

Ontwikkelingen van Taxotere

**Weergave van een tweetal goedkeuringen
gevolgd door
vertaling van een artikel van Prostatakrebs en
twee artikelen van the New England Journal of Medicine
door Jaap Bos (nov. 2004)**

Inhoud

- Docetaxel in combinatie met Prednison; goedkeuring door de Europese Commissie (overgenomen van Prostaat NL d.d. 21-11-04)
- Goedkeuring door FDA voor Taxotere t.b.v. Prostaatcancer (TAX 327; vertaling van persbericht van Aventis d.d. 21-05-04)
- Ontwikkelingen op het gebied van Taxane.
(Vertaling van een artikel van Prostatakrebs Uit Vaktijdschrift van de Uroloog d.d. 23-01-04)
- Docetaxel en Estramustine vergeleken met Mitoxantron en Prednison tegen hormoonongevoelige uitgezaaide prostaatcancer (Vertaling van de derde - laatste fase - van een grootschalig aselect onderzoek, exclusief het gedetailleerde onderzoekstechnische deel gepubliceerd in het oktobernummer 2004 van The New England Journal of Medicine d.d. 7-10-04.)
- Docetaxel plus Prednison òf Mitoxantron plus Prednison tegen gevorderde prostaatcancer (Vertaling van de derde - laatste fase - van een grootschalig aselect onderzoek, exclusief het gedetailleerde onderzoekstechnische deel gepubliceerd in het oktobernummer 2004 van The New England Journal of Medicine d.d. 7-10-04.)

Opmerkingen vooraf

Commentaar of toelichtingen in de artikelen of als voetnoot, die cursief zijn weergegeven, zijn van de vertaler.

Bij de twee vergelijkende onderzoeken "Docetaxel etc" zou ik enige kanttekeningen willen plaatsen

Op zichzelf is met deze ontwikkelingen een doorbraak bereikt: een relatief vriendelijke chemokuur, die bewezen verbetering geeft van de overleving in geval van uitgezaaide androgeen onafhankelijke PK. Hoewel dit een belangrijke stap voorwaarts is, is dat slechts de eerste. Dr. Zonnenberg wees er al op (medio 2004), dat deze ontwikkeling zich zal voortzetten. Daarom is het ook voor elke (potentiële) hormoontherapiegebruiker van belang de ontwikkelingen nauwgezet te volgen. (zie in dat verband tevens de laatste alinea's van deze paragraaf).

Een tweede kanttekening betreft het in de rapportering geschetste beeld van de huidige situatie; ik vat samen: bij toepassing van hormoontherapie kunnen patiënten gemiddeld 18 tot 24 maanden na castratieniveau androgeen onafhankelijk worden. Bij de behandelingen tot nu toe hebben patiënten met uitgezaaide androgeen onafhankelijke PK gemiddeld een overleving van 10 tot 12 maanden. Momenteel zijn er geen behandelingen, die overlevingsvoordeel bieden.

Het grote voordeel van de ontwikkelingen op het gebied van Taxotere is onmiskenbaar en we zijn hiermee op de goede weg. Ik meen echter dat de huidige situatie in die rapportering niet realistisch is weergegeven. Een dergelijke weergave, past bij een sterk verouderde situatie. De geschetste situatie – als algemeen beeld – herken ik zeker ook niet bij EPCEL-Ne.

Het lijkt zeker mogelijk het stadium van HRPK (hormoon resistente prostaatkanker) naar achteren te schuiven door tijdig, als PSA en Testosteron daartoe aanleiding geven, te veranderen van therapie van een andere structuur. Wellicht zal ook een proces van intermitterende therapie – dus met zg. rustpauzen - een positieve bijdrage kunnen leveren.

Als eenmaal het stadium van HRPK is ontstaan, lijken er, blijkens oriëntatie op internet nog tal van mogelijkheden te bestaan om het proces positief te beïnvloeden.

