



Highlights aus San Francisco: Fokus Prostatakarzinom

Prof. Dr. Martin Bögemann, Münster; Prof. Dr. Peter J. Goebell, Erlangen;
Prof. Dr. Christian Wülfing, Hamburg

Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms wurde in den letzten zehn Jahren um mehrere innovative Therapieoptionen erweitert, deren Einsatz sich an den verschiedenen Krankheitsstadien orientiert. Während für das nicht metastasierte hormonsensible Prostatakarzinom (nmHSPC) die alleinige Androgendeprivationstherapie (ADT) noch therapeutischer Standard ist, kommen bei der metastasierten Erkrankung (mHSPC) unter fortgesetzter ADT Docetaxel, Abirateron/Prednison und Androgenrezeptorantagonisten der zweiten Generation zur Anwendung. Auch für Darolutamid liegen hierzu neue Daten aus der ARASENS-Studie vor.

Beim nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) wurde für alle Androgenrezeptorantagonisten die Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen. Bei der metastasierten Erkrankung sind PARP-Inhibitoren in Kombination mit Abirateron/Prednison unter ADT möglicherweise eine neue Option, deren Wirksamkeit hinsichtlich des radiologisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) in der PROpel-Studie und der MAGNITUDE-Studie dokumentiert wurde. Die Daten wurden erstmals in San Francisco vorgestellt.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Entwicklung der medikamentösen Therapie des mHSPC,
- ✓ die Ergebnisse der ARASENS-Studie bei mHSPC-Patienten,
- ✓ Evidenzlage und Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des nmCRPC,
- ✓ ein Update zur ARAMIS-Studie zu Komorbiditäten und Begleitmedikationen,
- ✓ die Ergebnisse der PROpel- und MAGNITUDE-Studien bei mCRPC-Patienten.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINFÜHRUNG

Die medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms mit neu entwickelten Substanzen hat in den letzten zehn Jahren nicht nur zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens der betroffenen Patienten geführt, sondern auch die Differenzierung verschiedener Krankheitsstadien mit Evidenz untermauert. Insbesondere der Übergang von einem hormonsensitiven in ein kastrationsresistentes Stadium erfordert eine Anpassung der therapeutischen Strategie. Dass eine Kastration und der Einsatz von Hormonen den Verlauf eines Prostatakarzinoms beeinflussen, hat Charles Huggins bereits 1941 in seinen Studien dokumentiert, die 1966 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden [1]. Nahezu zeitgleich mit der Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Biomarker für das Monitoring des Krankheitsverlaufes löste zu Beginn der 1980er-Jahre die medikamentöse Kastration mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analoga die bis dahin übliche chirurgische Kastration ab. Die Androgendeprivationstherapie (ADT) ist bis heute Standard in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Alle weiteren medikamentösen Therapieoptionen wurden innerhalb der letzten zehn Jahre entwickelt, deren Zulassungen sich übersichtlich in vier Krankheitsstadien einordnen lassen (■ **Tab. 1**). In den folgenden Kapiteln wird die bisherige Entwicklungssituation zusammengefasst und um aktuelle Daten ergänzt, die 2022 auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in San Francisco präsentiert wurden.

	hormonsensitiv	kastrationsresistent
M0	ADT	ADT + Apalutamid
		ADT + Enzalutamid
		ADT + Darolutamid
M+	ADT + Abirateron + Prednison + Docetaxel	ADT + Chemotherapie
	ADT + Docetaxel	ADT + Abirateron + Prednison
	ADT + Abirateron + Prednison	ADT + Enzalutamid
	ADT + Apalutamid	ADT + Radium-223*
	ADT + Enzalutamid	ADT + Olaparib**
*nach zwei Linien einer systemischen mCRPC-Therapie oder fehlender Eignung für eine andere systemische Therapie		
**nach BRCA-Testung		

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DES METASTASIERTEN HORMONSENSIBLEN PROSTATAKARZINOMS (mHSPC)

Bereits 2014 stellte Christopher Sweeney auf der ASCO-Jahrestagung in Chicago die Ergebnisse der CHARTED-Studie vor, in der Patienten mit einem mHSPC jeweils zusätzlich zur ADT entweder eine Chemotherapie mit Docetaxel erhielten oder Placebo. High-Volume-Patienten mit definitionsgemäß mindestens vier Knochenmetastasen (mindestens eine außerhalb von Becken und Wirbelsäule) und/oder viszerale Metastasen profitierten mit einem Gesamtüberlebensvorteil von 17 Monaten im Gegensatz zu den Low-Volume-Patienten, bei denen kein signifikanter Überlebensvorteil dokumentiert werden konnte. Ein Update der Studie im Jahr 2016 bestätigte den Überlebensvorteil von 16,8 Monaten für die mHSPC-Patienten mit einer hohen Tumorlast [2, 3].

Karim Fizazi stellte 2017 die Ergebnisse der LATITUDE-Studie vor, in die neu diagnostizierte Patienten mit einem Hochrisiko-metastasierten hormonsensiblen Prostatakarzinom (mHSPC) eingeschlossen wurden, wenn sie mindestens zwei der drei Hochrisikokriterien a) Gleason-Score ≥ 8 , b) Vorliegen von ≥ 3 ossären Läsionen (egal wo) und c) Vorliegen messbarer viszeraler Läsionen erfüllten. Die Behandlung

Tabelle 1

Einteilung der zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen des Prostatakarzinoms abhängig von der Hormonsensitivität und der Metastasierung

Abkürzungen:

ADT = Androgendeprivationstherapie

M0 = kein Metastasennachweis in der klassischen Bildgebung

M+ = Metastasen in der klassischen Bildgebung vorhanden

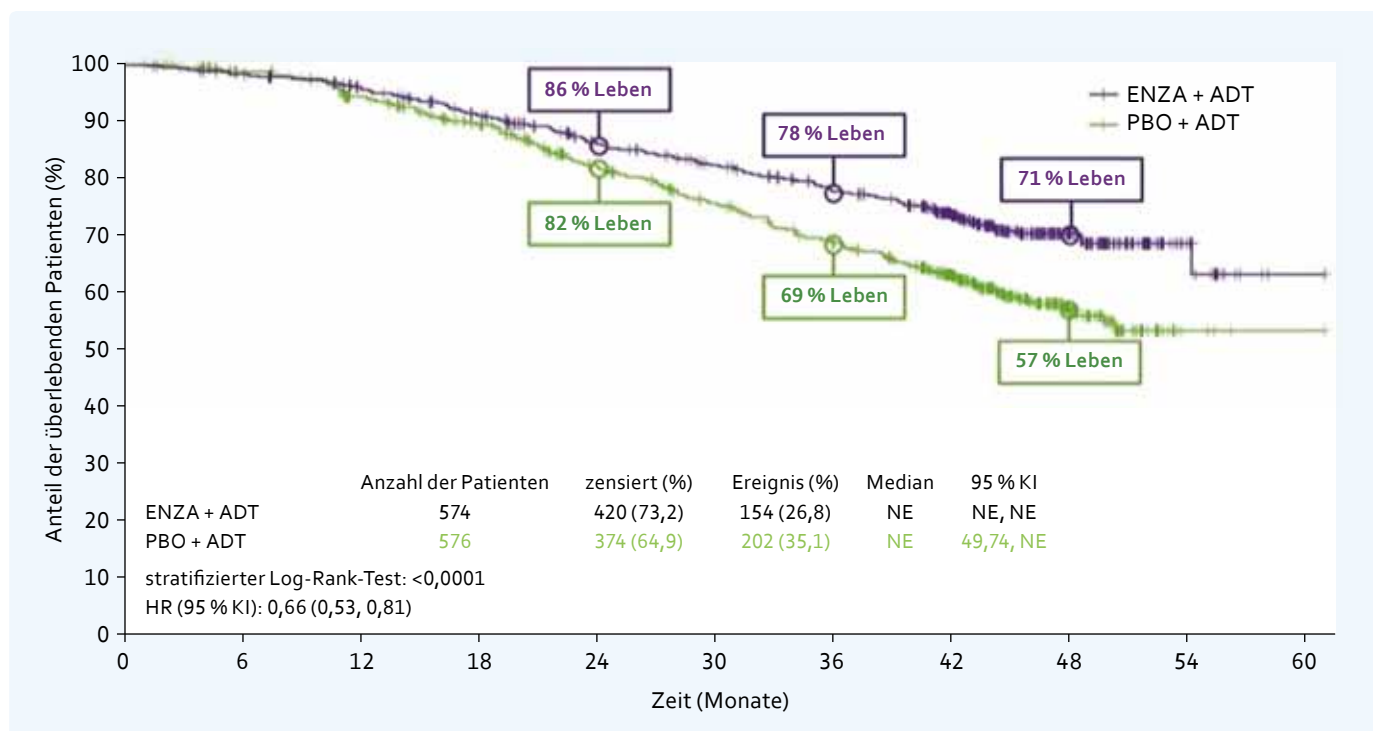
mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

BRCA = Breast Cancer

erfolgte entweder mit ADT und Abirateron/Prednison oder mit ADT und Placebo. Im Follow-up über 5,5 Jahre zeigte sich ein Gesamtüberlebensvorteil von 16,8 Monaten bei den Patienten, die mit Abirateron behandelt wurden. Die Behandlung mit Abirateron/Prednison hat im Vergleich zur Chemotherapie mit Docetaxel eine geringere Toxizität zeigen können [4, 5].

