



Neue Androgenrezeptor-Antagonisten beim Prostatakarzinom: nicht nur länger, sondern auch gut leben

Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin

Prof. Dr. Peter Hammerer, Braunschweig

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist als häufigste Krebserkrankung des Mannes vor allem im Stadium der Kastrationsresistenz eine therapeutische Herausforderung. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien mit neuen therapeutischen Ansätzen initiiert, deren Ergebnisse die Leitlinien maßgeblich verändert haben und weiter verändern werden. Die vorliegende CME-Fortbildung stellt die wichtigsten Studienergebnisse zu den nicht steroidal Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation vor. Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid als jüngster Vertreter dieser Substanzklasse sind in den USA und Deutschland bereits zugelassen. Darolutamid unterscheidet sich strukturell von den anderen Substanzen. Neben einer sehr guten Wirksamkeit scheint sich die in präklinischen Untersuchungen dokumentierte nur geringe Penetration der Blut-Hirn-Schranke günstig auf das Nebenwirkungsprofil auszuwirken. Auch das Wechselwirkungspotenzial mit Arzneimitteln, die im Cytochromsystem metabolisiert werden, ist gering. Die klinischen Daten sind vielversprechend.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms,
- ✓ die Studienergebnisse von Apalutamid und Enzalutamid beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC),
- ✓ das nicht metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom als Hochrisikorerkrankung,
- ✓ die Studienergebnisse von Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid beim nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC),
- ✓ präklinische Daten zu Darolutamid,
- ✓ eine Einschätzung zur Bedeutung der Lebensqualität im Rahmen der Therapie des Prostatakarzinoms.

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 2 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



DAS PROSTATAKARZINOM – EPIDEMIOLOGIE UND NATÜRLICHER VERLAUF DER ERKRANKUNG

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Jährlich erkranken etwa 60.000 Männer in Deutschland neu an diesem Tumor. Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern steht das Prostatakarzinom mit 11,3 % in Deutschland an zweiter Stelle und bei der Betrachtung aller Todesursachen mit 3,1 % an sechster Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms [1]. Unbehandelt hat das Prostatakarzinom normalerweise einen langsamen, natürlichen Verlauf. Eine kurative Therapie ist nur im organbegrenzten Stadium möglich, das metastasierte Prostatakarzinom ist nicht mehr heilbar [2].

Mit den verfügbaren Behandlungsoptionen Operation und Strahlentherapie kann heute bei einem großen Teil der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom eine Heilung erreicht werden. Allerdings tritt bei einem Teil der Betroffenen im Lauf der Zeit ein biochemisches Rezidiv auf, also ein erneuter, durch ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung bedingter Anstieg des prostataspezifischen Antigen-(PSA-)Wertes. Aus einem biochemischen Rezidiv kann sich über einen längeren Zeitraum eine metastasierte Tumorerkrankung entwickeln; es treten dann Fernmetastasen auf und es kommt letztendlich zum tumorbedingten Tod. Einen Sonderfall des kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) mit einem bisweilen rasch progredienten Verlauf stellt das Stadium des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) dar (■ **Abb. 1**) [3]. Die durchschnittliche Krankheitsdauer des Prostatakarzinoms beträgt etwa 13 Jahre. Die Patienten sind also über einen langen Zeitraum zu betreuen.

Die Heilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist in vielen Fällen möglich.

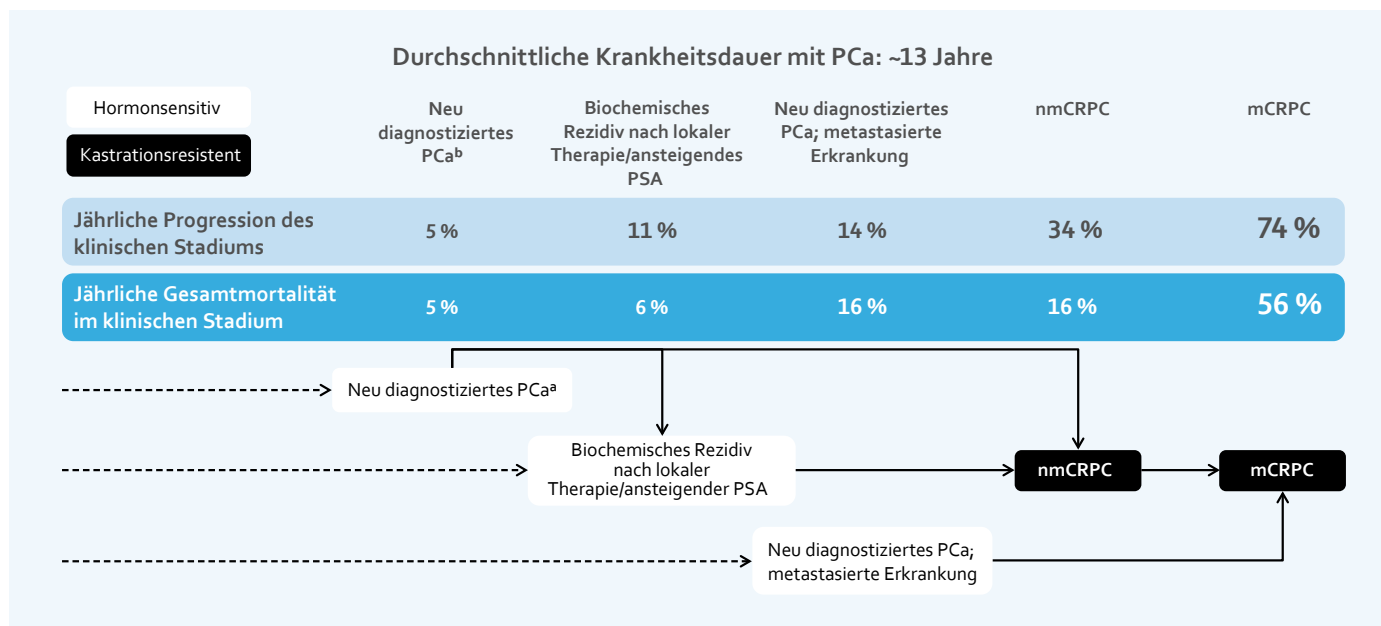
Abbildung 1

Dynamisches Progressionsmodell zur Darstellung der verschiedenen Stadien im Verlauf des Prostatakarzinoms (modifiziert nach [3])

a = gewichtete Durchschnittswerte von Patienten, bei denen eine lokal begrenzte, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung diagnostiziert wurde.

b = lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung.

PCa = Prostatakarzinom;
PSA = Prostataspezifisches Antigen;
nmCRPC = nicht metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom;
mCRPC = metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom



KRANKHEITSVERLAUF UNTER ANDROGENDEPRIVATIONSTHERAPIE (ADT)

Da das Prostatakarzinom ein testosteronabhängiger Tumor ist, lässt sich das Tumorwachstum durch eine Androgendeprivationstherapie zunächst erfolgreich verzögern. Ein hormonsensitives/-sibles Prostatakarzinom (HSPC) entspricht einem Krankheitsstadium, in dem der Tumor auf eine ADT anspricht [4]. Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten HSPC (mHSPC) – besonders diejenigen mit einem Hochrisiko-mHSPC – haben oftmals eine schlechte Prognose.