Daartoe het volgende:

Enige passages overgenomen uit een patiëntengids ter behandeling van HRPK, opgesteld door o.a. Bob Benson, Howard Hansen en Bill Aishman (de laatste is helaas in mei jl overleden).

Ik vat samen: “HRPK wordt, simpel gesteld, gedefiniëerd als een ziekte, waarbij de PSA drie achtereenvolgende keren is gestegen, terwijl de betrokkene nog steeds hormoontherapie volgt.

Uiteraard is dit gevorderde stadium van PK ernstig, echter veel patiënten met HRPK vechten daar al meer dan vijf jaar tegen met behandelingen die momenteel beschikbaar zijn. De formule is simpel: breng en houdt het PSA laag. Vecht tegen de botmetastasen en draag zorg voor een goede algemene gezondheid. .

Hoewel er geen gegarandeerde genezing voor HRPK is, zijn er niettemin veel behandelingen voor met positief effect. Veel mannen beheersen dit stadium al jaren. Evenwel hiervoor moet je (of iemand die je na staat) wel kennis hebben van de ziekte en passende therapieën. Onze ervaringen en studies hebben aangetoond, dat de meest succesvolle aanpak om HRPK te bevechten, is te leren wat we kunnen, te werken met een team van de juiste artsen (bijv. uroloog, oncoloog, internist) ten einde een behandelingsstrategie te plannen en vervolgens met deze strategie aan het werk te gaan.

De kern is, dat veel mannen, waarbij de diagnose HRPK is gesteld, meer dan vijf jaar leven... en het nog goed doen. Hoe lang? Dat weten we niet. Succesvolle behandeling van HRPK is nog vrij nieuw.

Op onze website: www.hormonerefractorypca.org is een informatiesysteem en een gids voor HRPK-patiënten ontwikkeld en worden resultaten van onderzoeken voor succesvolle behandelingen gepubliceerd”.

Tot zover Bob Benson en “collega’s”.

Daarnaast kan men bijv. middels Google diverse andere stukken lezen, die aangeven, dat de ontwikkeling in geval van HRPK wel degelijk positief beïnvloedbaar is.

Het leek nuttig, voorafgaande aan het doornemen van de vertaalde artikelen betreffende Taxotere (met name de twee laatste) bovenstaande ter kennis te brengen.

Jaap Bos

Goedkeuring door Europese commissie

De Europese Commissie heeft Taxotere® (docetaxel) Injectie-concentraat goedgekeurd voor gebruik in combinatie met Prednison voor de behandeling van mannen met hormoonongevoelige uitgezaaide prostaatkanker.

Aventis, onderdeel van de sanofi-aventis Groep,
Hoewelaken, 12 november 2004

Goedkeuring

De goedkeuring van de Commissie is gebaseerd op de resultaten van een groot internationaal fase III klinisch onderzoek, TAX 327, dat aantoonde dat behandelingen op basis van Taxotere zorgen voor een significante levensverlenging, uitgedrukt in een reductie van overlijdensrisico van maar liefst 24 procent. Onderzoekers die betrokken waren bij het TAX 327-onderzoek concludeerden ook dat Taxotere 43 procent vaker een significante daling van het PSA-gehalte (tumormarker) van 50 procent of meer opleverde. De pijnklachten verminderden met 59 procent ten opzichte van de behandeling met mitoxantrone.

Onderzoekers van het TAX 327-onderzoek meldden dat Taxotere goed verdragen werd. De meest waargenomen bijwerkingen in TAX 327 waren haaruitval, vermoeidheid en misselijkheid. Graad 3-4 neutropenie (vermindering van het aantal witte bloedcellen betrokken bij afweer tegen bacteriële infecties) werd vaker gemeld in de Taxotere-groep dan in de mitoxantrone-groep (32 procent tegen 22 procent, $p=0,004$).

