



Prof. em. Dr. med. Martin Fey  
Bern

# Literaturbesprechung solide Tumoren

Der besondere Kommentar  
von Prof. Martin Fey

[martin.fey@insel.ch](mailto:martin.fey@insel.ch)



## Perorale Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

**Abiraterone (Zytiga®) ist eine perorale Therapie für Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die initial registrierte Indikation beschränkte sich auf Patienten mit kastrationsrefraktärem Karzinom. Neuere Daten zeigen, dass auch die hormonsensitive Krankheit vom Einsatz dieses Medikamentes profitiert. Die Standard-Dosis ist 1 000 mg täglich kontinuierlich per os.**

Szmulewicz RZ et al. J Clin Oncol 2018; 36:1389-95

Kolesar JM, Liu GX. J Clin Oncol 2018;36:1385-6

Tannock I. J Clin Oncol 2018 Sep 6: JCO2018792358 . [Epub ahead of print]

Die Studie von Szmulewicz RZ et al. stellte die simple Frage, ob es dosis-mässig «nid es bitzeli weniger sein dürfte»; angesichts des hohen Preises einer typischen Monatsdosis von Zytiga® (Publikumspreis rund CHF 4000.-) ist diese Frage ökonomisch interessant.

Aktuell wird den Patienten empfohlen, ihre Tagesdosis von Abiraterone mit einem Sicherheitsabstand zur vorigen und zur nächsten Mahlzeit einzunehmen, was logistisch nicht immer ganz einfach zu bewerkstelligen ist.

Die Studie geht der interessanten Beobachtung aus der Zeit der frühen klinischen Studien dieses Medikaments nach, wonach die Einnahme von Abiraterone zusammen mit einer Mahlzeit höhere Medikamentenspiegel ergibt als die Einnahme auf nüchternen Magen. Da Mahlzeiten nicht kassenpflichtig sind, ergäbe beispielsweise die Kombinationstherapie Abiraterone-Birchermüesli eine nennenswerte Einsparung an Kosten.

Die Studie verglich bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom Abiraterone à 1000 mg täglich nüchtern (= Standard-

Arm) mit der Kombination Abiraterone à 250 mg täglich zuzüglich ein «low fat meal». Der primäre Endpunkt war PSA-Ansprechen innert 12 Wochen nach Therapiestart. Die kostengünstige Niedrigdosis-Kombination war der klassischen Verabreichung nicht unterlegen.

Somit weist diese Studie darauf hin, dass weniger Abiraterone möglicherweise gleich viel oder sogar mehr wert wäre (letzteres, falls die Ersparnis an Medikamentenkosten berücksichtigt wird). Dies hiesse, dass die Patienten mit weniger Dosis und logistisch einfacher, also mit besserer Compliance bei der Tabletteneinnahme (einfach 1 Tabl. zum Zmorge) zu behandeln wären, ohne nennenswerte Bedenken wegen einer möglichen Wirkungseinbusse. Dem halten Kritiker, z.B. die Autoren des begleitenden Editorials, entgegen, die Studie hätte nicht die Bedeutung einer gross angelegten Phase-III-Studie mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt – die Daten seien deshalb ohne wirkliche Konsequenz für unseren klinischen Alltag. Ian Tannock, dessen Artikel grundsätzlich immer lesenswert sind, widerspricht in seinem Leserbrief: eine Behandlung, die die Krankenversicherung nur mit einem Viertel an Medikamentenkosten belastet, sei im Lichte der Daten grundsätzlich zu befürworten. Ein sinkendes PSA sei zugegeben nicht «the full clinical monty» zur Beurteilung der klinischen Wirkung von medikamentösen Therapien beim Prostatakarzinom; ein validierter Surrogat-Erfolgs-Marker ist es allemal.

### Kommentar

So sehe ich mich denn zu einer pragmatischen Schlussfolgerung angestiftet – durchaus durch die Sorge um den überrissenen Preis für Zytiga® motiviert. Warum nicht mit der tiefen Dosis (250 mg täglich zum Zmorge oder Zmittag) beginnen, dann klinisch und mit dem PSA den Verlauf dokumentieren. Wenn symptomatische Patienten ansprechen und ihr PSA sinkt ... weiter im Text. Wenn nicht, die klassische Nüchterndosis von 1000 mg verschreiben, bevor die Therapie grundsätzlich umgestellt wird. Kosten der ersten Variante: «nur» noch CHF 1000.- pro Monat, was immer noch hoch ist. Die Firma bietet neuerdings auch Zytiga-Filmtabletten à 500 mg an. Es steht zu hoffen, dass die Tabletten à 250 mg weiterhin im Handel bleiben, wenn das neue Konzept umgesetzt werden soll. Die Pharma-Firmen rechtfertigen

