



Diagnose Hochrisiko nmCRPC – ein interaktiver Patientenfall

Dr. Eva Hellmis, Duisburg

Prof. Dr. Ahmed Magheli, Berlin

Prof. Dr. Hans-Peter Lipp, Tübingen

Zusammenfassung

Zur Behandlung des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) stehen drei Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation zur Verfügung. Wenn es unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zu einem schnellen Wiederanstieg des PSA-Spiegels mit einer als wichtiger Biomarker identifizierten Verdopplungszeit von <10 Monaten kommt und in der klassischen Bildgebung keine Metastasen nachweisbar sind, haben die Patienten ein sehr hohes Risiko, dass sich innerhalb der nächsten zwei Jahre Metastasen entwickeln.

Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid verlängern bei dieser Patientenklientel sowohl das metastasenfreie Überleben (MFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) deutlich. Die Wirksamkeit und Anwendungssicherheit der Substanzen sind vergleichbar gut; beim Spektrum und der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen gibt es Unterschiede. Darolutamid ist sehr gut verträglich und hat zudem noch ein günstiges Interaktionsprofil.

Wenn es unter der Therapie mit einem Androgenrezeptor-Antagonisten zu einem erneuten Progress oder zur Entwicklung von Metastasen kommt, wird das Therapieschema gewechselt. Für Apalutamid liegen Daten zum progressionsfreien Überleben unter der Zweitlinientherapie (PSF-II) vor, dass die nachfolgende Therapie ihre Effektivität nicht verliert.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den Stellenwert der Bildgebung für die Diagnose des nmCRPC,
- ✓ den Stellenwert der PSA-Verdopplungszeit für die Therapie des nmCRPC,
- ✓ die Ergebnisse der klinischen Studien zur Wirksamkeit der neuen Androgenrezeptor-Antagonisten,
- ✓ die Unterschiede zwischen den Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation,
- ✓ erste Ergebnisse zur Therapie des mCRPC nach Progress eines Hochrisiko-nmCRPC.

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 (DR. HELLMIS)

Die meisten Patienten mit einem Prostatakarzinom erhalten ihre Erstdiagnose im Stadium einer nicht metastasierten lokalisierten Erkrankung. Ein Teil dieser Patienten entwickelt mit der Zeit ein biochemisches Rezidiv und wird je nach Lokalisation systemisch mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) behandelt. Bei diesem palliativen Behandlungskonzept entwickelt sich im weiteren Verlauf eine Androgenresistenz einhergehend mit einer erneuten Progression und einer konsekutiven Metastasenentwicklung. Insgesamt können drei Szenarien unterschieden werden: Es gibt Patienten, die operiert wurden und danach zum Beispiel wegen eines positiven Absetzungsrandes eine adjuvante Radiatio erfahren sowie ein biochemisches Rezidiv entwickelt haben, anschließend mit einer ADT behandelt wurden und deren PSA erneut ansteigt. Das zweite Szenario sind Patienten, die primär kurativ bestrahlt wurden, dann ein biochemisches Rezidiv erfahren sowie eine ADT erhalten haben und bei denen unter dieser Therapie das PSA wieder ansteigt. Als drittes Szenario gibt es Patienten, die weder operiert noch bestrahlt wurden, bei denen eine Hormontherapie als primäre Behandlung ihres Prostatakarzinoms eingeleitet wurde und bei denen dann die PSA-Werte erneut ansteigen. Die Bandbreite an möglichen Patienten im Hinblick auf Alter, Zeitraum der Progression nach Diagnosestellung, Zeitdauer der vorherigen ADT und PSA-Verdopplungszeit ist groß (● **Abb. 1**) [1, 2], und nicht alle sind gleich stark gefährdet. Die Herausforderung liegt darin, diejenigen Patienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) rechtzeitig zu identifizieren und zu behandeln, die ein besonders hohes Risiko haben. Insgesamt schätzt man den Anteil dieser Hochrisiko-nmCRPC an den gesamten Patienten, die mit ADT behandelt werden und ein PSA-Rezidiv haben, bei 2 bis 8 %.

Abbildung 1

Heterogene Zusammensetzung der nmCRPC-Population; etwa 2 bis 8 % aller Patienten mit einem Prostatakarzinom (modifiziert nach [1, 2])

Abkürzungen

ADT = Androgendeprivationstherapie

PSA = Prostataspezifisches Antigen

PSA-DT = PSA-Verdopplungszeit

nmCRPC = nicht-metastasiertes

kastrationsresistentes Prostatakarzinom



Merkmal	Bereich oder %
Alter (Jahre)	50–95
Zeit seit der Diagnose des Prostatakarzinoms, Jahre	3,5–9,5
Dauer vorheriger ADT, Monate	22–77
PSA-Wert, ng/ml	0,8–1071
PSA-DT, Monate	0,4–72
Gleason-Score, % der Patienten	
≤7	60 %
>7	30 %

VORSTELLUNG EINES PATIENTEN MIT NMCRPC (DR. HELLMIS)