Als erster Androgenrezeptorantagonist der zweiten Generation wurde Apalutamid in Kombination mit einer ADT im Vergleich zu Placebo plus ADT bei 1052 Patienten mit einem mHSPC untersucht. In die Studie konnten sogenannte „All-comer“-Patienten unabhängig von der Tumorlast, vom Zeitpunkt der Metastasierung, von einer vorherigen Bestrahlung, von einer stattgehabten Chemotherapie oder von einer Prostatektomie eingeschlossen werden. Primäre Endpunkte der TITAN-Studie waren das Gesamtüberleben (OS) und das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS). Kim Chi stellte die Ergebnisse der Studie 2021 vor. Apalutamid verlängerte das Gesamtüberleben signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,65 (95%-KI, 0.53–0.79) [6], was sich in eine 35%ige Senkung der Sterbewahrscheinlichkeit übersetzt.

Als zweiter Androgenrezeptorantagonist erhielt Enzalutamid 2021 die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit einem mHSPC. Grundlage hierfür waren die finalen Ergebnisse der ARCHES-Studie mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer Hazard Ratio von 0,66 (95%-KI, 0.53–0.81) (● **Abb. 1**) [7] (Senkung der Sterbewahrscheinlichkeit um 34 %). Auch Enzalutamid wurde in einer „All-comer“-Studie untersucht.



Ob Patienten mit einem mHSPC und einer Standardtherapie bestehend aus ADT und Docetaxel weiter profitieren, wenn sie zusätzlich mit Abirateron und/oder einer Bestrahlung behandelt werden, untersuchten Fizazi et al. in der PEACE-1-Studie. Als ein erstes Ergebnis kann festgehalten werden, dass Patienten mit einer High-Volume-Erkrankung durch eine zusätzliche Behandlung mit Abirateron und/oder einer Bestrahlung einen zusätzlichen Überlebensvorteil von 1,5 Jahren im Vergleich zur Kombination von Chemotherapie und ADT haben [8].

Abbildung 1

Finale Auswertung zur Gesamtüberlebensrate der ARCHES-Studie (modifiziert nach [7])

Abkürzungen:
ENZA = Enzalutamid
ADT = Androgendeprivationstherapie
PBO = Placebo
CI = Konfidenzintervall
HR = Hazard Ratio
NE = nicht einschätzbar

ARASENS-STUDIE

Auf der ASCO-GU-Jahrestagung 2022 wurden von Matthew Smith die Daten der ARASENS-Studie vorgestellt. Insgesamt 1305 Patienten mit einem mHSPC wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsarme randomisiert. Das Metastasierungsmuster diente als Grundlage für eine Stratifizierung in M1a (Lymphknotenmetastasen) vs. M1b (Knochenmetastasen) vs. M1c (viszerale Metastasen), war aber kein Merkmal für die Randomisierung oder den Einschluss in die Studie. Im ersten Studienarm wurden die Patienten mit sechs Zyklen Docetaxel sowie dem Androgenrezeptorantagonisten Darolutamid 600 mg zweimal täglich und einer ADT behandelt. Im zweiten Studienarm erhielten die Patienten die gleiche Therapie, aber Placebo anstatt Darolutamid. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS). Etwa 78 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten einen Gleason-Score ≥ 8 und fast 80 % waren ösär metastasiert (M1b), was zeigt, dass es sich überwiegend um High-Risk-Patienten gehandelt hat. Der hohe Anteil von Patienten mit bei Baseline über die Norm erhöhter alkalischer Phosphatase spricht außerdem dafür, dass der Großteil der Patienten in der Studie ebenso in die High-Volume-Kategorie gehören dürften. Etwa 90 % der Patienten waren primär metastasiert, etwa 10 % sekundär wahrscheinlich im Anschluss an eine kurativ intendierte Therapie mittels radikaler Prostatektomie oder Bestrahlung (Abb. 2). Darolutamid verbesserte das Gesamtüberleben in Kombination mit einer ADT und Docetaxel im Vergleich zu Placebo signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,68. Das entspricht einer Reduktion des Sterberisikos im Beobachtungszeitraum der Studie um 32 %. Insgesamt 810 Patienten, 315 in der Darolutamid-Gruppe und 495 in der Placebogruppe, sind im Anschluss an die Studie in die Nachuntersuchungsphase eingetreten. 56,8 % der Patienten in der Darolutamid-Gruppe und 75,6 % der Patienten in der Placebogruppe erhielten während der Nachuntersuchungsphase lebensverlängernde Folgetherapien. In der Placebogruppe wurde ein größerer Anteil der jeweils nachbeobachteten Patienten mit Abirateron (46,9 %) und Enzalutamid (27,5 %) behandelt als in der Darolutamid-Gruppe (35,6 % und 15,2 %). Die Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben zeigte, dass Patienten mit einem Gleason-Score von < 8 und ≥ 8 gleich gut von der Behandlung mit Darolut-

Abbildung 2

Auswertung des Gesamtüberlebens als primärer Endpunkt der ARASENS-Studie: Darolutamid reduzierte das Sterberisiko signifikant um 32,5 %.

Die primäre Analyse erfolgte nach 533 Todesfällen (Darolutamid 229; Placebo 304). Darolutamid ist nicht zur Behandlung des mHSCP in Deutschland zugelassen (modifiziert nach [9])

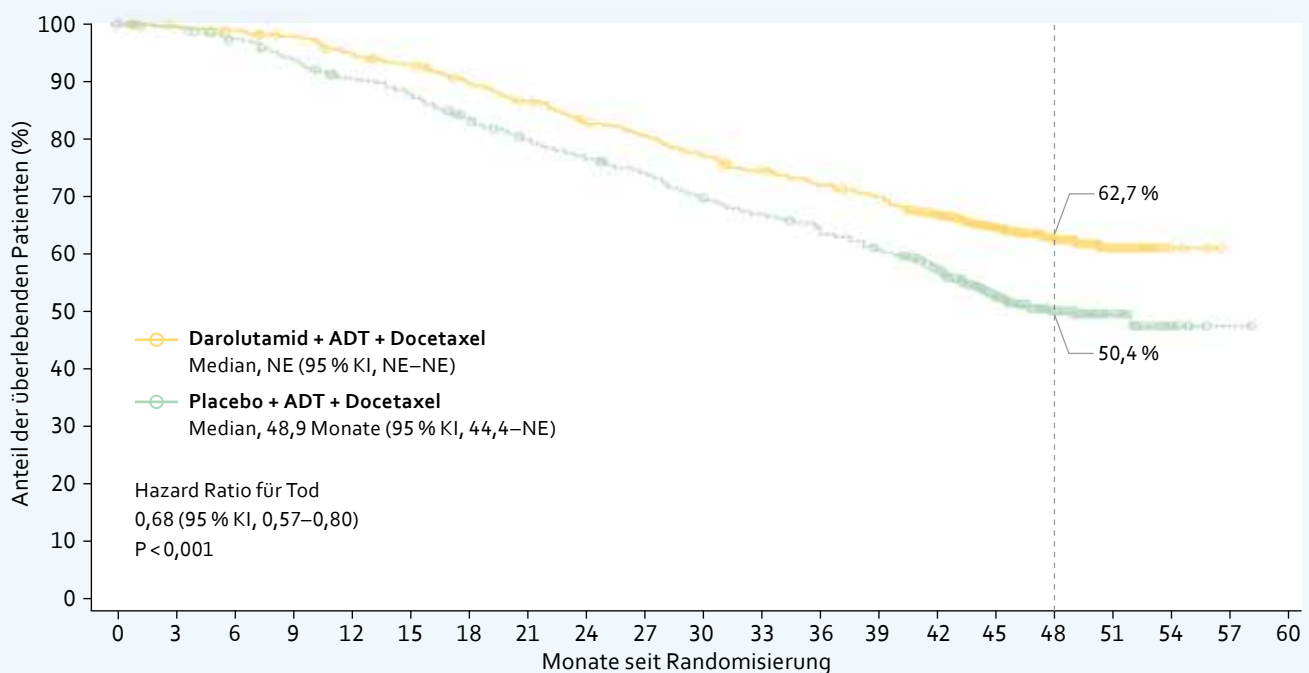
Abkürzungen:

ADT = Androgendeprivationstherapie

KI = Konfidenzintervall

HR = Hazard Ratio

NE = Nicht einschätzbar



Risikopatienten

Darolutamid	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
Placebo	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

amid in Kombination mit einer ADT und Docetaxel profitieren. Dass Gleiche galt für Patienten, die hohe bzw. normale alkalische Phosphatasewerte hatten. Die wichtigen sekundären Endpunkte wie die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, bis zur Schmerzprogression, bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) und bis zur ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie wurden alle durch die Tripeltherapie aus Darolutamid, ADT und Docetaxel signifikant verlängert. Bei der Zeit bis zur Kastrationsresistenz und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie war der Unterschied zur Placebogruppe mit einer Hazard Ratio von 0,36 und 0,39 besonders deutlich.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse unterstreicht die gute Verträglichkeit von Darolutamid selbst in Kombination mit Docetaxel. Insbesondere die mathematische Berücksichtigung der gesamten Darolutamid-/Placebobehandlungsdauer – bei der Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse für Androgenrezeptorantagonisten, wie zum Beispiel Fatigue, Frakturen, Stürze, Rash etc. – ergab keine relevanten Unterschiede zwischen der Darolutamid- und der Placebogruppe. Darolutamid ist damit eine wirksame und sichere Alternative für Patienten mit einem metastasierten hormonsensiblen Prostatakarzinom (mHSPC), die eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten können. Die Zulassung ist dazu in Deutschland aber noch nicht erteilt, wurde jedoch beantragt [9].

