leider nicht erreicht werden (**q Abb. 1**). Deshalb wurden inzwischen weitere Studienzentren initiiert, um die Rekrutierung schnellstmöglich abschließen zu können. Die beteiligten Zentren (**q Tab. 1**) nehmen gerne Patientenzuweisungen für die Studie entgegen.

Einschlusskriterien

1. Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
2. Einverständniserklärung zum Datenschutz
3. Alter ≥ 18 Jahre
4. Histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata
5. Nachweis von Metastasen im CT / MRT oder Knochen-Scans (beide Untersuchungen müssen durchgeführt werden) Lymphknotenmetastasen als einziger Nachweis von Metastasen müssen ≥ 2 cm im Durchmesser sein
6. Nachgewiesene Progression des Prostatakarzinoms als PSA-Progress gemäß PCWG2 oder radiografische Progression gemäß modifizierter RECIST-Kriterien
7. Keine oder milde Symptome des Prostatakarzinoms. Ein Score von 0–1 bei der Beantwortung der Frage nach dem größten Schmerz innerhalb der letzten 23 Std. wird als asymptomatisch, ein Score von 2–3 als mild symptomatisch gewertet.

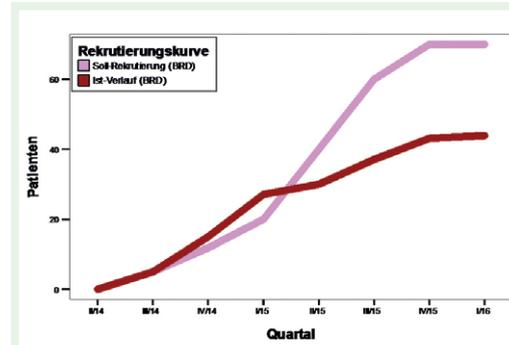


Abb. 1 Bisheriger Rekrutierungsverlauf der SPARE-Studie

8. Medikamentöse Kastration mit einem Testosteronlevel von < 50 ng/dl ($< 2,0$ nM)
9. Eine kombinierte Androgenblockade ist zulässig, jedoch nicht Voraussetzung. Wenn Patienten eine kombinierte Androgenblockade mit einem Anti-Androgen erhalten haben, müssen diese vor Einschluss eine PSA-Progression nach Absetzen des Anti-Androgens aufweisen (≥ 4 Wochen bei Flutamid, ≥ 6 Wochen bei Bicalutamid und Nilutamid)
10. ECOG-Performance-Status < 2
11. Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL unabhängig von Transfusionen
12. Thrombozyten $\geq 100\,000/\mu\text{l}$
13. Serum-Albumin $\geq 3,0$ g/dl
14. Serum-Kreatinin $< 1,5 \times$ ULN oder eine kalkulierte Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min
15. Serum-Kalium $\geq 3,5$ mmol/l
16. Leberfunktion:
 - a. Serum Bilirubin $< 1,5 \times$ ULN (ausgenommen für Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom)
 - b. AST oder ALT $< 2,5 \times$ ULN
17. Fähigkeit, die Studienmedikation als ganze Tablette zu schlucken
18. Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten
19. Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Studie und für 1 Woche nach der letzten Verabreichung der Studienmedikamente in eine Methode zur Geburtenkontrolle mit adäquatem Barrierschutz einwilligen, welche vom Hauptprüfer und Sponsor anerkannt wurde

Ausschlusskriterien

1. Chirurgische Kastration (Orchiektomie)

Tab. 1 Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten	Tel.:	E-Mail:
Augsburg	Dr. Bernhard Heinrich	08 21/3 44 65-0	bernhard.heinrich@hop-augsburg.de
Berlin	Dipl.-Med. Roger Zillmann	0 30/4 85 38 68	uropraxispankow@t-online.de
Bonn	Dr. Reinhold Schaefer	02 28/95 73 70	schaefer@urologie-bonn.de
Borken	Dr. Christoph Rüssel	02 861/58 62	c.ruessel@t-online.de
Duisburg	Dr. Eva Hellmis	02 03/50 03 04-0	hellmis@urologicum-duisburg.de
Hamburg	PD Dr. Henrik Suttman	0 40/69 21 44 17	suttman@me.com
Homburg	PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann	0 68 41/16–24 700	carsten.ohlmann@uniklinikum-saarland.de
Kempfen	Dr. Jan Marin	0 21 52/8 99 29-0	jan.marin@urologie-kempfen.de
Köln	Dr. Jörg Klier	02 21/36 20 25	info@drklier.de
Lübeck	Dr. Peter Renner	0451/31 70 435-0	enner@uz-luebeck.de
Mühlheim a.d.R.	Elke Stagge	0208/94 06 79 00	e.stagge@pur-r.de
Pasing	Prof. Dr. Michael Siebels	0 89/82 02 05 70	michael.siebels@urologiepasing.de
Nürtingen	Dr. Susan Feyerabend	0170/38 09 223	praxis@studienurologie.de
Remscheid	PD Dr. Michael Mathers	0 21 91/29 19 09	irtima@t-online.de
Rostock	Dr. Andreas Hübner	03 81/1 20 39 63	wk-nord@hotmail.de
Wilhelmshaven	Dr. Gerald Rodemer	04421/95 600-0	rodemer@onko-uro.de
Würselen	Dr. Thomas Pulte	02 405/45 26 80	T.Pulte@uro-euregio.de
Wuppertal	Dr. Jochen Gleißner	02 02/24 80 60	jgleissner@dgu-team.de
Wuppertal	Johannes Dahm	02 02/44 81 05	dahm@pandamed.de
Zwickau	Dr. Michael Scheffler	03 75/5 60 94 60	SchefflerPraxis@gmx.de

