



© Elisabeth Berger

Nuklearmedizin in der Urologie

Radium-223 als Therapieoption bei Prostatakarzinom

Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bilden sehr oft Knochenmetastasen aus. Diese gehen mit starken Schmerzen einher, beeinträchtigen daher die Lebensqualität der Männer erheblich und sind zudem mit einer schlechten Prognose verbunden. Aufgrund seiner Eigenschaften kann Radium-223-dichlorid (Ra-223) gezielt gegen Knochenmetastasen eingesetzt werden.

Die Grundlage dieser nuklearmedizinischen Therapie besteht darin, dass Ra-223 ähnliche chemische Eigenschaften wie Kalzium aufweist und infolgedessen eine hohe Affinität zum Knochengewebe gegeben ist. Ra-223 lagert sich in die Knochenmatrix (Hydroxylapatit) ein und weist insbesondere an Stellen mit erhöhtem Knochenumsatz, wie es bei osteoplastischen Knochenmetastasen der Fall ist, einen erhöhten Uptake auf. Folglich kommt es zu einer vermehrten Akkumulation des Radiopharmakons in diesen Knochenmetastasen. Die Reichweite von Alphapartikeln im biologischen Gewebe beträgt ca. 2–10 Zelldurchmesser (maximal 100 µm), folglich ist der sogenannte lineare Energietransfer einerseits lokal beschränkt, weist jedoch andererseits eine sehr hohe Energiedichte auf. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu der nuklearmedizinischen Methode unter Verwendung von Betapartikeln wie Samarium-153-EDTMP oder Strontium-89-Chlorid. Aus diesem Umstand heraus ergibt sich durch die Alphastrahlung ein sehr lokalisierter Therapieeffekt im Metastasengewebe.

Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit

Die zugelassene Indikation der Ra-223-Therapie (Xofigo®) ist die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, symptomatischen Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie in der vorliegenden Indikation ist bereits in mehreren Phase-I- und Phase-II-Studien gezeigt worden. Basierend auf diesen Studienergeb-

nissen wurde auch bereits eine entsprechende Verfahrensweisung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) verfasst. In Anlehnung an diese Handlungsempfehlung wurde von der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) eine evidenzbasierte Guideline verfasst. Die Auswertung von Evidenztabellen zeigte anhand von mehreren prospektiven Studien, dass ein hohes Evidenzniveau in der vorliegenden Indikation besteht. Besonders hervorzuheben ist die Studie von Parker C. et al., publiziert im „New England Journal of Medicine“ 2013. Diese sogenannte ALSYMPCA-Studie bildet auch die wichtigste Grundlage der entsprechenden Leitlinien. Die Patienten (N=921) wurden mit einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und in ein prospektives Setting eingeschlossen. Es erfolgten sechs Einzelgaben in vierwöchentlichem Intervall. Als Einschlusskriterien galten ein gesichertes symptomatisches CRPC, zwei oder mehr Knochenmetastasen, keine bekannte viszerale Metastasierung und eine vorangegangene Docetaxel-Therapie bzw. wurden auch Patienten eingeschlossen, die ungeeignet für Docetaxel waren. Nach Beendigung der Studie wurden die Patienten noch drei Jahre nachbeobachtet.

Die initiale Auswertung zeigte ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (median 14,9 gegenüber 11,3 Monaten in der Placebogruppe), weshalb auch die Randomisierung in weiterer Folge aufgehoben wurde. Es kam zu einer Verbesserung der körperlichen Allgemeinsituation sowie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Laborparameter (alkalische Phosphatase, PSA). Symptomatische Ereignisse in Bezug auf pathologische Knochenfrakturen (SSE) konnten eben-

falls vermieden werden. Darüber hinaus zeigte die Auswertung der Lebensqualität eine deutliche Verbesserung der QoL in der Verumgruppe. Anhand der Kaplan-Meier-Analyse kann festgehalten werden, dass das mediane Gesamtüberleben ein Delta von 3,6 Monaten aufweist, mit entsprechend hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,001$). Hinsichtlich SSE konnte ein Unterschied von 5,8 Monaten zwischen Ra-223 und Placebogruppe beobachtet werden ($p < 0,001$).

Die Analyse der Daten ergab außerdem, dass unerwünschte Ereignisse nach der Therapie relativ selten eingetreten und in den allermeisten Fällen nicht schwerwiegend waren. Eine Thrombozytopenie trat folglich in der Ra-223-Gruppe bei 12% der Patienten auf, während dies in der Placebogruppe bei 6% der Fall war. Eine Grad -3- oder -4-Toxizität zeigte sich in der Ra-223-Gruppe in 6% der Fälle, während in der Placebogruppe lediglich 2% eine solch schwerwiegende Nebenwirkung aufwiesen. Bei nicht hämatologischen Nebenwirkungen war ein höherer Prozentsatz der Patienten von Diarrhö (25% gegenüber 15% in der Placebogruppe) betroffen und ein gering erhöhter Anteil der Patienten hat nach der Therapie erbrochen (18% vs. 14%). Sonst waren keine wesentlichen Unterschiede feststellbar. In der Verumgruppe waren Knochenschmerzen weniger häufig als in der Placebogruppe, was gut mit dem Wirkmechanismus der Therapie-substanz erklärbar ist.