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DES nmCRPC

Mit den Androgenrezeptorantagonisten der zweiten Generation steht eine vielversprechende neue Option zur Behandlung von Patienten mit einem nmCRPC zur Verfügung. Die Zulassungsstudien mit der Kombination von ADT und Apalutamid oder Enzalutamid oder Darolutamid waren vom Studiendesign ähnlich. Es wurden Patienten behandelt, die unter ADT eine PSA-Verdopplungszeit von < zehn Monate hatten und in der konventionellen Bildgebung keine Fernmetastasierung aufwiesen. Patienten, bei denen im PET-CT Metastasen nachweisbar waren, und Patienten mit Lymphknotenmetastasen <2 cm Durchmesser im kleinen Becken konnten in die Studien eingeschlossen werden. Die Patienten wurden in den Studien zusätzlich zur ADT entweder mit den jeweiligen Androgenrezeptorantagonisten oder mit Placebo behandelt. Primärer Endpunkt aller Studien war das metastasenfreie Überleben; sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, aber auch je nach Studie andere Endpunkte, wie zum Beispiel die Zeit bis zum Auftreten einer Schmerzprogression oder bis zum Auftreten eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses [5, 10, 11].

APALUTAMID BEI PATIENTEN MIT HOCHRISIKO-nmCRPC: SPARTAN-STUDIE

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apalutamid/ADT wurden in der SPARTAN-Studie untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von ADT und Apalutamid im Vergleich zur alleinigen ADT das metastasenfreie Überleben mit einer Hazard Ratio von 0,28 um 72 % verlängert, das heißt, das Risiko für das Auftreten von Metastasen wurde signifikant um 72 % reduziert, und damit wurde der primäre Endpunkt der Studie erreicht [10]. Die Gesamtüberlebensdaten der Studie wurden ein Jahr später veröffentlicht, und es zeigte sich, dass auch das mediane Gesamtüberleben durch den Einsatz von Apalutamid/ADT im Vergleich zur alleinigen ADT mit einer Hazard Ratio von 0,78 signifikant verlängert werden konnte [12]. Apalutamid/ADT reduziert also das Sterberisiko um 22 %. Weitere sekundäre Endpunkte der Studie wurden ebenfalls erreicht, wie die Zeit bis zur Detektion der ersten Metastase, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur symptomatischen Progression der Erkrankung. Auch die Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie wurde durch Apalutamid/ADT signifikant mit einer Hazard Ratio von

0,63 verzögert, was einer Verbesserung um 37 % entspricht. Bei der Auswertung der Daten zu den unerwünschten Ereignissen dominierte die Fatigue, die unter Apalutamid bei 30,4 % der Patienten in der Studie registriert wurde im Vergleich zu 21,1 % der Patienten im Studienarm mit der alleinigen ADT-Therapie. Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse fielen Frakturen auf. Patienten unter einer ADT haben bekannterweise ein erhöhtes Osteoporoserisiko und somit auch ein erhöhtes Risiko für osteoporoseassoziierte Frakturen. Interessanterweise war die Rate an Frakturen mit 11,7 % im Apalutamid/ADT-Arm höher als im Studienarm mit alleiniger ADT (6,5 %). Das Sicherheitsprofil blieb bei längerer Beobachtungsdauer konsistent. Zusammenfassend weist Apalutamid/ADT eine gute Verträglichkeit auf. Die Daten der SPARTAN-Studie zeigen eindeutig, dass diese Substanz nicht nur das metastasenfreie Überleben deutlich verlängert, sondern auch das Gesamtüberleben der Patienten positiv beeinflusst [12].

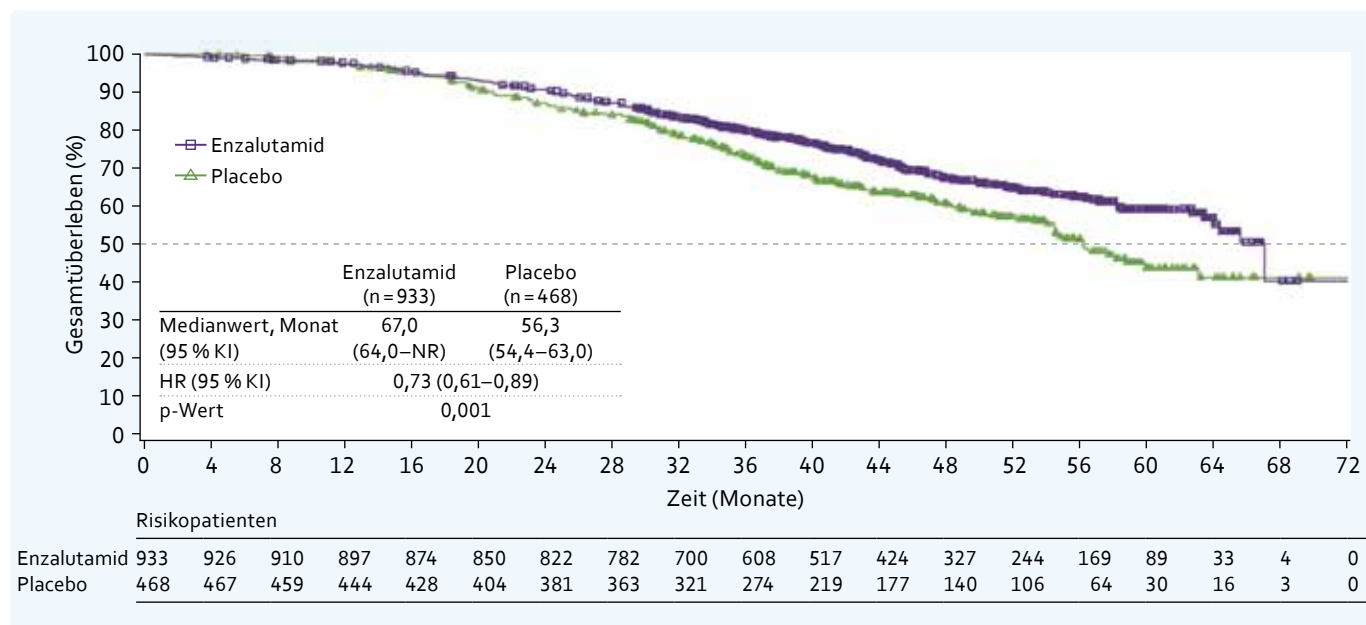
ENZALUTAMID BEI PATIENTEN MIT HOCHRISIKO-nmCRPC: PROSPER-STUDIE

Die PROSPER-Studie hatte fast identische Einschlusskriterien wie die SPARTAN-Studie, das heißt, es wurden auch Patienten mit einer kurzen PSA-Verdopplungszeit und ohne Metastasen in der konventionellen Bildgebung eingeschlossen [11]. Das Ergebnis der Studie fiel auch hier bezüglich der Wirksamkeit eindeutig zugunsten der Kombination von ADT und des Androgenrezeptorantagonisten aus: Enzalutamid/ADT konnte mit einer Hazard Ratio von 0,29 das metastasenfreie Überleben signifikant verlängern. Diese Hazard Ratio bedeutet, dass das Risiko des Auftretens von Metastasen um 71 % reduziert werden konnte. Die Ergebnisse unterscheiden sich somit bezüglich dieses Endpunktes nicht wesentlich von den Ergebnissen der SPARTAN-Studie. Auch für die PROSPER-Studie wurden inzwischen die Daten zum Gesamtüberleben publiziert (● Abb. 3), und es zeigt sich, dass auch durch den Einsatz von Enzalutamid/ADT das Gesamtüberleben signifikant verlängert werden kann (Hazard Ratio von 0,73), das heißt, das Risiko zu versterben, wurde um 27 %

Abbildung 3

PROSPER-Studie: Finale Analyse der Gesamtüberlebenszeit. Enzalutamid wurde mit einer statistisch signifikanten Abnahme des Sterberisikos um 27 % in Verbindung gebracht (modifiziert nach [13])

Abkürzungen:
HR = Hazard Ratio
KI = Konfidenzintervall
NR = nicht erreicht



reduziert. Bei den sekundären Endpunkten wurde gezeigt: Die Zeit bis zur PSA-Progression und die Zeit bis zur nächsten Systemtherapie wurden in der Studie signifikant verlängert. Bei der Auswertung der Verträglichkeitsdaten zeigte sich auch bei Enzalutamid/ADT im Vergleich zur alleinigen ADT mit 33 % gegenüber 14 % eine höhere Rate an Fatigue. Auch die Fall- oder Sturzrate der Patienten war

unter Enzalutamid mit 11 % der Patienten gegenüber 4 % im Placeboarm erhöht. Insgesamt zeigt die PROSPER-Studie in Analogie zur SPARTAN-Studie, dass auch die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit positiv zu bewerten sind [13].