De resultaten van dit grote onderzoek zijn in juni 2004 gepresenteerd tijdens de bijeenkomst van de American Society of Clinical Oncology (ASCO). Op 19 mei 2004 verleende de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedkeuring om Taxotere te gebruiken in combinatie met Prednison voor de behandeling van mannen die lijden aan hormoonongevoelige uitgezaaide prostaatkanker.

“Eindelijk kunnen we onze patiënten een werkzame chemotherapie bieden voor prostaatkanker. De resultaten van het TAX 327-onderzoek lieten niet alleen een significante toename in overleving zien, maar ook een significante verbetering van de kwaliteit van leven en een vermindering van de pijnklachten, zelfs tijdens de chemotherapie,” aldus Dr Ronald de Wit, hoofdonderzoeker voor de Europese patiënten in het TAX 327-onderzoek, als internist-oncoloog verbonden aan het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam en tevens hoofd Medische Oncologie aan het Rotterdams Kanker Instituut.

Deze Europese goedkeuring betekent opnieuw een belangrijke mijlpaal voor Taxotere en onderstreept de inzet van sanofi-aventis om het leven van mannen met deze aandoening positief te beïnvloeden. Bovendien maakt dit Taxotere tot het enige geneesmiddel, dat is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met borst-, long- en prostaatkanker, op dit moment de drie meest voorkomende kankersoorten ter wereld.

Over prostaatkanker

Prostaatkanker neemt een derde plaats in op de wereldranglijst van voorkomende soorten kanker en is doodsoorzaak nummer zes onder mannen met kanker. In de Europese Unie zal dit jaar bij 138.000 mannen prostaatkanker vastgesteld worden en er zullen 45.000 patiënten aan deze ziekte overlijden. In Nederland gaat het om 6500 mannen waarbij dit jaar prostaatkanker zal worden vastgesteld en er zullen meer dan 2500 mannen aan deze ziekte overlijden.

De huidige behandeling van gevorderde prostaatkanker is hormonale manipulatie (d.w.z. het blokkeren

van androgene hormonen zoals testosteron die anders de groei van prostaatkankercellen zouden bevorderen). De effecten van deze behandelingen houden echter over het algemeen tussen 24 en 36 maanden aan, waarna patiënten ongevoelig kunnen worden voor hormoontherapie en in aanmerking kunnen komen voor chemotherapie met bijvoorbeeld Taxotere.

Over taxotere

Taxotere is een geneesmiddel in de taxoïde groep van chemotherapeutica. Het remt de deling van kankercellen door het inwendig skelet van de kankercellen, dat bestaat uit microtubuli, te “bevriezen”. Tijdens een celcyclus worden microtubuli samengesteld, die vervolgens weer uiteenvallen. Taxotere bevordert hun samenstelling en blokkeert het uiteenvallen. Hierdoor wordt voorkomen dat kankercellen zich delen en de kankercellen sterven vervolgens af.

Taxotere is in Nederland al geregistreerd voor de behandeling van uitgezaaide borstkanker en niet-kleincellige longkanker en wordt in klinische onderzoeken uitgebreid onderzocht op de veiligheid en effectiviteit bij behandeling van borstkanker en maagkanker in een vroeg stadium. Op 18 augustus 2004 heeft de FDA Taxotere® goedgekeurd voor gebruik in combinatie met doxorubicine en cyclofosfamide (TAC-behandeling) voor de postoperatieve behandeling van patiënten met operabele okselpositieve borstkanker.

In 2003 bedroeg de wereldwijde omzet van Taxotere 1,3 miljard euro.

Over Sanofi-Aventis

De sanofi-aventis Groep is 's werelds derde farmaceutische groep en is nummer één in Europa. Ondersteund door een afdeling Onderzoek & Ontwikkeling heeft sanofi-aventis een leidende positie op zeven belangrijke behandelgebieden, te weten: hart- en vaatziekten, trombose, oncologie, diabetes, het centraal zenuwstelsel, interne geneeskunde en vaccins. De sanofi-aventis Groep is in Parijs genoteerd op de Franse beurs (EURONEXT: SAN) en in New York op de Amerikaanse beurs (NYSE: SNY).