Nach einer gewissen Behandlungsdauer entsteht eine Hormon- oder Kastrationsresistenz, sodass der Tumor trotz der ADT fortschreitet ([metastasiertes]

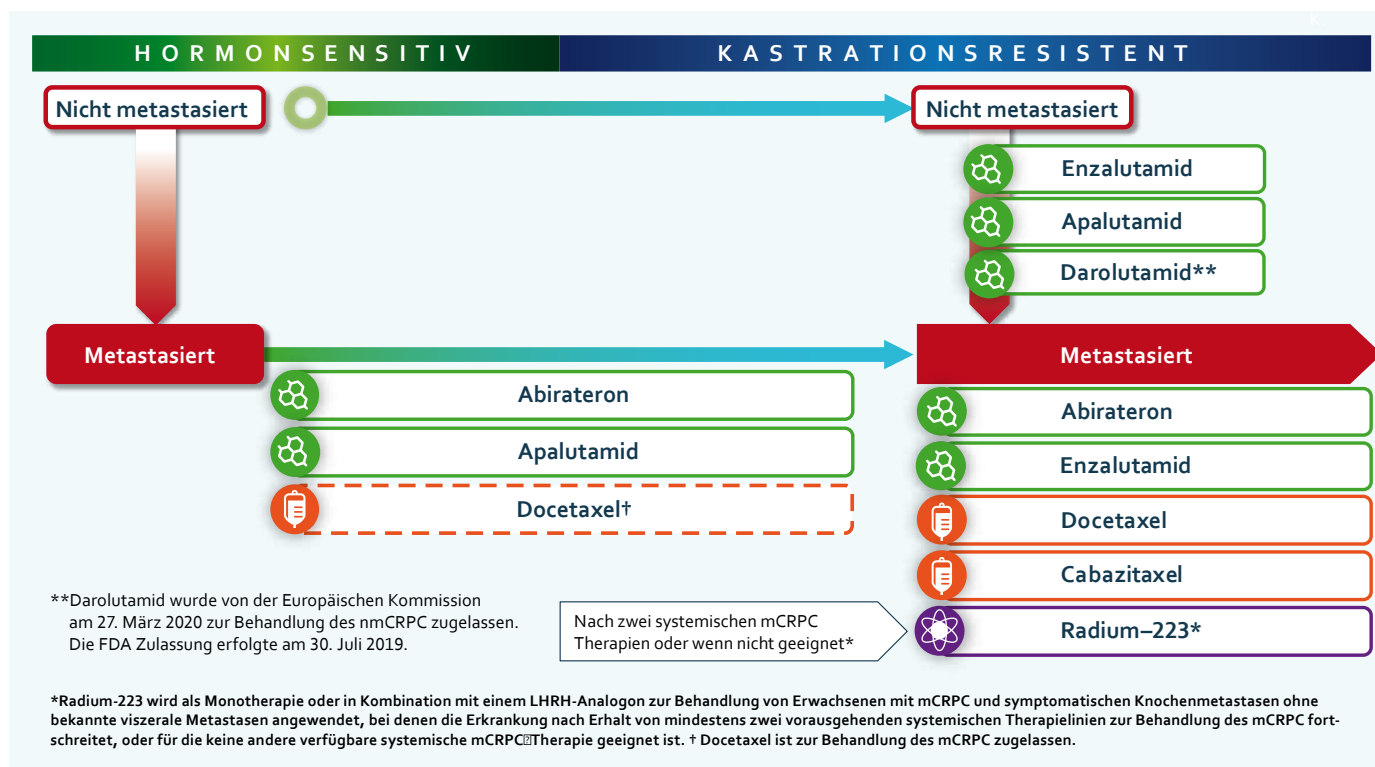
Die Kastrationsresistenz ist eine therapeutische Herausforderung.

kastrationsresistentes Prostatakarzinom = [m]CRPC). Das kastrationsresistente Stadium des Prostatakarzinoms ist in den meisten Fällen, auch nach initial kurativer Therapie, das endgültige und letal endende Tumorstadium. In diesem palliativen Behandlungszeitraum sind Lebensqualität und Gesamtüberleben die relevanten Endpunkte für die Patienten [3].

ANDROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN ALS THERAPIEOPTION BEIM mHSPC

Die Therapielandschaft beim Prostatakarzinom verändert sich derzeit mit erheblicher Geschwindigkeit. Die meisten Therapiefortschritte konnten in den Krankheitsstadien mHSPC, nmCRPC und mCRPC erreicht werden (● Abb. 2). Insbesondere zu den Wirkstoffen Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid, allesamt nicht steroidale Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation, wurden in den letzten Jahren interessante klinische Studienergebnisse veröffentlicht. Die Ergebnisse dieser Studien stützen den Stellenwert des Androgenrezeptor-Signalweges im Rahmen der Behandlung des Prostatakarzinoms [5–8]. Die Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) starteten im zeitlichen Verlauf erst nach den Studien bei Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Trotzdem werden dem natürlichen Krankheitsverlauf folgend zunächst die Ergebnisse der Studien bei Patienten mit einem mHSPC vorgestellt.

Interessante Studienergebnisse zu Androgenrezeptor-Antagonisten der 2. Generation.



APALUTAMID (TITAN-STUDIE)

In der TITAN-Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 240 mg Apalutamid täglich zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) im Vergleich zu Placebo plus ADT bei insgesamt 1052 Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSCP) untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1. 10,7 % der Patienten hatten bereits eine Vorbehandlung mit dem Zytostatikum Docetaxel. 62,7 % der Patienten hatten eine hochvolumige Erkrankung, definiert als das Vorhandensein von viszerale Metastasen und/oder mindestens vier Knochenläsionen, davon mindestens eine außerhalb von Wirbel-

Abbildung 2

Aktuelle Therapieoptionen zur Behandlung des Prostatakarzinoms

Signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben beim mHSPC durch Apalutamid.

Enzalutamid ist bei Vorbehandlung mit Docetaxel weniger vorteilhaft.

Die Studienergebnisse mit Darolutamid beim mHSPC werden noch erwartet.

säule und/oder Beckenknochen. Primäre Endpunkte dieser Studie waren das radiologisch progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zu einer zytotoxischen Chemotherapie, die Zeit bis zu einer Schmerzzunahme nach BPI-SF, die Zeit bis zur chronischen Opioidaufnahme, die Zeit bis zum Auftreten von Skelett-bezogenen Ereignissen sowie Nebenwirkungen. Nach 24 Monaten konnte mit Apalutamid im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl beim radiologisch progressionsfreien Überleben als auch beim Gesamtüberleben (Hazard Ratio 0.67; 95%-KI, 0.51 bis 0.89; $P=0.005$) dokumentiert werden. Bei den sekundären Endpunkten ergab sich nur bei der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil für Apalutamid gegenüber Placebo. Beim Nebenwirkungsprofil ergaben sich keine substanziellen Unterschiede zwischen Placebo- und Verumarm [9].

ENZALUTAMID (ENZAMET-STUDIE)

Enzalutamid wurde im Rahmen der ENZAMET-Studie in einer Dosierung von 160 mg pro Tag zusätzlich zur ADT untersucht und mit einem nicht steroidalen Antiandrogen der ersten Generation (Bicalutamid, Nilutamid oder Flutamid) plus ADT (Standardtherapie) verglichen. Insgesamt wurden 1125 Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom mit 1:1-Randomisierung in die Studie eingeschlossen. 16 % der Patienten hatten vor Randomisierung das Zytostatikum Docetaxel erhalten. 28,2 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 32,2 % der Patienten in der Standardtherapiegruppe erhielten eine früh geplante Docetaxel-Therapie mit sechs Zyklen. Der Anteil der Patienten mit einer hochvolumigen Erkrankung lag bei 52,5 %. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren das PSA-progressionsfreie Überleben, das klinische progressionsfreie Überleben sowie Nebenwirkungen. Der mediane Follow-up-Zeitraum betrug 34 Monate. Mit 102 Todesfällen in der Enzalutamid-Gruppe gegenüber 143 Todesfällen in der Gruppe mit Standardtherapie ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Enzalutamid (Hazard Ratio 0.67; 95 %-KI, 0.52 bis 0.86; $P=0.002$). Bei den sekundären Endpunkten PSA-progressionsfreies Überleben (Hazard Ratio 0.39; $P<0.001$) und klinisch progressionsfreies Überleben (Hazard Ratio 0.40; $P<0.001$) konnten zugunsten von Enzalutamid im Vergleich zum primären Endpunkt noch bessere Ergebnisse dokumentiert werden. In der Enzalutamid-Gruppe wurde eine höhere Inzidenz von Krampfanfällen und anderen unerwünschten Wirkungen dokumentiert. Sie traten vor allem bei den Patienten mit einer frühen Docetaxel-Behandlung auf. Bei den Patienten, die Docetaxel erhalten hatten, brachte die zusätzliche Behandlung mit Enzalutamid keinen Vorteil beim Gesamtüberleben (OS), führte aber zu einer deutlichen Zunahme der Toxizität [10].