DAROLUTAMID BEI PATIENTEN MIT HOCHRISIKO-nmCRPC: ARAMIS-STUDIE

Die Studie, die zur Zulassung der Kombinationstherapie von ADT und Darolutamid bei Hochrisikopatienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom geführt hat, ist die ARAMIS-Studie [5]. Auch in diese Studie wurden analog zur PROSPER- und zur SPARTAN-Studie Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als zehn Monaten unter einer bestehenden ADT eingeschlossen. Als primärer Endpunkt wurde auch hier das metastasenfreie Überleben festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren die Gesamtüberlebenszeit, die Zeit bis zur Schmerzprogression, die Zeit bis zur Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie und die Zeit bis zum Auftreten eines skelettbedingten Ereignisses. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in der konventionellen Bildgebung eine Fernmetastasierung aufwiesen. Patienten, bei denen lediglich eine lymphonodale Metastasierung im Becken dokumentiert wurde, konnten in der Studie mitbehandelt werden. Weitere Ausschlusskriterien waren eine vorherige Behandlung mit einem Androgenrezeptorantagonisten der zweiten Generation oder eine stattgehabte Chemotherapie. Ähnlich wie bei der SPARTAN- und der PROSPER-Studie wurde auch in der ARAMIS-Studie ein eindeutiges Ergebnis beim primären Endpunkt erreicht: Mit einer Hazard Ratio von 0,41 konnte das Risiko für das Auftreten von Metastasen um 59 % reduziert werden. Das mediane metastasenfreie Überleben wurde um 22 Monate verlängert. Beim Gesamtüberleben ergab sich eine Abnahme des Sterberisikos um 31 % (HR 0,69 (95%-KI, 0.53–0.88)). Die Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse waren im Darolutamid/ADT-Arm gegenüber dem alleinigen ADT-Arm unter Berücksichtigung der Behandlungsexposition nicht erhöht. Damit ist auch Darolutamid eine Substanz, die in diesem Setting hoch-effektiv und sehr gut verträglich ist [14].

ZUSAMMENFASSUNG NMCRPC UND LEITLINIENEMPFEHLUNGEN

Alle drei Androgenrezeptorantagonisten der zweiten Generation haben durch die Ergänzung zur alleinigen ADT als Kombinationstherapien erhebliche Vorteile in allen untersuchten Endpunkten für Patienten mit einem nmCRPC zeigen können. Im Vergleich zur SPARTAN- und PROSPER-Studie war das mediane Follow-up in der ARAMIS-Studie mit 29 Monaten relativ kurz (● **Tab. 2**), trotzdem konnte eine deutliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit dokumentiert werden. Die niedrige und im Vergleich zur alleinigen ADT nicht erhöhte Therapieabbruchrate von 9 % ist ein Hinweis auf die sehr gute Verträglichkeit von Darolutamid [12, 13, 14].

In den aktuellen S3-Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms wird aufgrund der klaren Studienergebnisse für Patienten mit einem nmCRPC und einem hohen Risiko für Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten) zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid mit einem Grad A empfohlen. Patienten mit einem nmCRPC sind in einer anderen Situation als die hormonsensitiven oder kastrationsresistenten Patienten mit Metastasen. Ihre Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sind meist gut und der Behandlungsdruck niedrig. Auch dieser Situation tragen die Leitlinien Rechnung, denn für die Therapieentscheidung sollen bei Patienten mit einem nmCRPC Symptomatik, Nebenwirkungen der Therapieoptionen, Patientenpräferenz, Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität, Progressionsdynamik sowie Lokalisation von Metastasen und die generelle Tumorlast mit bedacht werden [15].

	Apalutamid SPARTAN	Darolutamid ARAMIS	Enzalutamid PROSPER
Anzahl Patienten	1207	1509	1401
medianes Follow-up	52 Monate	29 Monate	48 Monate
Ereignisse (Überleben) [%]	428 [35 %]	254 [17 %]	466 [33 %]
Medianes Gesamtüberleben	73,9 vs 59,9 Monate HR: 0,78; p=0,016	NR vs NR HR: 0,69; p=0,003	67,0 vs 56,3 Monate HR: 0,73; p=0,0011
Zeit bis Schmerzprogression	HR: 0,570	HR: 0,65	–
Zeit bis Chemotherapie	HR: 0,629	HR: 0,58	33 % vs 65 %
Zeit bis SSE	–	HR: 0,48	–
Therapieabbruch	15,2 % vs 8,4%	9 %	17 % vs 9 %

Tabelle 2

Vergleichende Darstellung von Daten der Zulassungsstudien bei Patienten mit nmCRPC für Apalutamid [12], Darolutamid [14] und Enzalutamid [13].

Die zitierten Studien zeigen unterschiedliche klinische Szenarien einschließlich unterschiedlicher Patientenpopulationen und sind nicht zum Vergleich der Therapien bestimmt

Abkürzungen:

HR = Hazard Ratio

NR = nicht erreicht

SSE = symptomatisches skelettazoziiertes Ereignis

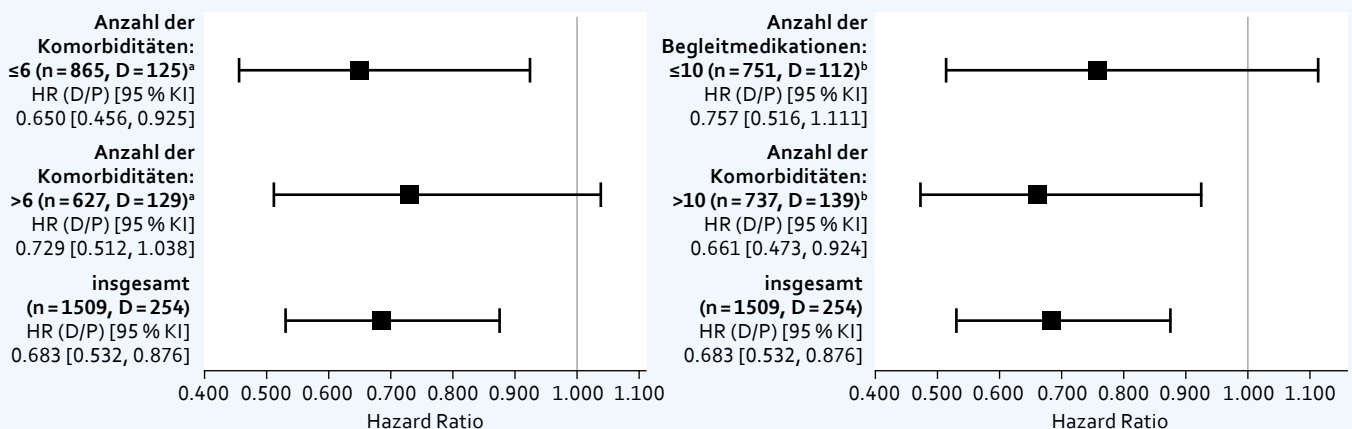
ARAMIS-UPDATE: WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT BEI KOMORBIDITÄTEN UND BEGLEITMEDIKATIONEN

Auch wegen des meist fortgeschrittenen Lebensalters haben Patienten mit einem Prostatakarzinom oft mehrere Begleiterkrankungen und nehmen dementsprechend auch mehrere Medikamente gleichzeitig ein. In diesem Zusammenhang wurde auf dem ASCO 2022 von Karim Fizazi ein Update zur ARAMIS-Studie bei Patienten mit einem nmCRPC vorgestellt, in dem in einer Post-hoc-Analyse die Gesamtüberlebensdaten in Abhängigkeit von der Anzahl der Komorbiditäten und der Begleitmedikationen dargestellt wurden. Die ARAMIS-Population hatte eine altersgerechte Komorbiditätslast mit jeweils einem Median von sechs Komorbiditäten und zehn Begleitmedikationen. 42,4 % der Patienten in der Darolutamid/ADT-Gruppe und 40,1 % der Patienten, die alleinige ADT erhielten, hatten mehr als sechs Komorbiditäten. Nahezu die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen (48,6 % und 49,3 %) hatten mehr als zehn Begleitmedikationen. Der Vorteil von Darolutamid/ADT hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens war in Bezug auf die Anzahl der Komorbiditäten und Begleitmedikationen über die Subgruppen hinweg konsistent (● **Abb. 4**). Das gilt auch für die Sicherheit von Darolutamid/ADT. Die Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse außer Fatigue und Hautausschlag war zwischen Darolutamid/ADT und alleiniger ADT ähnlich, auch bei Patienten mit vielen Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen [16].