Taxotere (21 mei 2004)

Aventis heeft goedkeuring van FDA ontvangen voor Taxotere® t.b.v. Prostaatkanker

Taxotere

persbericht

Strasbourg, Frankrijk – Aventis heeft aangekondigd dat de U.S. Food and Drug Administration (FDA) Taxotere® (docetaxel) heeft goedgekeurd voor Injectie concentratie voor gebruik in combinatie met prednison als een behandeling voor mannen met androgeen-onafhankelijke gemetasteerde prostaatkanker.

De goedkeuring van de FDA is gebaseerd op het eindresultaat van een mijlpaal: “fase III klinische studie, TAX 327”, waarbij met een additionele studie van Taxotere bij deze groep patiënten, geselecteerd voor de plenaire zitting van de American Society of Clinical Oncology (ASCO), de jaarlijkse bijeenkomst op maandag 7 juni, in New Orleans, LA. Een maatgevend overleg over Taxotere voor prostaatkanker vindt eveneens plaats tijdens het European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

”Deze laatste goedkeuring voor Taxotere verschaft het bewijs dat ons medicijn een positieve impact kan hebben op het leven van mannen in de gehele wereld, die deze ziekte hebben. Ter toevoeging, deze actie van de FDA maakt Taxotere tot het enige medicijn, dat is goedgekeurd voor borst-, long-, en prostaatkanker, die van de meest heersende kankers waar momenteel in de wereld sprake van is”. zei

Frank Douglas, MD, PhD, uitvoerend vice president van medicijn innovatie en goedkeuring en lid van de raad van bestuur van Aventis.

Over prostaatkanker

Prostaatkanker is wereldwijd derde in de rangorde van kankerfrequentie en zesde van overlijden aan kanker onder mannen. In de Verenigde staten krijgen meer dan 230.000 Amerikaanse mannen dit jaarprostaatkanker en meer dan 29.900 zullen aan die ziekte overlijden (13%).

De gangbare therapie voor gevorderde prostaatkanker is hormoon-manipulatie (blokkade van androgene hormonen zoals testosteron, dat anderszins de groei van prostaatkankercellen stimuleert). Echter kenmerkend voor de effecten van die behandeling is dat deze 24 tot 36 maande vergt, een tijdsperiode waarbinnen patiënten hormoonrefractair kunnen worden door hormoontherapie en daarom wel overwogen kandidaten zijn voor chemotherapie, zoals Taxotere.

Over Taxotere

Taxotere is voor Aventis een van de grootste ontwikkelingen en vormt de basis van de oncologie franchise van de onderneming. Taxotere wordt geïndiceerd voor behandeling van uitgezaaide borstkanker en niet-kleine cel longkanker en wordt intensief bestudeerd middels klinische studies m.b.t. veiligheid en werking in hoofd en nek, toepassing bij borstkanker in een vroeg stadium en darmkankers. Daarnaast vindt overleg plaats met de reguliere autoriteiten over de toepassing van Taxotere voor darmkanker in de tweede helft van het jaar.

In 2003 genereerde Taxotere wereldwijd een omzet van meer dan €1.3 miljard.

Ontwikkelingen op het gebied van Taxane overgenomen van Prostatakrebs

Bron: Vaktijdschrift van de Uroloog

auteurs: M.Johannsen· K.Wilke· D.Schnorr· S.A.Loening

Klinik und Poliklinik für Urologie, Humboldt-Universität, Berlin

Online gepubliceerd op 23 januari 2004

Perspectief

In verband met de goede werking van Taxane als therapie voor kwaadaardige ziekten, zijn verdere verbeteringen, aangaande de bereikbare effectiviteit, biologische beschikbaarheid (inzetbaarheid bij levend organisme), alsook vermindering van de aan de therapie verbonden bijwerkingen, onderwerp van intensief onderzoek.