DAROLUTAMID (ARASENS-STUDIE)

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Darolutamid werden seit 2016 in der ARASENS-Studie ebenfalls bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom geprüft. Daten liegen aus dieser Studie noch nicht vor. Darolutamid wurde im März 2020 zunächst für die Behandlung von Patienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom von der Europäischen Kommission zugelassen. Die FDA-Zulassung zur Behandlung des nmCRPC erfolgte bereits am 30. Juli 2019. In der ARASENS-Studie werden 2 x 600 mg Darolutamid pro Tag zusätzlich zu ADT und Docetaxel (sechs Zyklen, Gabe von Prednison/Prednisolon je nach Entscheidung des behandelnden Arztes) mit der Kombination aus Placebo, ADT und Docetaxel verglichen. In die Studie wurden 1303 Patienten mit einer Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 eingeschlossen. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Die Liste an sekundären und zusätzlichen Endpunkten ist relativ lang:

Zeit bis zum Erreichen der Kastrationsresistenz, Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie, Überleben ohne symptomatische Skelett-bezogene Ereignisse (SSE-FS), Zeit bis zum ersten Skelett-bezogenen Ereignis (SSE), Zeit bis zum Beginn einer mindestens einwöchigen Opioidaufnahme, Zeit bis zur Schmerzzunahme, Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Krankheitssymptome basierend auf dem National Comprehensive Cancer Network-Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate Symptom Index (NCCN-FACT FPSI-17) sowie Nebenwirkungen [11, ClinicalTrials.gov identifier: NCT02799602].

SONDERFALL nmCRPC

Ein nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC) liegt vor, wenn unter einer ADT trotz eines Serumtestosteronspiegels auf Kastrationsniveau (<50 ng/ml) ein biochemisches Rezidiv auftritt und in der Bildgebung keine Fernmetastasen nachweisbar sind [3]. Mit Bildgebung sind in diesem Fall die konventionelle Skelettszintigrafie mit Technetium-99m und das CT gemeint, die beide übrigens auch in allen Zulassungsstudien für neue Wirkstoffe als Standardverfahren zum Einsatz gekommen sind. Studien haben gezeigt, dass mit einem PSMA-PET bei 55 % der Patienten Knochenmetastasen entdeckt werden können, die eine negative Skelettszintigrafie haben [12, 13, 14]. Das würde bedeuten, dass in den Zulassungsstudien bei mehr als der Hälfte der dem Stadium nmCRPC zugeordneten Patienten doch Knochenmetastasen vorhanden waren, die aber mit dem Standardverfahren noch nicht entdeckt wurden. Das nmCRPC kann auch als eine Art von Schwellenwertphänomen verstanden werden: Das Karzinom kann metastasiert sein, aber die Metastasen sind mit dem Standardverfahren nicht erkennbar.

Eine PSA-Verdopplungszeit (PSADT) von weniger als acht bis zehn Monaten ist mit einem signifikanten Risiko für Metastasierungen assoziiert (■ Abb. 3), die die häufigste Todesursache sind [3, 15, 16]. Die PSA-Werte steigen schnell an, in-

Bei Kastrationsresistenz sind rasch ansteigende PSA-Werte mit einem hohen Metastasierungsrisiko assoziiert.

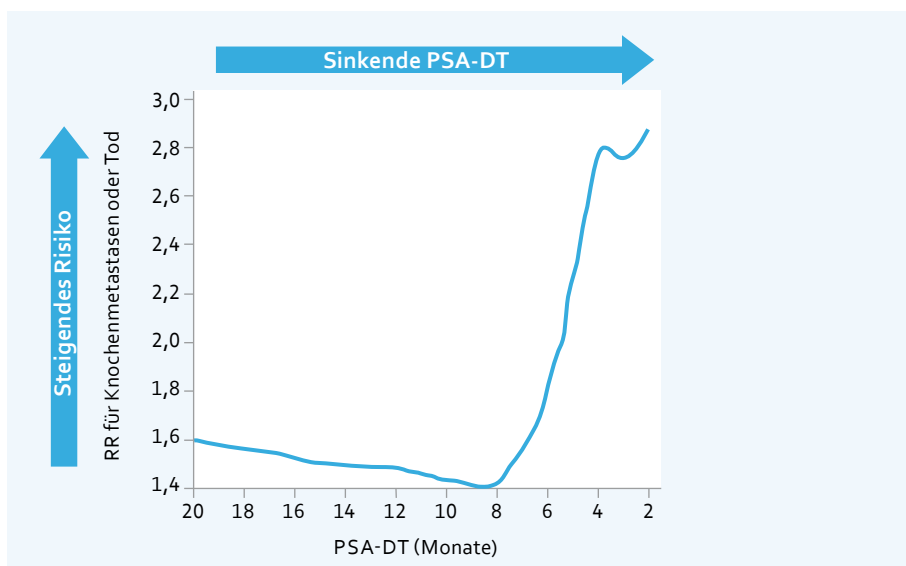


Abbildung 3

Kurze prostataspezifische Antigen-(PSA-)Verdopplungszeit (PSADT) als Prognosefaktor für ein kürzeres metastasenfreies Überleben (modifiziert nach [17, 15])

nerhalb von zwei Jahren sind etwa 20 % der Patienten verstorben und etwa ein Drittel metastasiert [15, 17]. Bis Ende 2018 war für diese Klientel keine zugelassene Therapie verfügbar, und in den Leitlinien gab es bis vor Kurzem auch keine weitere Therapieempfehlung. Diese Situation war für viele Patienten mit nahezu explodierenden PSA-Werten sehr unbefriedigend. Die Lebensqualität (QoL) ist in diesem Krankheitsstadium nicht wesentlich eingeschränkt. Die Patienten sind in der Regel asymptomatisch, und mögliche Einschränkungen sind durch die mehr oder weniger vorhandenen Nebenwirkungen der ADT bedingt. Der Erhalt der QoL ist essenziell.

ANDROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN ALS THERAPIEOPTION BEIM nmCRPC

Bislang wurden drei große Studien mit Androgenrezeptor-Antagonisten bei Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom durchgeführt und veröffentlicht. Als Einschlusskriterium in allen drei Studien wurde eine PSA-Verdopplungszeit (PSADT) von ≤ 10 unter einer bestehenden ADT vorgegeben. Wie Abbildung 3 zeigt, haben diese Patienten ein sehr großes Risiko, in kürzester Zeit Knochenmetastasen zu entwickeln. Primärer Endpunkt in allen Studien war das metastasenfreie Überleben (MFS), was der hohen klinischen Relevanz der Metastasen Rechnung trägt. Sie sind eine Hauptursache für Komplikationen und Tod beim Prostatakarzinom. Die Entstehung neuer Metastasen und deren Wachstumsverzögerung sind deshalb wichtige therapeutische Ziele. Vor allem Knochenmetastasen sind mit Schmerzen, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompressionssyndromen verbunden [18], was die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich beeinträchtigt.