Langzeitdaten

Ganz wesentlich ist, dass sich im Langzeit-Follow-up über drei Jahre keine neuen Sicherheitsbedenken ergeben haben.

Die Inzidenz von nicht hämatologischen Nebenwirkungen liegt folglich bei $\leq 1\%$. Zudem blieb die Inzidenz einer Myelosuppression bei Ra-223-Patienten während der Follow-up-Periode mit unter 3% sehr niedrig. Es wurden auch keine Fälle von AML, MDS oder primärem Knochenkrebs berichtet. Sekundär malignome traten in vier Fällen im Ra-223-Arm und in drei Fällen im Placeboarm auf. Diese wurden von Prüfern als nicht „drug-related“ eingestuft.

Hinsichtlich der Ansprechrate nach der Therapie hat sich gezeigt, dass im Speziellen jene Patienten profitierten, welche die volle Anzahl an Therapiezyklen erhalten hatten. Die Auswertungen der ALSYMPCA-Studie und des International Expanded Access Program (IEAP) zeigen demnach einen eindeutigen Benefit dieser Patienten. Daraus resultierend ist ableitbar, dass diese nuklearmedizinische Therapie in früheren Krankheitsstadien eines ossär metastasierenden Prostatakarzinoms eine höhere Effizienz aufweist.

Auswirkungen auf die Lebensqualität

In der Auswertung der schmerzbezogenen Lebensqualität konnte eine deutliche Verringerung der Schmerzsymptomatik in Woche 16 bzw. 24 im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Generell ist

in Bezug auf die Schmerzlinderung zu sagen, dass in vielen Fällen eine Besserung feststellbar ist, diese jedoch nicht bei jedem Patienten zu erwarten ist. Ein Ausbleiben der Schmerzlinderung oder gar eine Schmerzzunahme bedeutet nicht zwangsläufig, dass die Ra-223-Therapie in Bezug auf das eigentliche Therapieziel nicht wirksam ist. Die Schmerzlinderung per se ist im Gegensatz zur Therapie mit Betastrahlern wie Samarium oder Strontium kein erklärtes Ziel bei der Behandlung mit Ra-223. Das Ziel der Behandlung mit Ra-223 ist primär die Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität!

In Bezug auf die Hospitalisierung bzw. die Anzahl der Krankenhausaufenthalte konnte ebenfalls ein positiver Effekt in der Ra-223-Gruppe gesehen werden. Interessanterweise war eine Reduktion der Krankenhaustage der mit Ra-223 behandelten Patienten sowohl vor als auch nach Auftreten des ersten SSE zu beobachten. Insgesamt waren bei Ra-223-Patienten signifikant weniger Tage Krankenhausaufenthalt (4,44 vs. 6,68; $p = 0,004$) verzeichnet worden.

Kosten und Nutzen

Hier ist anzumerken, dass die Kosten für Radiopharmaka pro Patient unter Annahme der vollen Gabe von sechs Einzel-

dosen die beträchtliche Summe von über 26 000 Euro ausmachen. Obgleich diese Therapie im Falle einer stationären Aufnahme durch eine MEL-Leistung vergütet ist, ergeben sich für Spitalsträger dennoch erhebliche Kosten.

Umso wichtiger ist es, eine sehr gute Patientenauswahl vorzunehmen, einerseits um Kosten zu sparen und andererseits um den bestmöglichen Nutzen dieser Therapie zu generieren. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig Patienten diese Therapie früher im Krankheitsverlauf erhalten werden, weil dann auch die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass sie die volle Zyklusanzahl bekommen und im Hinblick auf das Gesamtüberleben eher profitieren werden.

Autor:

Prim. Prof. Mag. Dr. Michael Gabriel
Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH Linz
E-Mail: michael.gabriel@kepleruniklinikum.at

■1506◆

Literatur:

beim Verfasser

Fachkurzinformation zum Artikel auf Seite 66

Inlyta 1 mg/3 mg/5 mg/7 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 1 mg/3 mg/5 mg/7 mg Axitinib. Liste der sonstigen Bestandteile: Kern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172). Anwendungsgebiete: Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren. ATC-Code: L01XE17. Inhaber der Zulassung: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. Stand der Information: Mai 2017. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.