Nieuwe Taxane zoals MAC-321, die een hogere effectiviteit heeft in het levend organisme (in vivo), zoals Paclitaxel en Docetaxel bezitten, bevinden zich reeds in het stadium van klinisch onderzoek.

De substantie DJ-927 toonde bij orale aanwending een zeer goede invivo-inzetbaarheid.

Daarenboven wordt de werkzaamheid van deze beide nieuwe Taxane ter onderscheiding van Paclitaxel en Docetaxel nauwelijks door medicament-resistentie verminderd, die door het vom mdr 1-Gen (*multidrug resistancel gene*) gecodeerde P-Gly tussenbeide komt.

Een verder begin, de bio-inzetbaarheid van intraveneus toegediende Docetaxel in het doelweefsel te verbeteren, bestaat in het preparaat van fibrinogeen (een plasma eiwit dat door trombine in fibrine kan worden omgezet; fibrine: vezelstof, een eiwit, dat wordt gevormd door inwerking van trombine op fibrinogeen, bij aanwezigheid van calcium en stollingsfactor XIII, het essentiële proces van de bloedstolling) overtrokken Docetaxelin in een olijfoliehoudende emulsie. Hierbij zal door verbetering van de penetratie van peri- en intratumorale Fibrine door lipophile cytologische (celleer) statica (evenwichtsleer) een hogere effectiviteit worden bereikt, hetgeen in het diermodel kon worden gedemonstreerd.

Als secundair effect van deze modificaties hoopt men tenslotte ook op vermindering van de neurotoxische bijwerkingen van de Taxane.

Docetacel en Estramustine vergeleken met Mitoxantron en Prednison tegen hormoonongevoelige uitgezaaide prostaatkanker 7 oktober 2004

Inleiding

Mannen met recentelijk vastgestelde gemetastaseerde prostaatkanker hebben snel resultaat bij een operatieve of medische castratie, met verlichting van botpijn, teruggang van metastasering in zacht weefsel, en vermindering van het serum prostaat specifiek antigeen (PSA) niveau.

Niettemin bij praktisch alle patiënten wordt de tumor uiteindelijk androgeen onafhankelijk bij een gemiddelde van 18 tot 24 maanden na castratie. Gedurende deze terminale fase van het natuurlijk verloop van prostaatkanker zullen ongeveer 29.900 door deze ziekte getroffen mannen in de Verenigde Staten hieraan in 2004 overlijden (13%).

Patiënten met uitgezaaide androgeen onafhankelijke prostaatkanker hebben een progressieve en dodelijke ziekte met een gemiddelde overleving van 10 tot 12 maanden; momenteel zijn er geen behandelingen, die overlevingsvoordeel bieden.

Chemotherapie voor androgeen onafhankelijke prostaatkanker is niet effectief; mitoxantron (1) plus prednison (2) of hydrocortison, de huidige standaard voor zorg, lenigt botpijn bij ongeveer 30 procent van de patiënten, maar verbetert niet de overleving

Immunohistochemische (3) onderzoeken hebben aangetoond dat het anti apoptose (4) proteïne Bcl-2 is toegenomen bij gemetastaseerde cellen door androgeen onafhankelijk prostaatweefsel.

Docetaxel (5), een taxane gebruikt om een verscheidenheid van consistente tumoren, fosforylase (6) Bcl-2 in vitro te behandelen, leidt tot inactiviteit en tot eventuele celdood door apoptosis. Estramustine (7), dat proteïne micro buisjes ontwricht in vitro, heeft synergetische activiteiten met docetaxel tegen cellijnen van menselijke prostaatkanker. De fase 1 en 2 onderzoeken van docetaxel plus estramustine bij mannen met androgeen onafhankelijke prostaatkanker toonden een daling aan in het serum PSA niveau van ten minste 50 procent in 68 tot 84 procent van patiënten, een meetbare respons van 28 tot 55 procent, en een gemiddelde toename van de overleving tot 23 maanden. Deze gegevens verschaften de fundering voor de onderhavige, aselecte fase 3 test (Southwest Oncology Group [SWOG] Intergroup protocol 99-16), die we hebben uitgevoerd, om te bepalen of met docetaxel plus estramustine dan wel mitoxantron plus prednison betere overleving wordt bereikt bij mannen met androgeen onafhankelijke prostaatkanker.