APALUTAMID (SPARTAN-STUDIE)

Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid in einer Dosierung von 240 mg pro Tag wurde in der SPARTAN-Studie gegen Placebo untersucht. Bei allen Patienten wurde die Androgendeprivationstherapie fortgeführt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1 zugunsten von Verum. Insgesamt 1207 Patienten wurden randomisiert. Die mediane PSA-Verdopplungszeit war in beiden Gruppen kleiner als fünf Monate. Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer Prädisposition für Krampfanfälle waren von der Studie ausgeschlossen. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Entdeckung der ersten Metastase, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur Schmerzprogression, das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie sowie Sicherheitsdaten. Als explorative Endpunkte wurden unter anderem auch die Patientenbefragungen des Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) sowie des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D-3L) durchgeführt. Der primäre Endpunkt wurde mit einem deutlichen Ergebnis erreicht: In der Apalutamid-Gruppe betrug der Median des metastasenfreien Überlebens 40,5 Monate im Vergleich zu 16,2 Monaten in der Placebogruppe. Daraus ergibt sich eine Hazard Ratio für Metastasierung oder Tod von 0.28 (95 %-KI, 0.23 bis 0.35; $P < 0.001$). Auch bei den sekundären Endpunkten erwies sich Apalutamid im Vergleich zu Placebo als überlegen, wenn auch nicht in allen Punkten mit statistischer Signifikanz. Die Zeit bis zur Entdeckung der ersten Metastase, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur Progression der Symptome waren unter Apalutamid statistisch signifikant länger als unter Placebo ($P < 0.001$). Relevante Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität aufgrund der Ergebnisse der Patientenbefragungen (FACT-P; EQ-5D-3L) konnten nicht dokumentiert werden. Folgende substanzbezogene Nebenwirkungen traten unter Apalutamid häufiger auf als in der Placebogruppe: Fatigue (30,4 % vs. 21,1 %), Rash (23,8 % vs. 5,5 %), Stürze (15,6 % vs. 9,0 %), Frakturen (11,7 % vs. 6,5 %), Hypothyreose (8,1 % vs. 2,0 %) und Krampfanfälle (0,2 % vs. 0 %) [18].

ENZALUTAMID (PROSPER-STUDIE)

Enzalutamid wurde in der PROSPER-Studie mit einer Dosierung von 160 mg pro Tag bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit bei insgesamt 1401 randomisierten Patienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und rasch ansteigenden PSA-Spiegeln im Verhältnis 2 : 1 mit Placebo verglichen. Die ADT wurde in beiden Gruppen fortgeführt. Die PSA-Verdopplungszeit betrug im Median 3,7 Monate. Wie bei der SPARTAN-Studie mit Apalutamid waren auch hier Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer Prädisposition für Krampfanfälle ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt des metastasenfreien

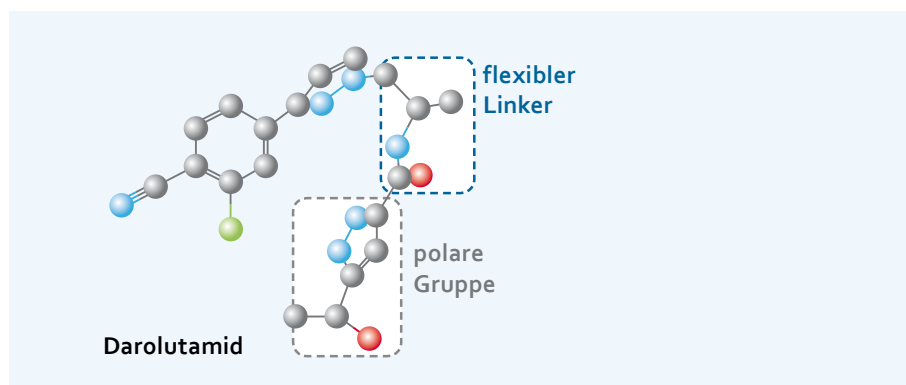
Lebensqualität ist auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium wichtig.

Apalutamid: Wirksam beim nmCRPC mit Rash als häufigster Nebenwirkung.

Überlebens wurde auch in dieser Studie mit einem sehr deutlichen und statistisch signifikanten Ergebnis erreicht: In der Enzalutamid-Gruppe wurden im Median 36,6 Monate erreicht, in der Placebogruppe 14,7 Monate (Hazard Ratio für Metastasierung oder Tod 0.29, 95%-KI 0.24 bis 0.35; $P < 0.001$). Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur PSA-Progression, die PSA-Response-Rate basierend auf einem PSA-Abfall von mindestens 50 % ab Baseline, die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, die Lebensqualität, das Gesamtüberleben sowie Sicherheitsdaten. Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Enzalutamid gegenüber Placebo statistisch signifikant verlängert: im Median von 3,9 auf 37,2 Monate (Hazard Ratio 0.07; $P < 0.001$). Eine PSA-Progression wurde bei 22 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe gegenüber 69 % der Patienten in der Placebogruppe beobachtet. Statistisch signifikant war auch die Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie durch Enzalutamid gegenüber Placebo: 39,6 vs. 17,7 Monate; Hazard Ratio 0.21; $P < 0.001$, wobei eine solche Therapie bei 15 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und bei 48 % der Patienten in der Placebogruppe eingeleitet wurde. Eine Verschlechterung der Lebensqualität wurde in der Enzalutamid-Gruppe nicht beobachtet. Als häufigste Nebenwirkung unter Enzalutamid im Vergleich zu Placebo wurde Fatigue berichtet (33 % vs. 14 %). Weitere Nebenwirkungen waren unter anderem Stürze (17 % vs. 8 %), Hypertonie (12 % vs. 5 %), kardiovaskuläre Ereignisse (5 % vs. 3 %) sowie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen (5 % vs. 2 %). Trotz Ausschluss der Patienten mit einer entsprechenden Risikoanamnese wurden bei drei Patienten in der Enzalutamid-Gruppe schwere Krampfanfälle dokumentiert, die innerhalb von 180 Tagen nach Therapiebeginn auftraten [19].

DAROLUTAMID – EIN WEITERE THERAPIEOPTION MIT STRUKTURELLEN BESONDERHEITEN

Darolutamid ist ein weiteres nicht steroidales Antiandrogen der zweiten Generation, das sich in seiner Molekülstruktur nachweislich von Apalutamid und Enzalutamid unterscheidet. Es ist ein polares Molekül mit flexibler Struktur (■ Abb. 4), das mit hoher Affinität und Selektivität an den Androgenrezeptor bindet und



auch gegenüber Rezeptormutanten wie zum Beispiel W741L und F876L aktiv ist (■ Abb. 5). Die Bindungsaffinität zum GABA-Rezeptor Typ A ist niedrig [20]. In einem präklinischen Modell konnte gezeigt werden, dass Darolutamid durch seine spezifische Struktur die Blut-Hirn-Schranke nur in sehr geringem Ausmaß durchdringt. Das Verhältnis der Hirn-Blut-Konzentration beträgt bei Darolutamid 8 %, bei Apalutamid 85 % und bei Enzalutamid 81 %. Da auch im Zentralnervensystem Androgenrezeptoren sowie die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Senkung der Krampfschwelle relevanten GABA-Rezeptoren lokalisiert sind, haben diese präklinischen Daten eine klinische Bedeutung. Die unter Enzalutamid stark ausgeprägte Fatigue, das höhere Risiko von Krampfanfällen sowie kognitive Störungen werden auf die hohe Anreicherung des Antiandrogens im Gehirn zurückge-

Enzalutamid: Wirksam beim nmCRPC mit Fatigue als häufigster Nebenwirkung und neurologischen Auffälligkeiten

Präklinische Daten zeigen für Darolutamid nur geringe Anreicherung im Gehirn.

