

Fazit

Die Ergebnisse der Kohortenstudie zeigen, dass der ambulante systolische Blutdruck ein stärkerer Prädiktor für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität ist als der klinische systolische Blutdruck. Dies galt sowohl für das 24-stündige Monitoring als auch für den Blutdruck am Tag und in der Nacht.

Dass die maskierte Hypertonie mit einer höheren Sterblichkeit als ein be-

ständig hoher Blutdruck assoziiert ist, hängt laut Autoren vermutlich damit zusammen, dass die maskierte Hypertonie erst spät entdeckt wird und folglich Patienten vermehrt unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden.

Quelle

Banegas JR, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509–20.

Literatur

1. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015;116:1034–45.
2. Pickering TG, et al. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368–74.
3. Staessen JA, et al. Blood pressure measurement anno 2016. *Am J Hypertens* 2017;30:453–63.

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Antiandrogen Apalutamid verlängert Metastasen-freies Überleben

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Eine Therapie mit dem Antiandrogen Apalutamid verlängerte bei Patienten, die an einem kastrationsresistenten, aber noch Metastasen-freien Prostatakarzinom erkrankt waren, das Überleben ohne Metastasenbildung deutlich länger als eine Placebo-Behandlung. So konnte durch die Einnahme von Apalutamid das Risiko von Metastasen oder Tod um rund 70 % verringert werden. Das ergab die SPARTAN-Studie.

Ein wichtiger Bestandteil bei der Therapie eines Prostatakarzinoms ist das Verhindern von Metastasen durch eine Androgendeprivation mittels chirurgischer Kastration oder mit einem GnRH-Analogen. Dieses Vorgehen ist in den ersten Jahren erfolgreich, jedoch entwickelt sich im Lauf der Zeit eine kastrationsresistente Erkrankung, was sich unter anderem an einem schnellen Anstieg des PSA(Prostata-spezifisches Antigen)-Werts (10 Monate oder weniger bis zur Verdoppelung des PSA-Werts) und Auftreten von Metastasen zeigt. Eine Möglichkeit zur erneuten Androgendeprivation ist der Einsatz von oralen Androgenrezeptor-Inhibitoren wie Apalutamid. Apalutamid ist ein kompetitiver, nichtsteroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor. Er bindet direkt an die Liganden-bindende

Domäne des Androgenrezeptors und blockiert dadurch die Translokation des Rezeptors, die DNA-Bindung und die Androgenrezeptor-vermittelte Transkription. Der Wirkstoff hemmt also die Wirkung von Testosteron in Prostata-Krebszellen.

Die US-Arzneimittelbehörde FDA hat Apalutamid (Erleada®, Janssen) im Februar dieses Jahres zur Behandlung von Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakrebs zugelassen.

Zulassungsstudie

Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid wurden in der SPARTAN-Studie untersucht. An der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie nahmen 1207 Männer mit einem nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom teil, deren PSA-Wert sich innerhalb der letzten zehn Monate oder in noch kürzerer Zeit verdoppelt hatte – ab dann gilt ein Prostatakarzinom als kastrationsresistent (Tab. 1). Sie wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und erhielten entweder täglich 240 mg Apa-

Tab. 1. Studiendesign von SPARTAN [nach Smith MR et al.]

Erkrankung	Nicht metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
Studienziel	Wirksamkeit von Apalutamid
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	1207 Männer
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Täglich 240 mg Apalutamid oral plus Deprivationstherapie ■ Placebo plus Deprivationstherapie
Primärer Endpunkt	Metastasen-freies Überleben
Sponsor	Aragon Pharmaceuticals, Inc.
Studienregisternummer	NCT 01946204 (ClinicalTrials.gov)

Referiert & kommentiert

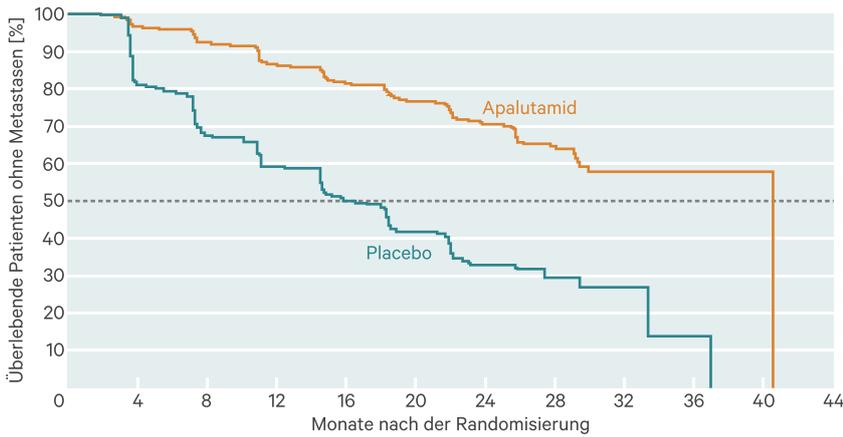


Abb. 1. Kaplan-Meier-Schätzungen des Metastasen-freien Überlebens [nach Smith et al.]

lutamid oral oder ein Placebo. Alle Probanden erhielten weiterhin ihre frühere Androgen-Deprivationstherapie. Der primäre Studienendpunkt war das Metastasen-freie Überleben, das als Dauer bis zum ersten Nachweis von Fernmetastasen oder Tod definiert war. Eine erste Analyse der Daten war nach dem Auftreten von 378 Ereignissen geplant. Diese Analyse ergab, dass bis zum ersten Nachweis von Metastasen in der Apalutamid-Gruppe 40,5 Monate vergingen (Abb. 1), in der Placebo-Gruppe 16,2 Monate (Hazard-Ratio [HR] für Metastasen oder Tod

0,28; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,23–0,35; $p < 0,001$). Die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen war in der Apalutamid-Gruppe ebenfalls signifikant länger als in der Placebo-Gruppe (HR 0,45; 95%-KI 0,32–0,63; $p < 0,001$). In der Apalutamid-Gruppe brachen 10,6 % der Probanden die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, in der Placebo-Gruppe 7,0 %. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Apalutamid waren Fatigue (30,4 % vs. 21,1 % unter Placebo), Hautausschläge (23,8 % vs. 5,5 %), Hypothyreose (8,1 % vs. 2,0 %) und Knochenbrüche (11,7 % vs. 6,5 %).

Fazit der Autoren

In der SPARTAN-Studie wurde gezeigt, dass unter einer Therapie mit Apalutamid die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen bei Patienten mit einem nicht metastasierten Prostatakarzinom und einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als zehn Monaten deutlich verlängert wird. Dieser Effekt wurde in allen Subgruppen beobachtet. Auch andere Parameter wie etwa die Dauer symptomfreier Zeiten sprechen für einen klinischen Benefit von Apalutamid für Prostatakarzinom-Patienten mit einem hohen Metastasierungsrisiko.

Quelle

Smith MR, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–18.

Literatur

1. www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm596796.htm (Zugriff am 26.04.18).



AMT-Newsletter

Aktuelles aus der Pharmakotherapie:
Mit dem AMT-Newsletter sind Sie immer auf dem neuesten Stand. Anmeldung unter
www.arzneimitteltherapie.de/newsletter.html