Achtergrond

Mitoxantron is een chemotherapie met als doel verzachting, vermindering van pijn, zonder gericht te zijn op vergroting van de overlevingskans bij mannen met progressieve androgeen onafhankelijke prostaatkanker. We vergeleken docetaxel plus estramustine met mitoxantron plus prednison bij mannen met hormoonongevoelige uitgezaaide prostaatkanker

Methoden

Aselect ontvingen 770 mannen een of twee behandelingen, elk gegeven in een 21-daagse cyclus, 280 mg estramustine drie keer per dag gedurende de dagen 1 tot 5, 60 mg docetaxel per vierkante meter lichaamsoppervlakte op dag 2, en 60 mg dexamethasone in drie verdeelde doses voor docetaxel, of 12 mg mitoxantrone per vierkante meter op dag 1 plus 5 mg prednison twee maal per dag.

Het belangrijkste doel was algehele overleving en vervolgens progressie-vrije overleving, objectieve respons ratio's en vermindering van tenminste 50 procent van het PSA-niveau na behandeling.

Resultaten

Van de 674 verkiesbare patiënten waren er 338 aangewezen om behandeld te worden met docetaxel en estramustine en 336 met mitoxantron en prednison.

Uit een "intention-to-treat" analyse (*Een dergelijke analyse houdt in dat de gegevens van uitvallers worden meegenomen in de analyse*) bleek, dat de gemiddelde algehele overleving in de groep, die docetaxel en estramustine ontving, langer was, dan in de groep die mitoxantron en prednison ontving (17.5 maanden versus 15.6 maanden, $P=0,02$ met de log-rank test), en de daarbij behorende risico ratio van overlijden was 0,80 (95 procent betrouwbare interval, 0,67 tot 0,97). De gemiddelde tijd van progressie was 6.3 maanden in de groep die docetaxel en estramustine kreeg en 3,2 maanden in de groep die mitoxantron en prednison ontving ($P<0,001$ bij de log-rank test). Er was sprake van PSA dalingen van tenminste 50 procent respectievelijk 27 procent van de patiënten ($P<0,001$), en objectieve respons van de tumor werd geobserveerd in 17 procent resp. 11 procent van de patiënten met tweedimensionaal meetbare ziekte ($P=0,30$). Graad 3 of 4 van neutropene 8) koorts ($P=0,01$), misselijkheid en braken ($P<0,001$) en hart- en vaatincidenten ($P=0,001$) vonden meer plaats bij patiënten die docetaxel en estramustine gebruikten, dan bij patiënten, die mitoxantron en prednison kregen. Pijnverlichting was in beide groepen gelijk.

Conclusies

De verbetering van de gemiddelde overleving van bijna twee maanden met docetaxel en estramustine in vergelijking met mitoxantron en prednison ondersteunt deze aanpak bij mannen met uitgezaaide, androgeen onafhankelijke prostaatkanker.