Abbildung 4
Strukturformel von Darolutamid
(modifiziert nach [21])

Darolutamid:

- Nicht-steroidaler AR Antagonist
- Bindet mit hoher Affinität und Selektivität an AR und verhindert DHT Bindung an AR
- Aktiv gegen AR Mutanten (z. B. W741L, F876L)
- Antagonistische Eigenschaften in Zellen, die erhöhte AR Spiegel aufweisen
- Niedrige Durchgängigkeit der Blut-Hirn-Schranke

AR = Androgenrezeptor;
DHT = Dihydrotestosteron;
PSA = Prostataspezifisches Antigen;
HSP = Hitzeschock-Proteine;
P = Phosphat;
Nucleus = Kern

↑↑ PSA
↑ Wachstum
↑ Überleben

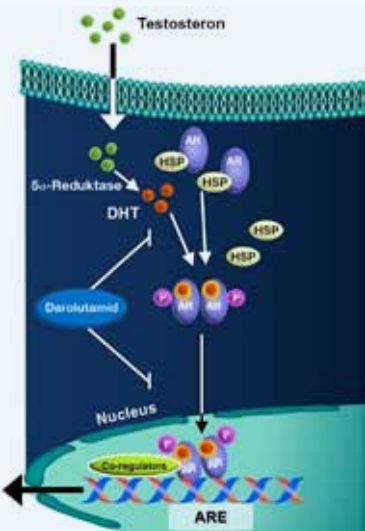


Abbildung 5
Wirkmechanismus
von Darolutamid
(modifiziert nach
[21, 34])

führt. Da sich Darolutamid praktisch nicht im ZNS anreichert, kann ein günstigeres Nebenwirkungsprofil erwartet werden [21, 22, 23].

Im Rahmen des klinischen Prüfprogramms der Phasen I und II (ARADES und ARAFOR) erwies sich Darolutamid bei Patienten mit fortschreitend metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom in der Dosierung von 600 mg zweimal täglich als gut wirksam und gut verträglich. Eine Reduktion der PSA-Spiegel um 50 % wurde bei 83% der Patienten (25/30) und um 90 % bei 30% der Patienten (9/30) nach einer zwölfwöchigen Behandlung erreicht. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder einem besonderen Risiko für Krampfanfälle waren nicht ausgeschlossen und es wurden im Studienverlauf keine Krampfanfälle beobachtet. Die Einnahme von Darolutamid zusammen mit Nahrung führte zu einer etwa zweifach höheren Absorption des Wirkstoffes [24, 25].

ARAMIS-STUDIE: DAROLUTAMID BEI HOCHRISIKO-nmCRPC

Die Wirksamkeit und Sicherheit von zweimal täglich 600 mg Darolutamid zusätzlich zur fortgeführten ADT bei insgesamt 1509 Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurden im Rahmen der ARAMIS-Studie untersucht. Die Einnahme von Darolutamid erfolgte den Erkenntnissen aus dem Phase-I-Studienprogramm folgend zusammen mit Nahrung. Das Randomisierungsverhältnis gegenüber Placebo betrug 2 : 1. Die mediane PSA-Verdopplungszeit der in die Studie eingeschlossenen Patienten lag bei 4,5 Monaten. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder einem erhöhten Krampfanfallrisiko waren im Gegensatz zu den bereits beschriebenen vergleichbaren Studien mit Apalutamid (SPARTAN) und Enzalutamid (ENZAMET) nicht von der Studie ausgeschlossen. Primärer Endpunkt war das metastasenfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Schmerzprogression, die Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelett-bezogenen Ereignis und die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie definiert. Um Veränderungen der Lebensqualität zu dokumentieren, wurden während der Beobachtungszeit in festgelegten Intervallen folgende standardisierte Assessments angewendet: Brief Pain Inventory Short-Form (BPI-SF), Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P), EuroQol Group 5-dimension 3-level (EQ-5D-3L) und die Quality of Life Questionnaire Urinary Symptoms Subscale der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EQRTC-QLQ-PR25) [26].

**Auch Darolutamid ist bei
Patienten mit nmCRPC wirksam.**

ARAMIS-STUDIE: WIRKSAMKEIT VON DAROLUTAMID

Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen wurde durch Darolutamid zusätzlich zur ADT im Vergleich zu Placebo plus ADT statistisch signifikant verlängert. Abbildung 6 zeigt für die Patienten in der Darolutamid-Gruppe ein medianes metastasenfreies Überleben von 40,4 Monaten gegenüber 18,4 Monaten in der Placebogruppe (Hazard Ratio für Metastasierung oder Tod 0.41; 95%-KI 0.34 bis 0.50; $P < 0.001$) (● Abb. 6). Das bedeutet für

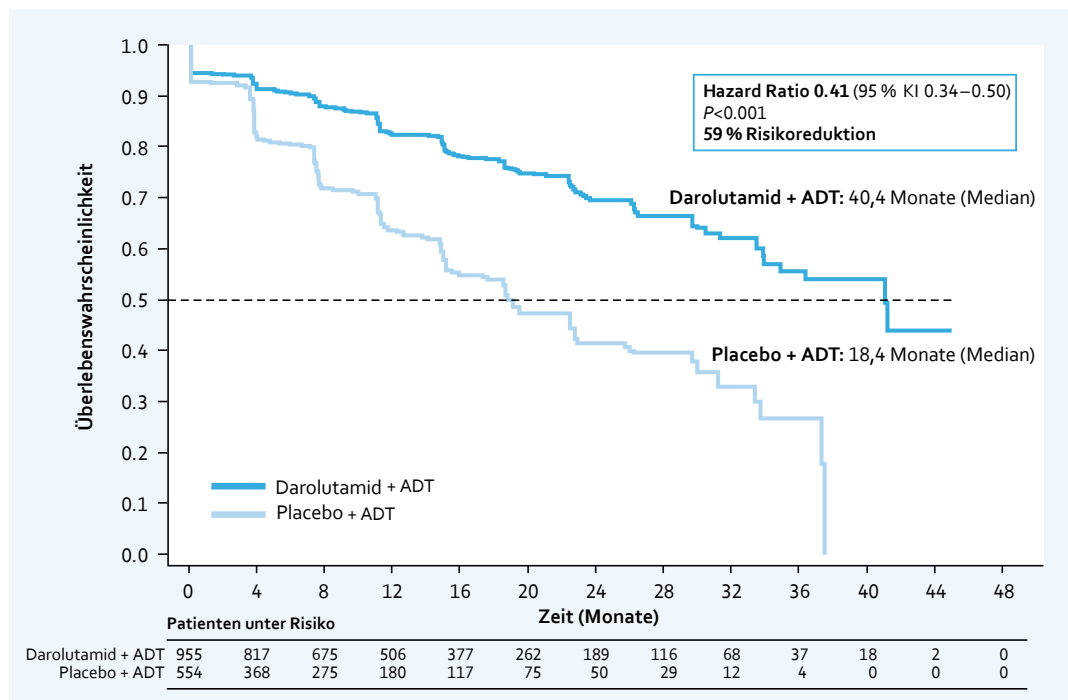


Abbildung 6
ARAMIS-Studie,
primärer Endpunkt:
metastasenfreies
Überleben
(modifiziert nach [26])

betroffene Patienten eine durch Darolutamid plus ADT im Durchschnitt um fast 2 Jahre (22 Monate) verlängerte Zeit ohne Metastasen. Bei allen sekundären Endpunkten ergab sich unter Darolutamid ein klinisch relevanter Trend zur Verbesserung gegenüber Placebo. Bei der Primäranalyse konnte beim Gesamtüberleben ein Vorteil für Darolutamid dokumentiert werden (Hazard Ratio für Tod 0.71; 95%-KI 0.5 bis 0.99; $P = 0.045$) (● Abb. 7). Die von den Patienten berichtete Lebensqualität,