HERAUSFORDERUNGEN BEI DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE DES mCRPC

Zugelassene Optionen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms immer zusätzlich zu einer ADT sind, wie in Tabelle 1 dargestellt, Chemotherapie, Abirateron/Prednison, Enzalutamid, Radium-223 (nach zwei Linien einer systemischen mCRPC-Therapie oder fehlender Eignung für eine andere systemische Therapie) und der PARP-Inhibitor Olaparib nach erfolgter Testung auf Mutationen des BRCA-1/2-Gens). Perspektivisch wird das in Europa noch nicht zugelassene Lutetium (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) eine weitere Option zur Behandlung des mCRPC darstellen. Ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung von Patienten mit einem mCRPC ist das sehr unterschiedliche Spektrum an bereits stattgehabten Vorbehandlungen. Je nachdem, ob sie bereits wegen eines nmCRPC oder eines mHSPC behandelt worden sind, wird das angesichts der zunehmenden Therapieoptionen die zukünftige Behandlungssituation beim mCRPC beeinflussen. Die Wirksamkeit von Zweit- und Drittlinientherapien wird angesichts der bereits erfolgten Vorbehandlungen immer wieder neu bewertet werden müssen.

Darolutamid verlängertes Gesamtüberleben gegenüber Placebo bei Patienten mit ≤6 oder >6 Komorbiditäten und bei Patienten mit ≤10 oder >10 Begleitmedikationen



PARP-INHIBITOREN ALS NEUE THERAPIEOPTION

PARP-Inhibitoren sind eine neue Substanzklasse, deren Wirksamkeit bei verschiedenen Tumorentitäten untersucht wird. Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) ist ein für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen essenzielles Enzym. Pro Tag kommt es in Körperzellen im Rahmen der normalen Zellteilungsaktivität zu 10.000 bis 20.000 DNA-Mutationen und Einzelstrangbrüchen, die repariert werden müssen. Neben PARP sind die homologen Reparaturgene (HRR) wie BRCA1, BRCA2 und Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) wichtige Bestandteile dieses Reparaturmechanismus. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Zellregulation sowie bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen, der sogenannten homologen Rekombination (HR). Mutationen in den BRCA-Genen sind mit einem erhöhten Risiko verschiedener Krebserkrankungen assoziiert, wie zum Beispiel einem Mamma-, Ovarial-, Prostata- oder Pankreaskarzinom [17, 18]. Bei gesunden Gewebezellen mit einer intakten homologen Rekombinationsreparatur hat eine PARP-Hemmung wenig Effekt. Wenn in Tumorzellen durch Mutationen des BRCA1, BRCA2 oder ATM die homologe Rekombinationsreparatur (HRR-Mutation) gestört ist, führt die zusätzliche Blockade der Einzelstrangreparatur durch PARP zum Untergang der Zelle. Die PARP-Inhibition führt also zu einer tumorspezifischen synthetischen Letalität, deren Wirksamkeit in Kombination mit weiteren Medikamenten auch bei Patienten mit einem mCRPC neue Chancen eröffnet. Auf dem ASCO-GU 2022 in San Francisco wurden die Ergebnisse von zwei neuen Studien mit einem PARP-Inhibitor vorgestellt.

OLAPARIB UND ABIRATERON BEIM mCRPC: PROPEL-STUDIE

Bei der PROPEL-Studie handelt es sich um eine Phase-III-Studie, in der die Kombination von Abirateron und Olaparib in der Erstlinie beim mCRPC mit Placebo und Abirateron verglichen wurde. Die Rationale für diese Kombination ergibt sich aus den Ergebnissen von Vorstudien, die darauf hinweisen, dass auf der einen Seite die PARP-Inhibition über eine Beeinflussung der Androgen-abhängigen Transkription die Wirksamkeit von Abirateron verstärken kann und auf der anderen Seite Abirateron eine HRR-Defizienz induziert, was eine PARP-Inhibition effektiver machen würde (Abb. 5). Durch die Kombination beider Substanzen ist eine Verbesserung der Antitumoraktivität zu erwarten, die in einer Phase-II-Studie an 171 Patienten mit einem mCRPC mit einer signifikanten Verlängerung der radiologischen progressionsfreien Überlebenszeit bereits bestätigt werden konnte. In der PROPEL-

Abbildung 4

ARAMIS-Studie: Ergebnisse der Post-hoc-Analyse zum Gesamtüberleben von nmCRPC-Patienten mit Komorbiditäten und Begleitmedikationen. Die mediane Anzahl an Komorbiditäten pro Patient betrug sechs und Begleitmedikationen zehn (modifiziert nach [16])

^aBeinhaltet nicht die Daten für Patienten ohne Komorbiditäten (Darolutamid, n = 11; Placebo, n = 6).

^bDaten für gleichzeitige Medikationen fehlten für zehn Patienten, die Darolutamid bekamen und für elf Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Abkürzungen:

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

D = Anzahl der Patienten mit einem Event (Tod)

(D/P) = (Darolutamid/Placebo)

Abbildung 5

PROpel-Studie: Darstellung der Rationale für die Kombination des PARP-Inhibitors Olaparib mit dem NHA Abirateron zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) (modifiziert nach [19])

Abkürzungen:

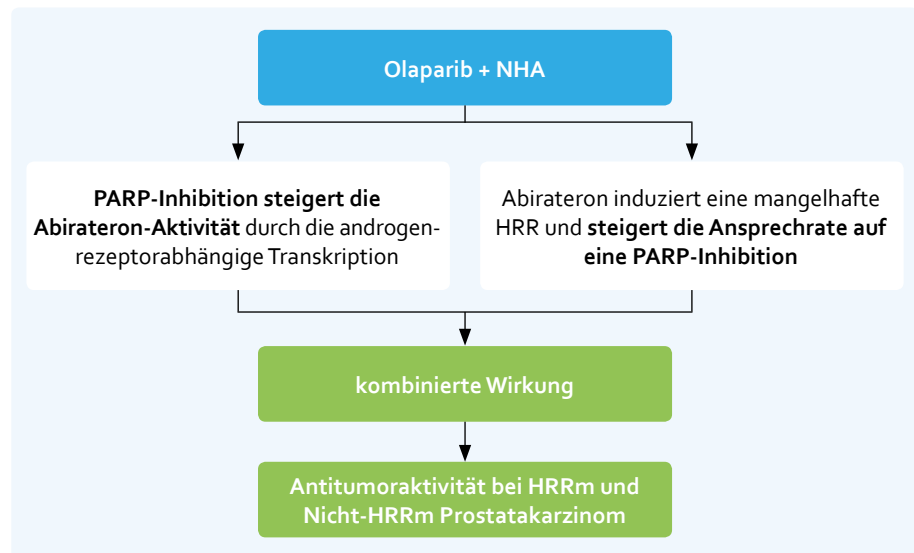
NHA = „next generation hormone agent“

AR = Androgenrezeptor

HRR = homologe Rekombinationsreparatur

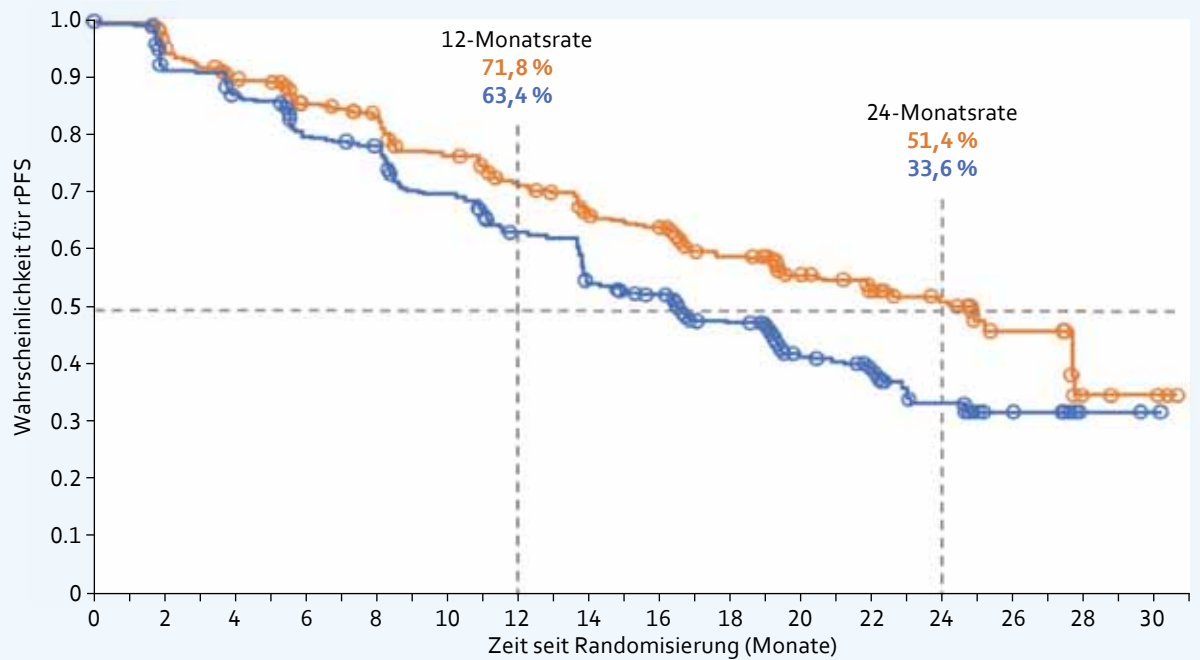
HRRm = mutierte homologe Rekombinationsreparatur