Voetnoten

- 1) *Mitoxantron, merknaam Novantrone behoort tot de cytostatica en wordt gebruikt bij de behandeling van verschillende kankersoorten w.o. borst- en prostaatkanker en ook wel leukemie en Lymfoma.*
- 2) *Prednison, behorende tot de medicijngroep cortcosteroiden, is een ontstekingsremmende stof en wordt in het lichaam omgezet in Prednisolon; het medicijn heeft een ruim toepassingsgebied, w.o. de behandeling van reumatische aandoeningen.*
- 3) *Immunohistochemie Hoewel ik hiervoor geen sluitende verklaring vond, kunnen niettemin de volgende toelichtingen enige duidelijkheid verschaffen :immuno: immuniteit, het afweersysteem, immuunsysteem; histologie: weefselleer, microscopische anatomie van de weefsels; histochemie: histotechnische analyse van cellen en weefsels. In de buurt komt: onderzoek van stoffen die immuniteit te weeg brengen en reacties op injectie van die vloeistoffen. Denk ook aan analyse van kiemcellen, kiemceltumoren, etc.*
- 4) *Apoptose: het proces van geprogrammeerde celdood*
- 5) *Docetaxel, merknaam Taxotere is een antikankermedicijn, verwant met Taxol. Taxotere verstoort microtubuli (kleine buisvormige structuren, die de cel zelf aanmaakt. en nodig zijn voor de celdeling. De medicatie wordt vooral toegediend bij borsttumoren en ook bij gevorderde prostaatkanker. Volgens publ nr 42 van 15 oktober 2004 verlengt Docetaxel de levensduur.*
- 6) *fosforylate Bcl-2: enzym dat bij aanwezigheid van anorganische fosfor de omzetting van glycogeen in glucose-1-fosfaat katalyseert, komt in spieren in twee vormen voor: b en x*
- 7) *Estramustine behoort tot de cytostatica en wordt gebruikt bij uitgezaaide prostaatkanker, vooral als deze niet op oestrogeentherapie reageert.*

- 8) *Neutropenie: vermindering van het aantal neutrofile (met affiniteit tot neutrale) leukocyten in het bloed*

Docetaxel plus Prednison of Mitoxantron plus Prednison tegen gevorderde prostaatkanker

7-10-04

Inleiding

Prostaatkanker is de meest voorkomende kanker onder mannen, met ongeveer jaarlijks 220.000 gevallen en 29.000 doden (13%) in de Verenigde Staten (*waar op PK wordt gescreend, hetgeen leidt tot een meer representatieve uitkomst dan bijv. in Nederland*). Circa 10 tot 20 procent van de mannen met prostaatkanker hebben uitzaaiingen en bij veel anderen ontwikkelt metastasering zich in spijt van behandeling met operatie of radiotherapie.

Behandeling van gemetastaseerde prostaatkanker leidt tot verlichting, verzachting van de symptomen, echter neemt de oorzaak niet weg. Bij ongeveer 80 procent van de mannen resulteert androgeen onttrekking tot symptomatische verbetering en vermindering van het serum PSA-niveau, echter bij alle patiënten leidt de ziekte – bij continuering van de behandeling - tenslotte tot onafhankelijkheid van de hormoonbehandeling. De keuzemogelijkheden houden dan in symptomatische verzorging met narcotische pijnstillers, radiotherapie op dominante plekken van botpijn, behandeling met botzoekende isotopen, zoals strontium-89 en cytologische toxische chemotherapie. Bisfosfonaten kunnen skelet complicaties beperken en een lage dosis prednison of hydrocortison kan bij sommige patiënten de symptomen verlichten.

Chemotherapie kan serum PSA niveaus bij patiënten met hormoon refractaire prostaatkanker reduceren, bij sommige patiënten pijn beperken, echter aangezien de meeste patiënten bejaard zijn en veel andere medische problemen kunnen hebben, kan de behandeling veelal onvoldoende dragelijk zijn.

Een aselect uitgevoerd onderzoek toonde aan dat mitoxantron plus lage dosis prednison pijn verlicht en de kwaliteit van leven meer verbetert, dan in geval van prednison alleen. Stelselmatig profijt van mitoxantron plus een corticosteroïd werd vastgesteld bij andere aselect uitgevoerde onderzoeken, maar in geen hiervan werd bevonden dat deze aanpak de overleving daadwerkelijk verbetert. Deze studies gaven mitoxantron plus een corticosteroïd als verwijzing aan voor behandeling van hormoon refractaire prostaatkanker.