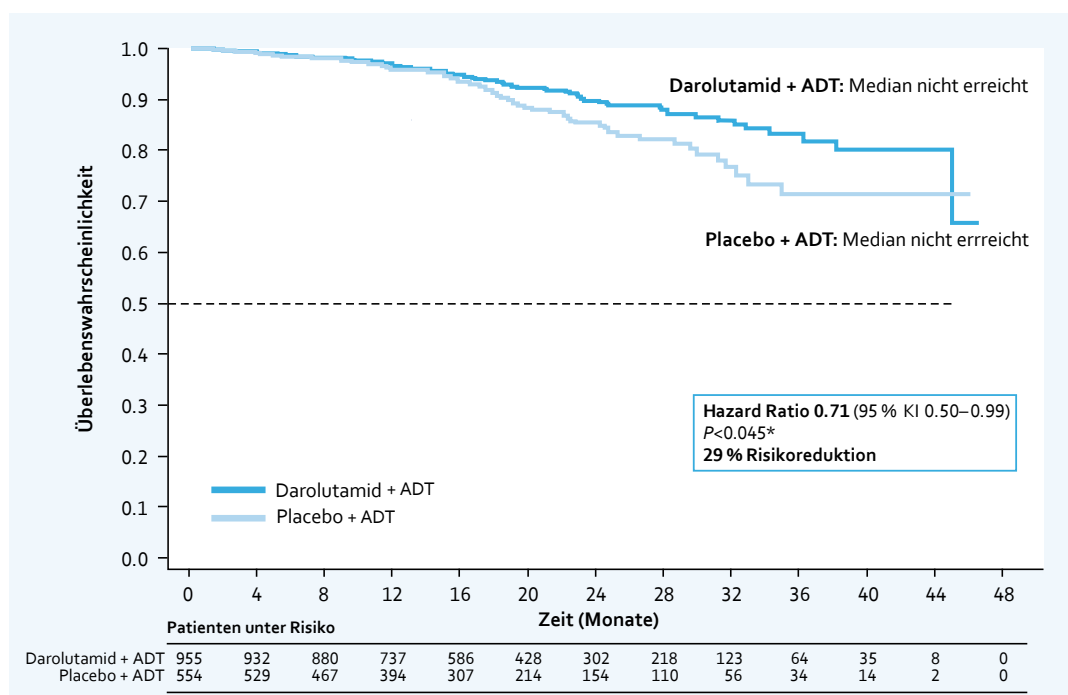


Abbildung 7
ARAMIS-Studie,
finaler Endpunkt:
Gesamtüberleben
(modifiziert nach [26])

* p-Wert nicht signifikant
(hierarchische Testung der
sekundären Endpunkte;
Signifikanzniveau von
0,05 wurde zwischen
der Primär- und der End-
analyse aufgeteilt)

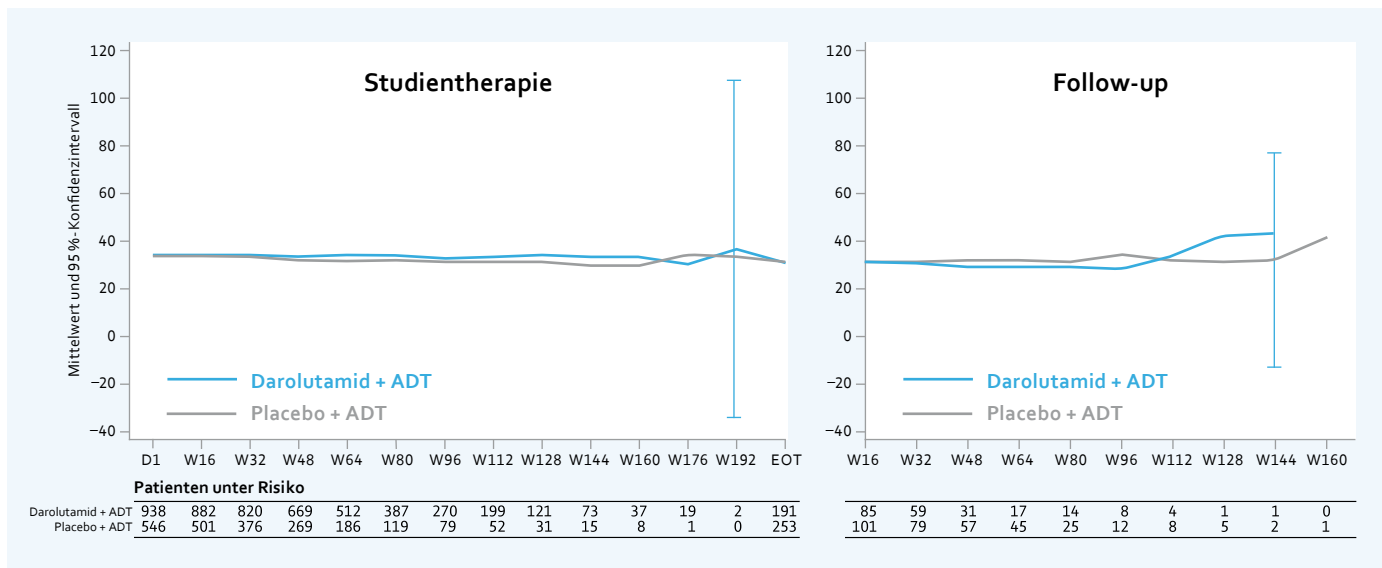


Abbildung 8
ARAMIS-Studie, FACT-P PCS
(Functional Assessment of
Cancer Therapy – Prostate;
Prostate Cancer Subscore)
(modifiziert nach [26])

in Abbildung 8 dargestellt am Verlauf der FACT-P Score-Werte, war in beiden Behandlungsgruppen gleich (● Abb. 8). Die adjustierte Auswertung der Assessments BPI-SF, FACT-P und EQRTC-QLQ-PR25 ergab, dass Darolutamid bezüglich der Urinary Symptoms Subscale und der Bowel Symptoms gegenüber Placebo von den Patienten konsistent favorisiert wurde ($p < 0.01$) [26]. Die Behandlung mit Darolutamid verzögerte im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit einer ADT auch die Schmerzentwicklung [32].

ARAMIS-STUDIE: SICHERHEIT VON DAROLUTAMID

Die Sicherheitsdaten aus den bisherigen präklinischen und klinischen Studien basieren üblicherweise auf relativ niedrigen Fallzahlen. Mit den 1509 Patienten der ARAMIS-Studie konnten auch die interessanten Ergebnisse zur Sicherheit aus dem bisherigen Studienprogramm bestätigt werden. Von den Patienten in der Darolutamid-Gruppe berichteten 83,2 % über Nebenwirkungen im Vergleich zu 76,9 % der Patienten in der Placebogruppe. Die meisten Nebenwirkungen waren mit einem Grading von 1 oder 2 leicht (54,6 % vs. 54,2 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 24,8 % vs. 20,0 % der Patienten dokumentiert. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich: 8,9 % unter Darolutamid plus ADT und 8,7 % unter Placebo plus ADT. Mit Ausnahme von Fatigue war die Inzidenz der Nebenwirkungen („any AE“, d. h. alle Nebenwirkungen) in beiden Gruppen vergleichbar (83,9 % vs. 76,9 %). Krampfanfälle wurden sowohl unter Darolutamid als auch unter Placebo mit einer Inzidenz von 0,2 % dokumentiert, obwohl Patienten mit einer entsprechenden Vorgeschichte oder Risikoanamnese nicht ausgeschlossen waren. Für Darolutamid ergaben sich auch in dieser Studie keine Hinweise für eine Herabsetzung der Krampfschwelle. Außerdem wurde unter Darolutamid im Vergleich zu Placebo trotz einer hohen Rate an Co-Medikationen in beiden Studienarmen keine höhere Inzidenz von Stürzen oder Frakturen beobachtet, wie das unter Apalutamid in der SPARTAN-Studie und unter Enzalutamid in der PROSPER-Studie der Fall war. Bei den mit dem Zentralnervensystem assoziierten Nebenwirkungen wie zum Beispiel Konzentrations- und Gedächtnisstörungen gab es zwischen Darolutamid und Placebo ebenfalls keinen Unterschied, was mit der in präklinischen Untersuchungen dokumentierten niedrigen Penetrationsrate von Darolutamid durch die Blut-Hirn-Schranke zusammenhängen könnte [26].