2. Anwendung einer beliebigen LHRH-Therapie (LHRH-Analoga oder Antagonisten) innerhalb von 3 Monaten (für Patienten, die eine 3-Monats-Rezeptur erhalten) oder einem Monat (für Patienten, die eine 1-Monats-Rezeptur erhalten) bis zum Z1D1
3. Patienten, die ein 6- oder 12-Monats-depot LHRH-Therapie erhalten
4. aktive Infektionen oder andere medizinische Verfassungen, für welche die Gabe von Prednison / Prednisolon (Corticosteroid) kontraindiziert ist
5. Jeder chronische medizinische Zustand, der eine höhere Dosis der Cortikosteroide > 5 mg Prednison / Prednisolon erforderlich macht
6. Vorliegen eines kleinzelligen Prostatakarzinoms
7. Leber- oder Viszeralmetastasen
8. Bekannte Hirnmetastasen
9. Einnahme von opiumhaltigen Analgetika gegen tumorbedingte Schmerzen inkl. Codein, Tramadol, Tilidin und andere, gegenwärtig oder innerhalb von 4 Wochen vor Z1D1
10. Vorausgegangene zytotoxische Chemotherapie oder biologische Therapien zur Behandlung von CRPC
11. Bestrahlungstherapie zur Behandlung des primären Tumors innerhalb 6 Wochen vor Z1D1
12. Bestrahlungs- oder Radionuklid-Therapie für die Behandlung von metastasierendem CRPC
13. Vorausgegangene Behandlung mit Abirateronacetat oder anderen CYP17-Inhibitoren (Ketoconazol, TAK700, TOK001), Enzalutamide (Xtandi) oder einem in der Prüfung befindlichen Androgenrezeptor-Inhibitor über mehr als 7 Tage
14. Vorausgegangene systemische Behandlung mit azolhaltigen Medikamenten (z. B. Fluconazol, Itraconazol) innerhalb 4 Wochen vor Z1D1
15. Vorausgegangene Behandlung mit Flutamid (Eulexin) innerhalb 4 Wochen vor Z1D1 (Bei Patienten, deren PSA nicht für 3 oder mehr Monate unter Flutamid abgesunken ist, ist eine 2-wöchige Therapiepause vor Z1D1 ausreichend)
16. Bicalutamid (Casodex), Nilutamid (Nilandron) innerhalb 6 Wochen vor Z1D1 (Bei Patienten, deren PSA nicht für 3 oder mehr Monate unter Bicalutamid oder Nilutamid abgesunken ist, ist eine 2-wöchige Therapiepause vor Z1D1 ausreichend)
17. Unkontrollierte Hypertonie (systolisch BP \geq 160 mmHg oder diastolisch BP \geq 95 mmHg); Patienten mit Hypertonie als Vorgeschichte sind zugelassen, vorausgesetzt, dass der Blutdruck durch eine blutdrucksenkende Behandlung kontrolliert wird
18. Aktive oder symptomatische Virushepatitis oder chronische Lebererkrankungen
19. Funktionsstörungen der Hypophyse oder der Nebennieren in der Vorgeschiechte
20. Klinisch relevante Herzkrankheiten, erkennbar als Herzinfarkt oder arteriell thrombotische Ereignisse in den vergangenen 6 Monaten, ausgeprägte oder instabile Angina pectoris oder Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation oder Einschränkung der Ejektionsfraktion < 50% vor Therapiebeginn
21. jeder Zustand, der eine Behandlung mit Digoxin, Digitoxin oder anderen Digitalispräparaten erforderlich macht
22. Vorhofflimmern oder andere kardiale Arrhythmien, die eine Therapie erforderlich machen
23. Andere maligne Tumorerkrankungen mit einer \geq 30%igen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder Progress innerhalb von 24 Monaten, ausgenommen Hauttumoren (außer maligne Melanome)
24. Verabreichung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Z1D1
25. jeder Zustand, welcher nach Meinung des Prüfers eine Beteiligung an dieser Studie ausschließen würde

AUO, H. Rexer
 AUO.presse@MeckEvidence.de

Nach einer Pressemitteilung (AUO)