PARP = Poly(ADP-ribose)-Polymerase



Studie wurden insgesamt 796 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert auf zwei Behandlungsarme aufgeteilt. Im Olaparib-Arm wurden die Patienten mit einer Kombination aus 300 mg Olaparib zweimal täglich und 1000 mg Abirateron einmal täglich (plus 5 mg Prednison oder Prednisolon zweimal täglich) behandelt. Im Placeboarm erhielten die Patienten zweimal täglich Placebo und einmal täglich 1000 mg Abirateron (plus 5 mg Prednison oder Prednisolon zweimal täglich). Wichtig ist im Zusammenhang mit den beiden Therapiearmen, noch einmal darauf hinzuweisen, dass alle Patienten zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie erhielten; also letztlich eine Tripeltherapie mit einer Kombinationstherapie aus zwei Medikamenten verglichen wurde. Eine Vorbehandlung mit Docetaxel im Stadium des mHSPC war erlaubt, wurde aber bei der Stratifizierung berücksichtigt. Eine vorherige Gabe von Abirateron war nicht erlaubt. Eine Behandlung mit anderen „next generation hormone agents“ (NHA) musste mindestens zwölf Monate vor Aufnahme in die Studie abgesetzt worden sein. Primärer Endpunkt der Studie war das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS). Die Prävalenz von HRR-Mutationen (HRRm) wurde durch retrospektives Testen ermittelt. 22,6 % der Patienten im Olaparib-Arm und 22,4 % der Patienten im Placeboarm hatten eine Vorbehandlung mit Docetaxel erhalten. HRRm-positiv waren 27,8 % (n = 111) der Patienten in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zu 29,0 % (n = 115) in der Placebogruppe.

Ergebnis der Studie war eine 34%ige Risikoreduktion für die radiologische Progression oder das Versterben unter der Kombinationstherapie mit Olaparib und Abirateron mit einer Hazard Ratio von 0,66 (● Abb. 6). Bei der Subgruppenanalyse zum primären Endpunkt rPFS hatte weder die Lokalisation der Metastasen, eine Vorbehandlung mit Docetaxel oder das Vorhandensein von HRR-Mutationen einen signifikanten Einfluss auf das Studienergebnis. Beim Gesamtüberleben zeichnet sich ein Trend zugunsten der Kombination von Olaparib und Abirateron ab, aber die Anzahl der Ereignisse zum Auswertungszeitpunkt war für eine finale Aussage noch nicht hoch genug. Bezüglich der Therapiesicherheit ergaben sich durch die Kombination des PARP-Inhibitors Olaparib mit Abirateron unter einer ADT keine neuen Signale, und auch bei der Lebensqualität wurden keine sehr starken Einschränkungen dokumentiert [19].



Anzahl Risikopatienten

Olaparib + Abirateron	399	395	367	354	340	337	313	309	301	277	274	265	251	244	277	221	219	170	167	163	104	100	87	59	57	28	26	25	5	4	4	0
Placebo + Abirateron	397	393	359	356	338	334	306	303	297	266	264	249	232	228	198	190	186	143	141	137	87	84	73	45	43	21	17	16	2	2	1	0

	Olaparib + Abirateron (n = 399)	Placebo + Abirateron (n = 397)
Ereignisse, n (%)	168 (42.1)	226 (56.9)
Median rPFS (Monate)	24.8	16.6
HR (95 % KI)	0.66 (0.54–0.81); p<0.0001	
Präspezifisches 2-seitiges Alpha: 0.0324		
Mediane rPFS-Verbesserung um 8,2 Monate zugunsten von Olaparib und Abirateron*		

NIRAPARIB UND ABIRATERON/PREDNISON: MAGNITUDE-STUDIE

In dieser Phase-III-Studie wurde die Kombination aus dem PARP-Inhibitor Niraparib und Abirateron/Prednison (AAP) im Vergleich zu Placebo und AAP als Erstlinie bei Patienten mit einem mCRCP mit und ohne Mutationen bei der homologen Rekombinationsreparatur eingesetzt. Um die Patienten den beiden Kohorten vor Therapiebeginn zuzuordnen, wurde der Biomarkerstatus im Rahmen eines Pre-screenings ermittelt. Danach erfolgte für beide Kohorten die randomisierte Zuteilung im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme (■ **Abb. 7**). Das Design dieser Studie erlaubt demnach auch Aussagen über den Stellenwert einer Mutationsanalyse vor Therapiebeginn. Die Patienten, die keine HRR-Biomarkermutationen hatten, haben von einer Kombinationstherapie aus Niraparib, Abirateron/Prednison unter fortgeführter ADT im Vergleich zum Placeboarm nicht profitiert. 212 Patienten im Niraparib-Arm und 211 Patienten im Placeboarm hatten einen positiven Biomarkerstatus, wiesen also Mutationen in den Genen der homologen Rekombinationsreparatur auf. Etwa 41 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten BRCA2-Mutationen, etwa 20 % ATM-Mutationen. BRCA1-Mutationen waren bei 5,7 % der Patienten im Niraparib-Arm und bei 1,9 % der Patienten im Placeboarm nachweisbar. Auch bei anderen Baselinecharakteristika der Patienten mit positivem Biomarkerstatus waren geringe Dysbalancen zwischen dem Niraparib- und dem Placeboarm vorhanden. Im Niraparib-Arm waren zum Beispiel Patienten mit viszerale Metastasen häufiger (24,1 %) als im Placeboarm (18,5 %).

Abbildung 6

PROpel-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung der Wahrscheinlichkeit für eine radiologische Progression oder Tod (rPFS) als primärer Studienendpunkt. Die Kombination aus Olaparib und Abirateron* senkt das rPFS-Risiko um 34% (modifiziert nach [19])

*in Kombination mit Prednisolon oder Prednison

Abkürzungen:

rPFS = radiologische Progression oder Tod (primärer Endpunkt)

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

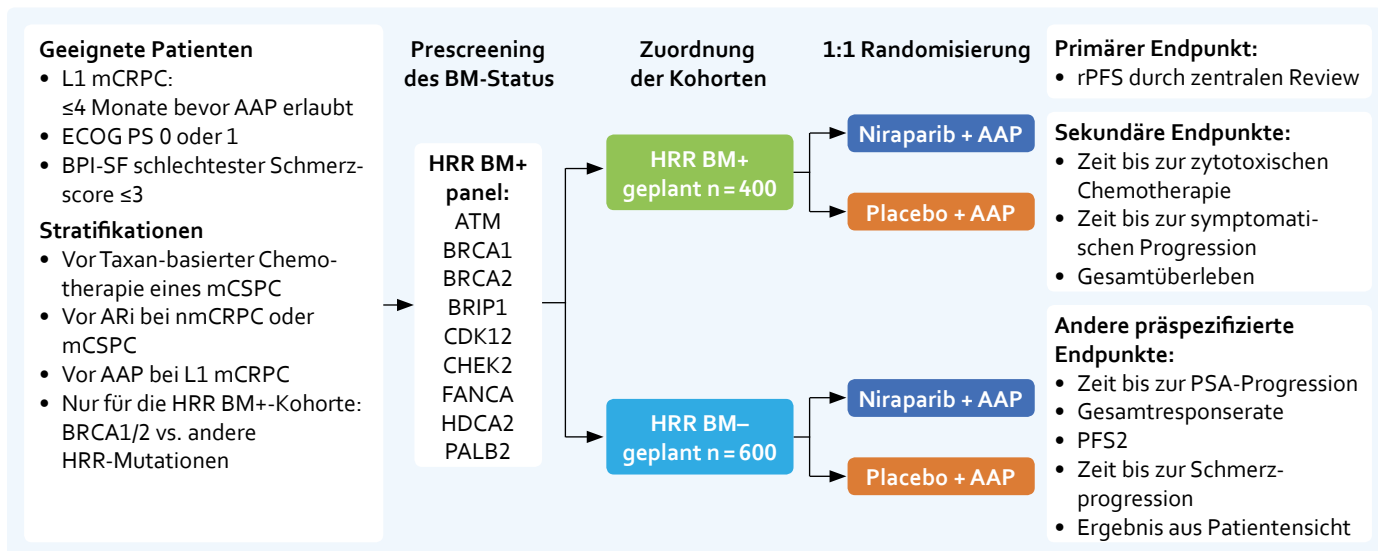


Abbildung 7

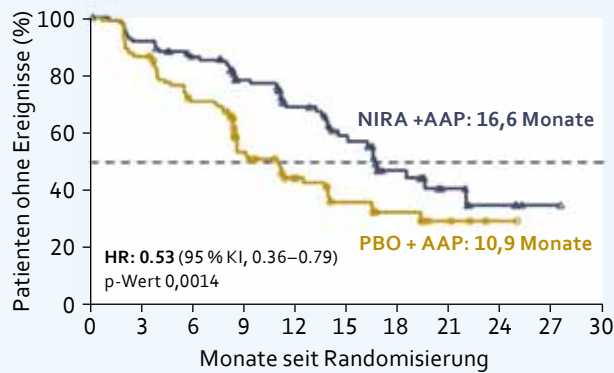
Design der MAGNITUDE-Studie: randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie mit prospektiv selektierten Biomarkerkohorten, deren HRR-Mutationsstatus getestet wurde. Studienbeginn im Februar 2019, Cut-off Zeitpunkt für die finale rPFS-Analyse am 8. Oktober 2021. Die Patienten wurden prospektiv mit Plasma, Gewebe und/oder Speichel/Vollblut getestet. Für Patienten mit negativem Plasmatest war ein Gewebetest zur Bestätigung des HRR BM-Status notwendig (modifiziert nach [20])

