

Docetaxel – Fortschritt beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

Das neue Standardtherapeutikum verlängert die Lebensdauer und erhöht die Lebensqualität

CLAUDIA REINKE

In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedentlich Fortschritte in der Behandlung des Prostatakarzinoms gemacht. Mit der Einführung von Docetaxel (Taxotere®) ist jetzt ein weiterer Schritt gelungen: Erstmals steht ein Chemotherapeutikum zur Verfügung, mit dem sich auch bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine Lebensverlängerung erreichen lässt. Darüber hinaus wird auch die Lebensqualität günstig beeinflusst. Anlässlich eines Satellitensymposiums beim XX. Kongress der European Association of Urology wurden in Istanbul* zwei aktuelle Phase-III-Studien vorgestellt.

Das hormonrefraktäre metastasierende Prostatakarzinom steht in der Regel am Ende einer langen Leidensgeschichte. Bis zu diesem Zeitpunkt haben die Betroffenen eine jahrelange Therapie inklusive Operation, Radiotherapie sowie Hormonbehandlungen hinter sich, die das Fortschreiten der Erkrankung immer wieder für eine gewisse Zeit aufhalten. Kritisch wird es, wenn auch die Hormontherapie nach ein bis zwei Jahren ihre Wirksamkeit verliert, denn bis vor kurzem blieb dann nur der Einsatz von Mitoxantron plus Prednison als rein palliative chemotherapeutische Massnahme. Diese konnte zwar die Lebensqualität der Patienten bessern, war jedoch ohne Einfluss auf die Senkung der PSA-Spiegel oder gar die Verlängerung der Lebenszeit, wie Professor Ronald de Wit von der Erasmus-Universität in Rotterdam betonte. Einen Durchbruch in der Behandlung des hormonrefraktären metastasierenden Prostatakarzinoms bedeute dagegen das erst kürzlich in dieser Indikation zugelassene Chemotherapeutikum Docetaxel, denn hiermit sei in anerkannten klinischen Studien erstmals eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen worden.

TAX 327 belegt längere Lebensdauer unter Docetaxel

In der randomisierten und doppelblind geführten TAX-327-Studie wurde Docetaxel entweder als dreiwöchentlicher Therapiezyklus (75 mg/m² plus Prednison) oder als wöchentliche Gabe (30 mg/m² plus Prednison) mit der bisher üblichen Standardtherapie (Mitoxantron/Prednison in dreiwöchentlichem Zyklus) verglichen. In die Studienpopulation wurden 1006 Männer mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom aufgenommen; als primärer Endpunkt

***«The changing face of systemic therapy for prostate cancer»**
Satellitensymposium (Sanofi-Aventis) anlässlich des XXth Congress of the European Association of Urology, 16.–19. März 2005, Istanbul

wurde das Gesamtüberleben definiert. Nach Auswertung der Studie zeigte sich, dass Patienten unter Mitoxantron im Schnitt noch etwa 16,5 Monate lebten, während die wöchentliche Docetaxel-Behandlung bereits eine mittlere Lebensdauer von 17,4 Monaten erlaubte. Als signifikant überlegen erwies sich indessen das dreiwöchentliche Docetaxel-Schema, unter dem sich die mediane Überlebenszeit auf 18,9 Monate verlängerte. Darüber hinaus zeigten signifikant mehr Patienten beider Docetaxel-Regime (45 und 48 vs. 32%) einen um mindestens 50 Prozent reduzierten PSA-Spiegel ($p < 0,001$). Signifikant mehr Docetaxel-Patienten konnten ausserdem von einer Schmerzlinde- rung profitieren (35 und 31 vs. 22%), was wohl mit dazu beitrug, dass unter Docetaxel auch eine deutlichere Zunahme der Lebensqualität beobachtet wurde, obwohl diese Therapie mit mehr Nebenwirkungen (v.a. Neutropenie und Sensibilitätsstörungen) verbunden war.

SWOG 9916 bestätigt die Vorteile des Docetaxel-Regimes bei hormonrefraktären Tumoren

Für die ähnlich konzipierte SWOG-9916-Studie wurden 770 Männer mit progressivem Prostatakarzinom randomisiert einem der folgenden dreiwöchentlichen Therapiezyklen zugeführt: Entweder erhielten sie Estramustin (Tag 1–5, dreimal 280 mg/

Nachgefragt

«Wenn Chemotherapie, dann Docetaxel»

Welche Bedeutung hat die Zulassung von Taxotere® (Docetaxel) für die Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms und für welche Patienten ist die neue Standardtherapie geeignet? Wir befragten Professor Dr. med. Hans-Peter Schmid, Chefarzt der Klinik für Urologie, Kantonsspital St. Gallen, zu seinen Erfahrungen in der täglichen Praxis.



Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

ARS MEDICI: Herr Professor Schmid, worin besteht aus Ihrer Sicht der Benefit einer Docetaxel-Therapie für Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom?

Hans-Peter Schmid: Mit der Einführung von Docetaxel ist in der Tat ein wichtiger therapeutischer Fortschritt gelungen – zum allerersten Mal konnte gezeigt werden, dass eine Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom in der Lage ist, das Überleben der Patienten zu verlängern. Das war bis anhin nicht der Fall – alle bisher eingesetzten Chemotherapie-Regime hatten nur palliative Effekte. Aus diesem Grund ist die Verfügbarkeit des Medikaments für diese Indikation so wichtig. Nach den beiden vorliegenden Studien scheint der Überlebensvorteil zunächst nicht überragend – es sind nur zweieinhalb Monate Differenz zwischen den Medianwerten. Aber: Wenn der Patient gut auf die Therapie anspricht, kann die gewonnene Lebenszeit des Einzelnen weit grösser sein als die angegebenen zwei bis drei Monate, denn in den Medianwerten sind auch Daten solcher Patienten enthalten, die nicht auf die Behandlung ansprachen.