**Patienten favorisieren
Darolutamid bei ausgewählten
Kriterien für die Lebensqualität.**

**Gute Verträglichkeit von
Darolutamid bei Patienten
mit nmCRPC dokumentiert.**

ZULASSUNGS- UND LEITLINIENSTATUS DER NEUEN ANDROGEN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN

Alle drei Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation sind von der FDA zugelassen und in der aktuellen Guideline (Version 1 vom 16. März 2020) des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) für Prostata Cancer [27] für die systemische Therapie von Patienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom zusätzlich zu einer ADT aufgeführt, wenn die PSA-Verdopplungszeit weniger als zehn Monate beträgt. In Deutschland ist Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) zugelassen, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, und für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit ADT zugelassen [28]. Enzalutamid ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom (Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC), zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT und bei Männern, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist sowie zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, zugelassen [29]. Die Zulassung von Darolutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, wurde am 27. März 2020 erteilt [35]. In den aktuellen Leitlinien der EAU zur Behandlung des Prostatakarzinoms sind alle neuen Androgenrezeptor-Antagonisten aufgeführt [2]. Die deutsche S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms wird zurzeit überarbeitet [2].

NEBENWIRKUNGEN UND LEBENSQUALITÄT

Die Verlängerung des Lebens und eine gleichzeitig gute Lebensqualität sind die wichtigsten Ziele im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom, wenn die PSA-Werte unter einer Androgendeprivationsbehandlung (ADT) erneut rasch ansteigen und damit das Stadium der Kastrationsresistenz beginnt. In diesem Krankheitsstadium haben die meisten Patienten eine noch gute Lebensqualität, sind symptomfrei, haben aber ein hohes Risiko, Metastasen zu entwickeln und früh zu versterben. Eine unter fortgesetzter ADT neu begonnene Behandlung mit zusätzlichen Medikamenten, wie zum Beispiel Androgenrezeptor-Antagonisten, sollte im optimalen Fall bei diesen Patienten nicht nur die Entwicklung von Metastasen möglichst lange hinauszögern, sondern auch die Lebensqualität nicht beeinträchtigen. Nebenwirkungen von Medikamenten werden intuitiv mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert, insbesondere wenn Patienten aufgrund ihres Alters und bestehender Komorbiditäten mehrere Medikamente einnehmen. Die Literatur über die Beeinflussung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen von Medikamenten ist jedoch überschaubar, erst recht bei Patienten mit einem Prostatakarzinom. In einer Untersuchung zur Abschätzung von „Utilities“ und „Disutilities“ bei mHSPC-Patienten, die unter anderem mit Docetaxel behandelt wurden, finden sich Hinweise, dass vor allem Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö von den Patienten deutlich als Disutility beurteilt werden [30]. In einer weiteren Untersuchung mit einem anderen Patientengut wurde versucht, die Frage zu beantworten, ob Medikamente, die nur das progressionsfreie Überleben (PFS) ermöglichen, aus der Sicht des Patienten auch die Lebensqualität erhalten. Dabei stellte sich heraus, dass die Aufrechterhaltung der Lebensqualität für Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom wichtig ist und deshalb auch der Minimierung von therapiebedingten Nebenwirkungen eine große Bedeutung

Darolutamid ist beim nmCRPC jetzt auch in Deutschland zugelassen.

Nebenwirkungen werden mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert.

zukommt. Je schwerer die Nebenwirkungen von Medikamenten, die einen Tumor nur für kurze Zeit unter Kontrolle halten, desto weniger Bedeutung wurde diesen Medikamenten von den Patienten beigemessen [31].

ANDROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN UND LEBENSQUALITÄT

Was bedeutet das für die Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation? Im Rahmen der Studien mit nmCRPC-Patienten wurden in den Studien SPARTAN für Apalutamid, PROSPER für Enzalutamid und ARAMIS für Darolutamid standardisierte Assessments zur Dokumentation der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf durchgeführt und ausgewertet. Alle drei Wirkstoffe führten nicht zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Für Darolutamid wurden aber im Vergleich zu Placebo nicht nur geringere Inzidenzen von substanzbedingten Nebenwirkungen dokumentiert als für Apalutamid und Enzalutamid, sondern es fanden sich bei allen drei verwendeten Assessments zur Lebensqualität auch Hinweise, dass die Patienten Darolutamid gegenüber Placebo favorisierten. Die Behandlung mit Darolutamid verzögert im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit einer ADT die Schmerzentwicklung und die Entwicklung krankheitsbedingter Symptome. Bezogen auf die EORTC-QLQ-PR25-Subskalen ergab sich ein signifikanter Vorteil für Darolutamid bei der Verzögerung der Entwicklung von Darmsymptomen und Harnwegssymptomen ($p < 0.01$). Bei den Zeiten bis zu einer Verschlechterung der durch die Hormonbehandlung bedingten Symptome, der Sexualfunktion und der Notwendigkeit von Inkontinenzhilfen konnten zwischen Darolutamid und Placebo keine Unterschiede dokumentiert werden [32]. Insbesondere bei den mit dem Zentralnervensystem assoziierten Nebenwirkungen scheint Darolutamid einen deutlichen Vorteil zu bieten, was an der in präklinischen Untersuchungen nachgewiesenen geringeren Penetration des Moleküls durch die Blut-Hirn-Schranke liegen mag. In den Studien mit Apalutamid und Enzalutamid waren Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer Prädisposition für Krampfanfälle ausgeschlossen, in den Darolutamid-Studien war das nicht der Fall. Darolutamid verlängerte in der ARAMIS-Studie das metastasenfreie Überleben und zeigte einen positiven Trend für das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit nmCRPC unter fortgeführter ADT, ohne dass ein Unterschied bei der Nebenwirkungsinzidenz zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet wurde [26]. Patienten mit einem Prostatakarzinom oder hohen PSA-Konzentrationen nehmen aufgrund ihrer Begleiterkrankungen meist mehrere Medikamente ein [33]. Darolutamid hat ein niedriges Potenzial für klinisch relevante Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die im Cytochromsystem metabolisiert werden [34]. Alles in allem sind das günstige Voraussetzungen für Darolutamid als eine neue und vielversprechende Therapieoption ohne Einschränkung der Lebensqualität.

LITERATUR

1. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. 2017, Berlin: RKI
2. European Association of Urology (EAU). Guidelines Prostate Cancer, Chapter 6 Treatment, Section 6.1.4.1.1.6. New compounds, www.uroweb.org (Zugriff am 15.04.2020)
3. Scher HI et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLoS One 2015; 10: d0139440
4. Moul JW et al. Hormone naïve prostate cancer: predicting and maximizing response intervals. Asian J Androl 2015; 17(6): 9290–9235
5. Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017; 377: 352–360