Fase 2 studies van het taxane docetaxel hebben een PSA-respons (gedefinieerd als een reductie van het serum PSA niveau van ten minste 50 procent) gerapporteerd van tot 50% van de patiënten. Studies van docetaxel plus òf estramustine òf calcitriol hebben PSA respons aangetoond van tot 80 procent van de patiënten. Echter de uitkomsten van “enkele groep studies” (*dus zonder controle groep*) kunnen worden aangemerkt als vooringenomenheid.

We voerden een fase 3 studie uit, de TAX 327 studie, waarin docetaxel (elke drie weken of wekelijks gegeven) plus dagelijks prednison, werd vergeleken met mitoxantron plus prednison. Het docetaxel regime werd geselecteerd op basis van een gelijkwaardige dosis (een dosis met een intensiteit van 25 mg per vierkante meter van het lichaamsoppervlak per week en een maximale cumulatieve dosis van 750 mg per vierkante meter) en hun activiteit en toelaatbaarheid in fase 2 studies. De primaire hypothese was dat behandeling met docetaxel plus prednison de algehele overleving zou doen verbeteren in vergelijking met mitoxantrone plus prednison.

Achtergrond

Mitoxantron plus prednison leiden tot vermindering van pijn en verbeteren de kwaliteit van het leven bij mannen met gevorderde, hormoon-refractaire prostaatkanker, maar verbeteren niet de overleving. We vergeleken een dergelijke behandeling met docetaxel plus prednison bij mannen met deze ziekte.

Methoden

Van maart 2000 tot juni 2002 ontvingen 1006 mannen met gemetastaseerde hormoon-refractaire prostaatkanker 5 mg prednison twee maal per dag en werden aselekt aangewezen om twee maal per dag 12 mg mitoxantron per vierkante meter lichaamsoppervlakte elke drie weken te ontvangen, 75 mg docetaxel per vierkante meter elke drie weken, of 30 mg docetaxel per vierkante meter wekelijks gedurende vijf van elke zes weken. Primaire doelstelling was overleving over de gehele linie. Secundaire doelstelling was vermindering van pijn, prostaat specifiek antigeen (PSA) niveaus en de kwaliteit van leven. Alle statistische vergelijkingen waren ten opzichte van mitoxantron.

Resultaten

Ter vergelijking met de mannen van de mitoxantron groep hadden de mannen in de groep, die elke drie weken docetaxel ontvingen, een hazard ratio voor dood van 0,76 (95 procent betrouwbare interval, 0,62 tot 0,94; $P=0,009$ door de stratified log-rank test (*veel toegepast model voor overlevingsanalyse*) en degenen die wekelijks docetaxel hadden gekregen, hadden een hazard ratio voor dood van 0,91 (95 procent betrouwbare interval, 0,75 tot 1,11; $P=0,36$). De gemiddelde overleving van 16,5 maanden in de mitoxantron groep; 18,9 maanden in de groep die elke drie weken docetaxel hadden gekregen en 17,4 maanden in de groep die wekelijks docetaxel kreeg.

Tussen deze drie groepen, bij respectievelijk 32 procent, 45 procent en 48 procent van de mannen was sprake van vermindering van het serum PSA-niveau van tenminste 50 procent ($P<0,001$ voor beide vergelijkingen met mitoxantrone); 22 procent, 35 procent ($P=0,01$) en 31 procent ($P=0,08$) had voor begrenzing van de pijnvermindering; en 13 procent, 22 procent, 22 procent ($P=0,009$) en 23 procent ($P=0,05$) had verbetering van de kwaliteit van leven. Ongunstige incidenten waren ook meer gebruikelijk in de groepen die docetaxel ontvingen.

Conclusies

Behandeling met elke drie weken docetaxel, als gegeven in combinatie met prednison, lijkt tot superieure overleving en een verbeterde respons in termen van pijn, serum PSA nICWu, en kwaliteit van leven, vergeleken met mitoxantron plus prednison