Neben dem reinen Überlebensvorteil hat Docetaxel auch einen palliativen Effekt mit schmerz- und symptomlindernder Wirkung. Allerdings darf man das Ganze auch nicht zu euphorisch sehen, denn wie bei jeder Chemotherapie sind auch hier die

Nebenwirkungen beträchtlich und können nicht jedem Patienten zugemutet werden. Man muss also abwägen, wer für eine solche Therapie in Frage kommt.

AM: Welche Patienten profitieren von einer Docetaxel-Behandlung? Gibt es objektive Kriterien, die eine individuelle Voraussage über den Nutzen einer solchen Behandlung für den einzelnen Patienten erlauben?

Schmid: Leider gibt es bisher keine verfügbaren Daten, die eine individuelle Voraussage erlauben, welche Subgruppe vom Einsatz einer Chemotherapie profitieren würde. Grundsätzlich gilt, dass eine Chemotherapie immer die Ultima Ratio ist: Erst sollten die hormonellen Therapiemöglich-

«*Wie bei jeder Chemotherapie sind die Nebenwirkungen beträchtlich.*»

keiten vollständig ausgeschöpft sein, bevor eine solche Behandlung in Betracht gezogen wird. Steigt das PSA dann trotz aller Bemühungen wieder an, kann davon ausgegangen werden, dass der Tumor hormonrefraktär geworden ist. Dann sollte die Meinung des Onkologen eingeholt werden. Er wird dem Patienten sehr kompe-

tent Auskunft geben, was die Docetaxel-Behandlung im positiven Fall – also bei gutem Ansprechen – bewirken kann, aber auch, mit welchen Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Verglichen mit den bisher üblichen Chemotherapeutika wie Mitoxantron ist Docetaxel für die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sicher besonders geeignet. Mit dieser Therapie kann tatsächlich Lebenszeit gewonnen werden, ausserdem bessert sich die Schmerzsymptomatik. Dennoch müssen Benefit und Nebenwirkungen für jeden Patienten individuell gegeneinander abgewogen werden.

AM: Gilt also Docetaxel inzwischen als Standardtherapeutikum bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom?

Schmid: Ja, wir haben die Chemotherapie mit Docetaxel aufgrund der qualitativ hoch stehenden Studien bereits als therapeutischen Standard definiert und als «Grad A»-Empfehlung in die neuen «Guidelines on Prostate Cancer» der European Association of Urology aufgenommen. Wenn ein Patient mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom eine Chemotherapie braucht, dann kommt man an Docetaxel nicht vorbei. ●

Interessenlage: Professor Schmid gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Docetaxel – Fortschritt beim hormonrefraktären Prostatakarzinom

Tag) plus Dexamethason (60 mg auf drei Dosen verteilt) und Docetaxel (60 mg/m²) oder Mitoxantron (12 mg/m²) plus Prednison. Mit Estramustin liessen sich in vitro bei humanen Prostatakarzinomzellen synergistische Wirkungen zu Docetaxel nachweisen. Die Studienresultate zeigten auch hier unter Docetaxel/Estramustin eine signifikant längere mediane Überlebenszeit von 17,5 Monaten gegenüber 15,6 Monaten unter Mitoxantron. Überlegen erwies sich auch der Einfluss des Docetaxel-Regimes auf den Krankheitsverlauf: Die Progression verzögerte sich im Vergleich zu Mitoxantron (3,2 Monate) um 6,3 Monate ($p < 0,001$). Darüber hinaus reagierten die Hälfte der Docetaxel-Patienten mit einem über 50-prozentigen PSA-Abfall, versus 27 Prozent in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$). Gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen sowie Neutropenie traten unter der Docetaxel/Estramustin-Behandlung allerdings deutlich

häufiger auf; die Schmerzreduktion war dagegen in beiden Gruppen vergleichbar. Nachdem sich in beiden Studien eindeutig bestätigt hat, dass die Lebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom durch eine Chemotherapie mit Docetaxel signifikant verlängert werden kann, sei die Substanz jetzt als neues Standardtherapeutikum zur Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms anzusehen, betonte de Wit in seiner Zusammenfassung (siehe dazu auch Interview mit Prof. H.-P. Schmid).

Zusammenarbeit von Urologen und Onkologen wichtig

Neue Erkenntnisse werden die Entwicklung hocheffizienter systemischer Krebsmedikamente weiter beschleunigen und mit dazu beitragen, dass sich die Zusammenarbeit zwischen Urologen und Onkologen in Zukunft noch weiter vertiefen

wird, prophezeite Professor Chris H. Bangma, Urologe an der Erasmus-Universität, Rotterdam. Denn vor jedem Einsatz einer systemischen Chemo- oder Immuntherapie sei ein intensiver uro-onkologischer Dialog erforderlich: Zum einen, um die Wahl der richtigen Behandlungsstrategie – auch unter Einbezug des Patienten – festzulegen, zum Zweiten, weil der Onkologe die nötige Erfahrung im Umgang mit den für die Patienten so belastenden, nicht urologischen Nebenwirkungen mitbringe, betonte Bangma in seinen Ausführungen. Und dies sei für den Behandlungserfolg mit entscheidend. ●

*Dr. Claudia Reinke
MedSciences
Schützenmattstrasse 1
4051 Basel*

Interessenlage: Die Berichterstattung wurde von Sanofi-Aventis unterstützt.