**Darolutamid beim nmCRPC:
Neue Therapieoption ohne Einschränkung der Lebensqualität.**

6. James ND et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338–351
7. Armstrong AJ et al. Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or Placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl 7S): abstract 687
8. Chi KN et al. Updated results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CAB) versus abiraterone (ABI) or enzalutamide (ENZ) in poor prognosis metastatic CRPC. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl): abstract 5006
9. Chi KN et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13–24
10. Davies ID et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121–131
11. Smith MR et al. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Presented at: ASCO-GU, San Francisco, CA. February 8–10, 2018. Abstract TPS383
12. Schwarzenboeck SM et al. PSMA ligands for PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2017; 58: 1545–1552
13. Eiber M et al. Prostate-specific membrane antigen ligands for imaging and therapy. *J Nucl Med* 2017; 58: Suppl 2: 67S-76S
14. Beheshti M et al. Evaluation of prostate cancer bone metastases with 18F-NaF and 18F-fluorocholine PET/CT. *J Nucl Med* 2016; 57: Suppl 3: 55S–60S
15. Smith MR et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31(30): 3800–3806
16. Gartrell BA, Saad F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 335–345
17. Smith MR et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2918–2925
18. Smith MR et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–1418
19. Hussain M et al. Enzalutamide in men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465–2474
20. Moilanen AM et al. ODM-201 – new generation androgen receptor inhibitor with excellent anti-androgenic and antitumor activity in non-clinical models of CRPC. *Eur J Cancer* 2013; 49: Suppl 2: S685. abstract
21. Moilanen AM et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015; 5: 12007
22. Zurth C et al. Higher blood–brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 7S): Abstract 156
23. Sandmann S et al. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide compared to [14C]Darolutamide in rats using whole-body autoradiography. Presented at the ASCO-GU Cancers Symposium, San Francisco, February 14–16, 2019. abstract
24. Fizazi K et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate Cancer (ARADES): an open-label phase I dose-escalation and randomized phase II dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 975–985
25. Massard C et al. Pharmacokinetics, Antitumor Activity and Safety of ODM-201 in Patients with Chemotherapy-naïve Metastatic castration-resistant Prostate Cancer: An Open-label Phase I study. *Eur Urol* 2016; 69: 834–840

26. Fizazi K et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 380(13): 1235–1246
27. National Comprehensive Cancer Networks, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer, Version 1, March 16, 2020, PROS 14
28. Fachinformation Apalutamid (Erleada®) Stand 01/2020
29. Fachinformation Enzalutamid (Xtandi®) Stand 10/2018
30. Hall F et al. Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSCP) and treatment-related adverse events. Quality of Life Research 2019; 28: 1191–1199
31. Jenkins V et al. Do drugs offering only PFS maintain quality of life sufficiently from a patient's perspective? Results from AVALPROFS (Assessing the VALue to patients of PROgression Free Survival) study. Supportive Care in Cancer 2018; 26: 3941–3949
32. Fizazi K et al. Impact of darolutamid (DARO) on pain and quality of life (QoL) in patients (pts) with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 2019; 37, suppl_15: 5000
33. Li H et al. Comorbidities and concomitant medication use in men with prostate cancer or high levels of PSA compared to matched controls: a GPRD analysis. J Cancer Epidemiol 2012; 2012:291704
34. Zurth C et al. Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamid: In Vitro and Clinical Studies. Eur J Drug Metab Pharmacokin 2019; 44: 747–759
35. Fachinformation Darolutamid (Nubeqa®) Stand 03/2020

Autoren

Prof. Dr. med Peter Hammerer
Facharzt für Urologie
Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH
Salzdahlumer Str. 90
38126 Braunschweig

Professor Dr. med. Kurt Miller
Senior Consultant
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: © paulaphoto – shutterstock.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 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Wie viele Patienten erkranken in Deutschland jährlich neu an einem Prostatakarzinom?

- ☐ Etwa 40.000
- ☐ Etwa 60.000
- ☐ Etwa 80.000
- ☐ Etwa 100.000
- ☐ Etwa 120.000

? Welche der folgenden Substanzen ist kein Androgenrezeptor-Antagonist?

- ☐ Apalutamid
- ☐ Enzalutamid
- ☐ Tolbutamid
- ☐ Darolutamid
- ☐ Cyproteronacetat

? Welche Aussage ist richtig? Das mittlere Erkrankungsalter liegt beim Prostatakarzinom bei ...

- ☐ etwa 39 Jahren.
- ☐ etwa 49 Jahren.
- ☐ etwa 59 Jahren.
- ☐ etwa 69 Jahren.
- ☐ etwa 79 Jahren.

? Welche Aussage zum nmCRPC ist falsch?

- ☐ Eine PSADT von weniger als acht bis zehn Monaten ist mit einem signifikanten Risiko für Metastasierungen assoziiert.
- ☐ Eine Androgendeprivationstherapie ist bei diesen Patienten im Prinzip ausgereizt, wird aber in Kombination mit Androgenrezeptor-Antagonisten fortgeführt.
- ☐ Durch die konventionelle Skelettszintigrafie sind auch kleine Metastasen bei den betroffenen Patienten sicher auszuschließen.
- ☐ Androgenrezeptor-Antagonisten können bei Patienten mit nmCRPC die metastasenfreie Überlebenszeit signifikant verlängern.

- ☐ Die PSA-Werte sinken bei mehr als der Hälfte der Patienten nach Beginn der Therapie mit Androgenrezeptor-Antagonisten deutlich ab.

? Welche Aussage ist korrekt? In der PROSPER-Studie ...

- ☐ wurde Apalutamid mit Enzalutamid verglichen.
- ☐ wurden Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom eingeschlossen.
- ☐ zeigen die Patienten bereits regelmäßig mittelstarke bis starke Krankheitssymptome.
- ☐ betrug der Median des metastasenfreien Überlebens für Enzalutamid 36,6 Monate
- ☐ war in beiden Therapiearmen keine Androgen-deprivationstherapie (ADT) erlaubt.

? Welche Aussage zu Darolutamid ist korrekt? Darolutamid ...

- ☐ ist ein Androgenrezeptor-Agonist.
- ☐ reichert sich stark im ZNS an.
- ☐ durchdringt die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Ausmaß.
- ☐ hat ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als Enzalutamid.
- ☐ verursacht als häufigste Nebenwirkung eine starke Fatigue.

? Welche der nachfolgenden Aussagen zur ARAMIS-Studie ist richtig?

- ☐ Bei den Patienten in der Darolutamid-Gruppe wurde die metastasenfreie Überlebenszeit im Durchschnitt um 22 Monate gegenüber Placebo verlängert.
- ☐ Patienten mit einem Krampfanfallrisiko waren ausgeschlossen.
- ☐ In der Studie wurde auf die Erhebung von Daten zur Lebensqualität verzichtet.
- ☐ Die Dosis von Darolutamid betrug 300 mg zweimal täglich.
- ☐ Bei den Patienten in der Darolutamid-Gruppe traten deutlich mehr Krampfanfälle auf als in der Placebogruppe.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welches Symptom oder Phänomen kann bei Knochenmetastasen auftreten?

- ☐ Schmerzen
- ☐ Bewegungseinschränkungen
- ☐ Pathologische Frakturen
- ☐ Rückenmarkskompressionssyndrom
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zur SPARTAN-Studie ist richtig?

- ☐ Patienten mit Krampfanfallrisiko konnten in die Studie eingeschlossen werden.
- ☐ In der Apalutamid-Gruppe betrug der Median des metastasenfreien Überlebens 19 Monate.
- ☐ Die Dosierung von Apalutamid betrug 240 mg täglich.
- ☐ Die Lebensqualität der Patienten konnte mit Apalutamid signifikant verbessert werden.
- ☐ Die Androgendeprivationstherapie (ADT) wurde mit der ersten Apalutamid-Dosis abgesetzt.

? Welche Aussage zur Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom ist falsch?

- ☐ Die Lebensqualität hat für Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom eine hohe Bedeutung.
- ☐ Patienten mit einem hormonsensitiven Prostatakarzinom haben in der Regel eine gute Lebensqualität.
- ☐ Wenn im Rahmen einer Chemotherapie Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auftreten, so werden diese von den betroffenen Patienten als negativer Nutzen (Disutility) beurteilt.
- ☐ Wenn ein Medikament einen Tumor nur kurzfristig kontrollieren kann, sinkt der Wert dieses Medikamentes in der Beurteilung der Patienten umso mehr, je stärker die Nebenwirkungen sind.
- ☐ In der ARAMIS-Studie hat sich bei Patienten mit nmCRPC die Lebensqualität unter der Therapie mit Darolutamid im Vergleich zu Placebo signifikant verschlechtert.