Abkürzungen:

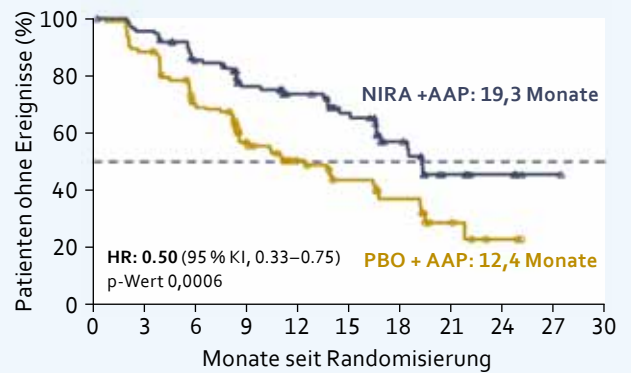
AAP = Abirateronacetat +m Prednison/ Prednisolon
 AR = Androgenrezeptor
 ARI = Androgenrezeptorinhibitor
 BM = Biomarker
 BPI-SF = Brief Pain Inventory – Kurzform
 ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
 HRR = homologe Rekombinationsreparatur
 L1 = Erstlinie
 mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
 mCSPC = metastasiertes kastrationssensitives Prostatakarzinom
 ORR = Gesamtresponserate
 OS = Gesamtüberleben
 PFS = progressionsfreies Überleben
 PFS-2 = progressionsfreies Überleben während der Zweitlinientherapie
 PSA = prostataspezifisches Antigen
 rPFS = radiologische Progression oder Tod

Die Analyse des primären Endpunktes rPFS bei den Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation ergab eine signifikante Risikoreduktion um 47 % zugunsten der Kombination Niraparib und Abirateron/Prednison unter fortlaufender ADT mit einer Hazard Ratio von 0,53 (95%-KI, 0,36–0,79) (● Abb. 8). Wenn alle Patienten mit positiven HRR-Mutationen in die Analyse des primären Endpunktes des radiologisch progressionsfreien Überlebens einbezogen werden, ist die Risikoreduktion mit 27 % zwar geringer ausgeprägt, aber immer noch statistisch signifikant (HR 0,73; 95% KI, 0,56–0,96) (● Abb. 9). Auch die Auswertung der sekundären Endpunkte wie die Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie und die Zeit bis zur symptomatischen Progression ergab Vorteile für die Gruppe der Patienten mit HRR-Mutationen unter der Kombination Niraparib und Abirateron/Prednison. Die Ergebnisse der MAGNITUDE-Studie sprechen dafür, die Patienten mit einem mCRPC auf Mutationen zu testen und die Patienten mit positiven Biomarkermutationen in der Erstlinie mit der Kombination aus einem PARP-Inhibitor und Abirateron/Prednison zu behandeln. Beim Gesamtüberleben ergab sich zum Zeitpunkt dieser Zwischenauswertung noch kein Vorteil, da bislang erst 27 % der für die Analyse notwendigen Ereignisse in der Studienpopulation erreicht wurden. Bei der Auswertung der Response-Raten (ORR, Overall Response Rate) ist hervorzuheben, dass durch die Kombinationstherapie aus Niraparib und Abirateron/Prednison unter fortlaufender ADT bei den Patienten mit einem mCRPC und positivem HRR-Mutationsstatus in 22 % der Fälle ein Complete Response (CR) und in 38 % der Fälle ein Partial Response (PR) erreicht wurde. Die Auswertung der unerwünschten Wirkungen ergab keine neuen Signale [20].

In der Diskussion im Anschluss an die Präsentation der PROpel- und MAGNITUDE-Studie wurde auf die noch unklare Situation bezüglich der Gesamtüberlebensraten hingewiesen. Außerdem sei noch nicht klar, welche Patientengruppe, die mit allen HRR-Biomarkermutationen oder die mit BRCA1/2-Mutationen, am meisten vom PARP-Inhibitor profitiert. Die Ergebnisse der beiden Studien sprechen dafür, die mCRPC-Patienten mit BRCA1/2-Mutationen mit einem Triplet aus PARP-Inhibitor, Abirateron/Prednison und ADT zu behandeln, weil sie eine schlechte Prognose haben. Zugelassen ist eine solche Kombinationstherapie aber noch nicht. Weiterer Klärungsbedarf besteht insbesondere mit Blick auf die Vorthérapien bei der Festlegung der Quelle für die Mutationsanalytik sowie bezüglich der noch unreifen Daten zum Gesamtüberleben (Gewebe oder cDNA) [21].



Anzahl Risikopatienten										
NIRA + AAP	113	103	90	65	45	31	18	9	4	1
PBO + AAP	112	97	77	43	28	20	11	5	2	0



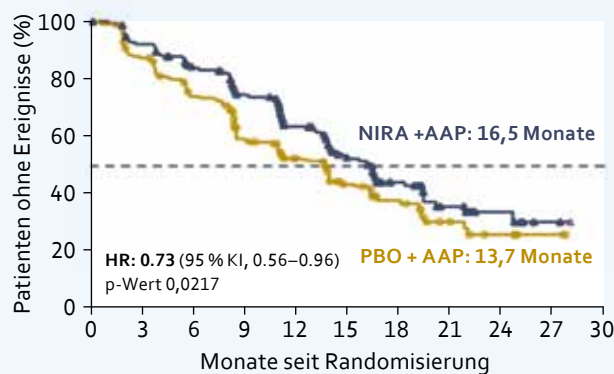
Anzahl Risikopatienten										
NIRA + AAP	113	107	90	64	49	36	23	10	5	1
PBO + AAP	112	99	73	45	32	23	14	6	2	0

Abbildung 8

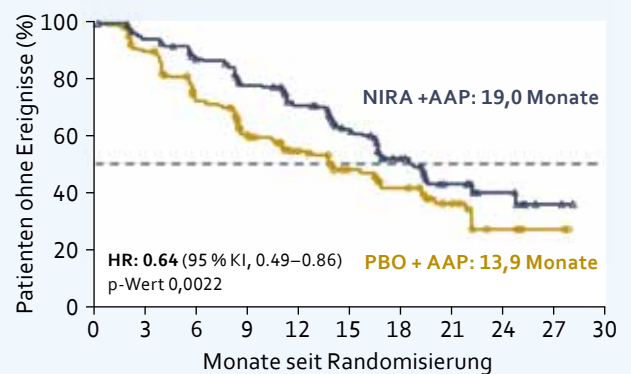
Auswertung des primären Endpunktes der MAGNITUDE-Studie in der Patientenkohorte mit BRCA1/2-Mutationen durch zentralen Review (links) und durch den Prüfarzt (rechts). Medianer Follow-up Zeitraum 16,7 Monate. Die Kombination von Niraparib und AAP senkt in dieser Kohorte das Risiko für radiologische Progression oder Tod um 47 % (modifiziert nach [19])

Abkürzungen:

AAP = Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon, BM = Biomarker, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, HRR = homologe Rekombinationsreparatur, NIRA = Niraparib, PBO = Placebo
rPFS = radiologische Progression oder Tod



Anzahl Risikopatienten										
NIRA + AAP	212	192	167	129	96	64	45	21	10	2
PBO + AAP	211	182	149	102	78	53	35	15	9	0



Anzahl Risikopatienten										
NIRA + AAP	212	197	174	136	108	75	50	23	11	2
PBO + AAP	211	187	145	103	81	58	41	20	9	0

Abbildung 9

Auswertung des primären Endpunktes der MAGNITUDE-Studie in der Patientenkohorte mit positivem HRR-Biomarkertest (HRR BM+) durch zentralen Review (links) und durch den Prüfarzt (rechts). Medianer Follow-up Zeitraum 18,6 Monate. Die Kombination von Niraparib und AAP senkt in dieser Kohorte das Risiko für radiologische Progression oder Tod um 27 % (modifiziert nach [19])

Abkürzungen:

AAP = Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon, BM = Biomarker, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, HRR = homologe Rekombinationsreparatur, NIRA = Niraparib, PBO = Placebo
rPFS = radiologische Progression oder Tod

FAZIT

- In der ARASENS-Studie verbesserte die Kombination aus Darolutamid, Docetaxel und ADT bei Patienten mit mHSPC das Gesamtüberleben und weitere klinisch relevante Endpunkte bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.
- Bei Patienten mit einem nmCRPC verbessern die Androgenrezeptorantagonisten Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid bei gleichzeitiger ADT das Gesamtüberleben und das metastasenfrem Überleben und werden in der Therapieleitlinie empfohlen.
- In einem Update zur ARAMIS-Studie waren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Darolutamid/ADT bei Patienten mit nmCRPC unabhängig von der Anzahl der Komorbiditäten und Begleitmedikationen.
- Die PARP-Inhibitoren Olaparib (PROpel-Studie) und Niraparib (MAGNITUDE-Studie) reduzieren in Kombination mit Abirateron/Prednison und einer ADT bei Patienten mit einem mCRPC das Risiko für eine radiologische Progression und senken möglicherweise auch das Sterberisiko.
- In der MAGNITUDE-Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit mCRPC die Analyse von HRR-BM-Mutationen vor Therapiebeginn sinnvoll ist, da Patienten mit Mutationen mehr von der Kombination Niraparib, Abirateron/Prednison und ADT profitieren als Patienten ohne Mutationen.

LITERATUR

1. Huggins C, Hodges CV, Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4):293–297
2. Sweeney C et al. Results from the CHAARTED Trial. ASCO-GU 2014
3. Sweeney C et al. Update CHAARTED. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 6):Abstract (and poster) 720PD
4. Fizazi K et al. LATITUDE: Phase-3-Studie bei Patienten mit kürzlich diagnostiziertem, Hochrisiko-mHNPc: Studiendesign. Poster presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2013, May 31 – June 4, 2013, Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl). Abstract TPS5097
5. Fizazi K et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–1246
6. Chi KN et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer: TITAN Study. ASCO-GU 2019 & 2021. *Clin Oncol* 2021;39(20): 2294–2303
7. Armstrong AJ et al. Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). ESMO 2021
8. Fizazi K et al. A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *J Clin Oncol* 2021;39(15)suppl
9. Smith MR et al. ARASENS Trial Overall Survival With Darolutamide Versus Placebo in Combination With ADT and Docetaxel for mHSPC. ASCO-GU 2022
10. Smith MR et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–1418
11. Hussain M et al. Enzalutamide in men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–2474
12. Small EJ et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(15suppl):5516

13. Sternberg CN et al. Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo(PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 2020; 38(suppl):abstr 5515
14. Fizazi K et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 2020;38(suppl 15):5514
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.0, Mai 2021, AWMF-Register-Nr. 043/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am 24.03.2022)
16. Fizazi K et al. Efficacy and safety outcomes of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer with comorbidities and concomitant medication from ARAMIS. ASCO-GU 2022, Abstract #256
17. Winter C et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. Ann Oncol 2016; 27:1532–1538
18. De Bono JS et al. PROfound: A randomized Phase III trial evaluating olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and a deleterious homologous recombination DNA repair aberration. J Clin Oncol 2017;35(15):suppl. TPS5091
19. Saad F et al. PROpel: phase III trial of Olaparib and abiraterone versus placebo and abiraterone as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. ASCO-GU 2022
20. Chi KN et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ASCO-GU 2022
21. Higano CS, Discussion of oral Abstracts Session A, PROpel & MAGNITUDE. ASCO-GU 2022

Autoren

Prof. Dr. Christian Wülfing
Chefarzt Urologie
Asklepios Klinik Altona
Paul-Ehrlich-Straße 1
22767 Hamburg

Prof. Dr. Martin Bögemann
Leiter des Bereichs Uroonkologie
Leiter der urologischen Studienzentrale
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, GB A1
48149 Münster

Prof. Dr. Peter J. Goebell
Leitender Oberarzt
Urologische und Kinderurologische Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstrasse 12
91054 Erlangen

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: tashatuvango – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Was ist *keine* offizielle Kurzbezeichnung für ein Stadium des Prostatakarzinoms?

- ☐ nmHSPC
- ☐ mHSPC
- ☐ mFXPC
- ☐ nmCRPC
- ☐ mCRPC

? Welcher Parameter dient bei nmCRPC-Patienten zur Einschätzung des Metastasierungsrisikos?

- ☐ Blutdruck
- ☐ BMI
- ☐ Körpertemperatur
- ☐ PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT)
- ☐ Keine Aussage ist richtig

? Welche Aussage zu den Leitlinienempfehlungen zur Anwendung von Androgenrezeptorantagonisten bei Patienten mit einem nmCRPC ist falsch?

- ☐ Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid können beim nmCRPC angewendet werden.
- ☐ Nebenwirkungen der Therapieoptionen und Komorbiditäten sind bei der Therapieentscheidung nicht zu bedenken.
- ☐ Der Einsatz von Androgenrezeptorantagonisten wird bei einer PSA-DT ≤ 10 Monate empfohlen.
- ☐ Die Patientenpräferenz sollte bei der Therapieentscheidung mit bedacht werden.
- ☐ Alle Androgenrezeptorantagonisten werden zusätzlich zu einer Androgendeprivationstherapie (ADT) verabreicht.

? Welche Aussage zum Update der ARAMIS-Studie ist richtig?

- ☐ In der ARAMIS-Studie wurde der Androgenrezeptorantagonist Enzalutamid untersucht.
- ☐ Darolutamid wurde in der Dosierung von 300 mg einmal täglich gegeben.

- ☐ Mit jeder zusätzlichen Begleitmedikation nahm die Wirksamkeit von Darolutamid ab.
- ☐ In der ARAMIS-Studie wurde auf eine Fortführung der ADT verzichtet.
- ☐ Die Patienten hatten im Median sechs Komorbiditäten und zehn Begleitmedikationen.

? Welche Aussage zur ARASENS-Studie ist falsch?

- ☐ Alle Patienten wurden mit sechs Zyklen Docetaxel behandelt.
- ☐ Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS).
- ☐ Darolutamid wurde im Verumarm in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich verabreicht.
- ☐ Es wurden insgesamt 1306 Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC eingeschlossen.
- ☐ Einer der sekundären Endpunkte war die Zeit bis zur Schmerzprogression.

? In welcher Studie wurde *kein* Androgenrezeptorantagonist untersucht?

- ☐ PEACE-1
- ☐ ARCHES
- ☐ ARAMIS
- ☐ SPARTAN
- ☐ PROSPER

? Welche Aussage zur PROpel-Studie ist richtig?

- ☐ Es wurden nur Patienten mit einem mHSPC eingeschlossen.
- ☐ In der Studie wurde die Kombination von Olaparib und Abirateron/Prednison mit Placebo und Abirateron/Prednison jeweils unter fortlaufender ADT in der Erstlinie verglichen.
- ☐ Vor Therapiebeginn wurden die Patienten in zwei Kohorten mit und ohne BRCA1/2-Mutation eingeteilt.
- ☐ Die Patienten durften in der Vorgeschichte nicht mit Docetaxel behandelt worden sein.
- ☐ Als primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben (OS) festgelegt worden.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Therapieoption ist in Deutschland *nicht* für die Behandlung von Patienten mit einem mCRPC zugelassen?

- ☐ ADT plus Abirateron/Prednison plus Niraparib
- ☐ ADT plus Olaparib
- ☐ ADT plus Enzalutamid
- ☐ ADT plus Abirateron/Prednison
- ☐ ADT plus Chemotherapie

? Welche Aussage zu PARP-Inhibitoren ist *falsch*?

- ☐ Eine PARP-Inhibition ist bei Tumorzellen mit bestimmten HRR-Mutationen wirksam.
- ☐ Die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase ist ein essentielles Enzym zur Reparatur von RNA-Einzelstrangbrüchen.
- ☐ Olaparib hat bei mCRPC-Patienten in Kombination mit Abirateron/Prednison das radiologisch progressionsfreie Überleben verlängert.
- ☐ PARP-Inhibitoren hemmen die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen.
- ☐ Die Kombination von Niraparib und Abirateron/Prednison wirkt bei Patienten mit einem mCRPC und HRR-BM-Mutationen besser als bei nicht HRR-mutierten Patienten.

? Welche Aussage zur MAGNITUDE-Studie ist richtig?

- ☐ Der PARP-Inhibitor Niraparib wurde in Kombination mit Abirateron/Prednison im Vergleich zu Placebo und Abirateron/Prednison jeweils zusätzlich zu einer ADT verglichen.
- ☐ Niraparib und Abirateron/Prednison wurden jeweils in der vollen Dosierung verabreicht.
- ☐ Vor Therapiebeginn erfolgte eine Testung auf Mutationen von Biomarkern der homologen Rekombinationsreparatur.
- ☐ Durch die PARP-Inhibition zusätzlich zu Abirateron/Prednison wurde das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) der mCRPC-Patienten verlängert.
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.