den hohen Preis ihrer modernen Krebsmedikamente gebetsmühlenartig mit dem Argument, die hohen Entwicklungskosten liessen ihnen leider keine andere Wahl. Man bedenke, dass Abiraterone in der frühen Phase mit öffentlichen Geldern entwickelt wurde, dass die Herstellung der chemisch einfach gestrickten Substanz spottbillig ist, und dass die Entwicklungskosten vermutlich sehr viel tiefer sind, als von der Firma behauptet. Die klinische Entwicklung einer anderen Substanz zur Behandlung von metastasiertem Prostatakarzinom, Enzalutamide (Xtandi®) kostete 473 Mio. US\$; der Verkauf von Xtandi® seit der Zulassung hat der Firma 21 070 Mio. (21 Milliarden) US\$ in die Kasse gespült (JAMA Intern Med. 2017; 177: 1569-1575). Hohe Entwicklungskosten als Last für Big Pharma? My heart bleeds!

## Enzalutamide zur Behandlung nicht-metastatischer, kastrationstresistenter Prostatakarzinome

Blieben wir der Übung halber beim Prostatakarzinom. Enzalutamide (Xtandi®) ist, wie Abiraterone, ein neueres Medikament zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms, initial getestet beim kastrationsrefraktären Karzinom, und später auch für hormonsensitive Tumoren für wirksam befunden. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit einer speziellen Gruppe von Männern mit Prostatakarzinom; mit Patienten nämlich, die unter androgen-suppressiver Therapie zwar keine nachweisbaren Fernmetastasen aufweisen, deren PSA aber kontinuierlich steigt. Es ist anzunehmen, dass diese Patienten kastrationsrefraktäre okkulte Fernmetastasen haben (die dem Nachweis im konventionellen CT oder MRI momentan noch entgehen), oder/und eine Progredienz ihres Primärtumors, oder progredienten Tumorbefall in der Prostataloge bei Status nach Prostatektomie aufweisen. Die Prognose dieser Patienten ist insgesamt nicht sehr gut – das Auftreten von symptomatischen Metastasen lediglich eine Frage der Zeit. Die Behandlung

bestand in Enzalutamide in der typischen Tagesdosis von 160 mg (muss es wirklich so viel sein? Siehe oben!!) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war metastasenfrees Überleben. Die Suche nach Metastasen wurde gemäss Protokoll alle vier Monate vorgenommen. Untersuchungen dieser Art müssten stringent mit diszipliniert gleichem «timing» in beiden Studienarmen vorgenommen werden. Falls die Suche nach Metastasen im einen oder anderen Arm nachlässig vorgenommen wird, mit Verpassen fälliger Termine, so wäre zu erwarten, dass der Endpunkt im anderen Arm früher erreicht wird, auch wenn Metastasen in «Echtzeit» nicht früher auftreten (sondern lediglich früher gefunden werden). Leider ist dem Artikel im NEJM nicht zu entnehmen, wie diszipliniert die Studienärzte die Patienten in den beiden Armen untersuchen liessen – ein wissenschaftlicher Mangel, und das in einem besonders renommierten Journal!!

### Kommentar

Der Einsatz von Enzalutamide schien sich zu lohnen: unter Behandlung wird laut Abstract dank Enzalutamide-Therapie ein um 71% tieferes Risiko an detektierbaren Fernmetastasen im Vergleich zum Placebo-Arm herausgestrichen. Man ist beeindruckt! Bei den 71% handelt es sich jedoch um den Messwert der relativen Risikoreduktion. Die absolute Differenz sieht zahlenmässig schon weniger eindrücklich aus: 219 Patienten unter Enzalutamide wiesen Metastasen auf oder sie starben ohne nachgewiesene Metastase – verglichen mit 228 Patienten in der Placebo-Gruppe. Der absolute Unterschied beziffert sich demnach auf 9 Patienten, die dank Enzalutamide den primären Endpunkt zum Zeitpunkt der berichteten Studienanalyse (noch) nicht erreicht hatten. Man ist doch deutlich weniger beeindruckt! Wäre es nicht korrekt gewesen, diese weniger prägnanten Zahlen dem eiligen Leser auch im Abstract zu präsentieren?

So stellt sich denn die Frage, ob alle oder fast alle Patienten mit steigendem PSA unter Androgen-Ablation umgehend Enzalutamide erhalten sollten. Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation! Bei Patienten, die «nur» ein steigendes PSA aufweisen, ohne Nachweis von Fernmetastasen, ist das Risiko gering, dass sie tumorspezifische Symptome aufweisen, die es palliativ zu behandeln gäbe! Die alte Weisheit gilt: «It's difficult to improve the quality of life of asymptomatic tumour patients with anti-cancer drugs!» Man wird entgegen wollen, dass viele Männer durch das Wissen um ein steigendes PSA an und für sich psychisch terrorisiert sind, und von der Therapie subjektiv profitieren, da sie den Laborwert in die Knie zwingt. Bedingt richtig! Dieses Problem kann elegant umgangen werden, indem auf PSA-Verlaufskontrollen bei asymptomatischen Patienten mit behandeltem Prostatakarzinom überhaupt verzichtet wird – der Psycho-Terror fällt weg, ebenso die Laborkosten fürs PSA, und die Kosten der (verfrühten?) Therapie. Dass Metastasen dank Enzalutamide später auftreten, wird in der Studiendiskussion zwar als unzweifelhafter Erfolg gewertet – es müsste aber belegt werden, dass dadurch lebenswerte Gesamtüberlebenszeit gewonnen

wird. Die Studie kann das mindestens im Moment nicht belegen. Dies wäre aber wesentlich, unter anderem, da die Monatskosten für eine voll dosierte Therapie mit Xtandi® à 160 mg täglich in der Schweiz CHF .... 4000.- betragen (hatten wir diese Zahl nicht schon mal in diesem Artikel? «Wie sich die Bilder gleichen\*»!). Zu den Entwicklungskosten und den finanziellen Erträgen von Xtandi® verweise ich auf die Kommentare zur eingangs diskutierten Abiraterone-Studie (JAMA Intern Med. 2017; 177: 1569 - 1575). Die Lebensqualität der Patienten war übrigens dank Enzalutamide nicht besser (wenn auch als sekundärer Endpunkt nicht mit der nötigen statistischen Stringenz beurteilbar). It's difficult to improve the quality of life of asymptomatic tumour patients with anti-cancer drugs!

\*Woher stammt dieses Zitat? Lesen Sie den Artikel zu Ende, um die Antwort zu finden.



Eine Zugabe gefällig (wie bei Klavierabenden bedeutender Pianisten)? Et voilà:

## Tasmanischer Beutelteufel – Übertragung vitaler Krebszellen

**Der Beutelteufel («Tasmanian devil» – *Sarcophagus Harisii*) ist ein fleischfressender («Sarcophagus») Raubbeutler aus Tasmanien, der sich mit seinen Artgenossen beim Verteilgen und im Verteilkampf erbeuteter Tiere oder Aas rabiate Schlachten mit Beissverletzungen liefert.**

Kosack L et al. *Cancer Cell* 2019;35:125-39.e9. Tovar C et al. *Sci Rep* 2017;7:43827. doi: 10.1038/srep43827

Diese Tischmanieren besiegeln nun beinahe das Schicksal der vom Aussterben bedrohten Species, da bei Bissen vitale Krebszellen («devil facial tumour disease») von Tier zu Tier übertragen werden, die vom Immunsystem des Beissopfers nicht abgestossen werden, und innert Monaten zum Tode des sarkophagen Patienten führen. Es gibt beim Menschen keine Beobachtungen, wonach Krebs durch Übertragung intakter Krebszellen vom einen auf ein anderes Individuum übergehen kann; nicht einmal bei schwangeren Frauen, die an einer akuten Leukämie erkranken, sind Leukämiefälle beim Kind beschrieben. Die fazialen Karzinome beim Beutelteufel exprimieren offenbar keine Proteine der Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-I), und deshalb werden sie vom Immunsystem des gebissenen Teufels nicht erkannt. In den Tumorzellen sind alte Bekannte aus der Krebsmolekularbiologie aktiv, nämlich der ERBB-RAS-RAF-MAPK-STAT3 Pfad, der MHC-I unterdrückt. Ein ERBB-Tyrosin-Kinase-Inhibitor kombiniert mit Interferon- $\gamma$  vermag die Sache (fast) ins Reine zu bringen. Eine klinische Studie bei neun Teufeln zeigte, dass der Transfer von Tumorzellen, die MHC-I exprimierten, nicht zu einer klinischen Krebserkrankung führte. Nebenbei sei angemerkt, dass die für die Studie nötigen Blutentnahmen bei den Patienten unter beson-

deren Kautelen für einen guten Bisschutz der Studienärzte vorgenommen wurden. Auch wenn die Studie nicht in die Humanmedizin extrapoliert werden kann, so bietet sie doch einen interessanten Einblick in einen vernetzten molekular-immunologischen Pfad für alle Onkologen, die am Beispiel von *Sarcophagus Harisii* gerne einmal über den humanen Tellerrand hinausschauen möchten.

### Woher stammt das Zitat «Wie sich die Bilder gleichen!» Lösung:

\* «Wie sich die Bilder gleichen» ist die deutsche Übersetzung der Arie des Mario Cavaradossi aus dem ersten Akt der Oper «Tosca» von Puccini. In der italienischen Originalfassung heisst der Text «Recondita armonia di bellezze diverse! ... E bruna Floria (Tosca), l'ardente amante mia.» etc. Die beste CD-Aufnahme ist immer noch die Einspielung mit Maria Callas, Giuseppe di Stefano und Tito Gobbi, dirigiert von Victor de Sabata.

▼ Prof. em. Dr. med. Martin Fey

☒ **Interessenskonflikt:** Beratungsmandat Nestlé Health Sciences, Epalinges – Aktien bei Novartis, Roche, und Johnson&Johnson