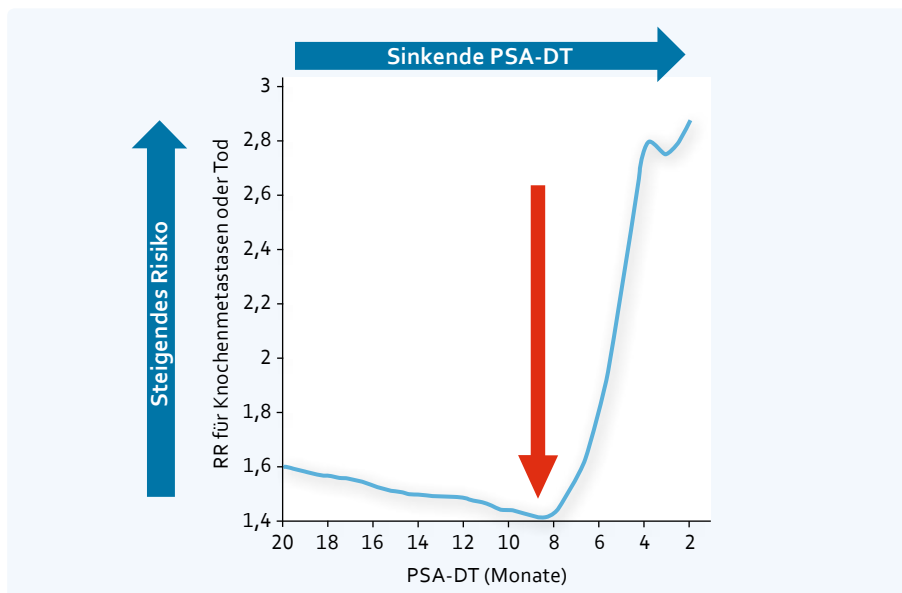
Der Patient ist 68 Jahre alt und hat 2017 die Diagnose des Prostatakarzinoms erhalten. Danach wurde eine roboterassistierte radikale Prostatektomie durchgeführt. Das Tumorstadium ist pT2b, N0, M0 mit einem positiven Absetzungsrand (R1). Der Gleason-Score in der histologischen Diagnose beträgt 7. Postoperativ wurde eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt, der Nadir ist nicht ganz auf den Nullwert abgesunken, sondern bei 0,3 stehen geblieben. 2018 kam es zu einem weiteren PSA-Anstieg, sodass bei dem Patienten eine Androgendeprivationstherapie eingeleitet wurde. Der Verlauf der PSA-Werte stellt sich wie folgt dar:

- 0,5 ng/ml 2018
- 1,3 ng/ml 2018
- 2,8 ng/ml 2019
- 4,9 ng/ml 2020

An Begleiterkrankungen hat der Patient einen Diabetes mellitus, eine Niereninsuffizienz Grad 2, einen Schrittmacher wegen bestehender Herzrhythmusstörungen, eine koronare Herzerkrankung mit Zustand nach Stentimplantation, und er hat bereits einen Schlaganfall erlitten. Außerdem wurde eine beginnende Demenz vom Alzheimer-Typ diagnostiziert. Aus dem dokumentierten Verlauf der PSA-Werte ergibt sich eine PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) von 8,9 Monaten, das heißt von 0,7 Jahren. Wegen seiner Begleiterkrankungen wird der Patient mit Metformin, Torasemid, Amlodipin, Candesartan und Apixaban behandelt.

PSA-VERDOPPLUNGSZEIT ALS WICHTIGER BIOMARKER (DR. HELLMIS)

Die PSA-Verdopplungszeit ist ein Biomarker, der gut zur Identifizierung von nmCRPC-Patienten mit hohem Risiko eingesetzt werden kann. Je kürzer die PSA-Verdopplungszeit ist, desto höher ist das Risiko, Knochenmetastasen zu entwickeln oder zu versterben [3]. Der Cut-off-Wert liegt bei zehn Monaten. Sinkt die PSA-



Verdopplungszeit unter diesen Wert, ist darunter mit einem sehr hohen Metastasierungsrisiko zu rechnen (● **Abb. 2**) [4]. Sowohl das metastasenfreie Überleben (MFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) der Patienten korrelieren positiv mit der PSA-Verdopplungszeit. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit einer PSA-DT ≥ 10 Monate ist mit 82,6 Monaten fast doppelt so hoch wie die

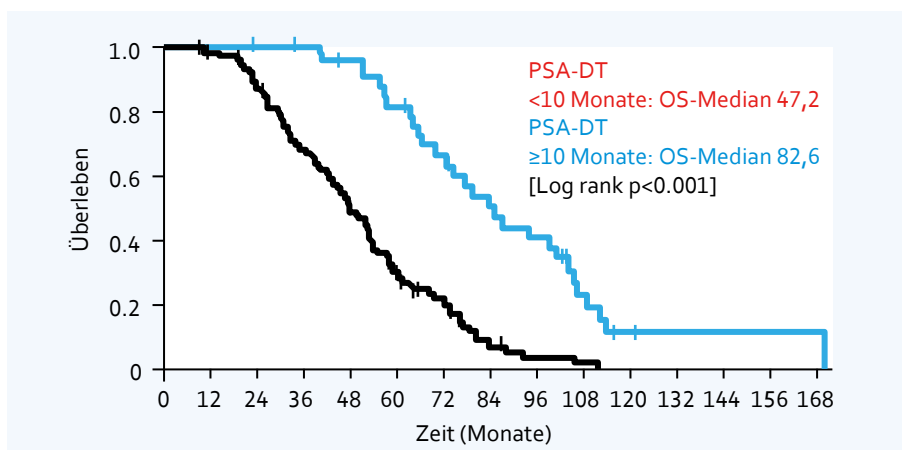


Abbildung 2

Kurze PSA-DT als Prognosefaktor für ein kürzeres metastasenfreies Überleben von Patienten mit nmCRPC (modifiziert nach [4])

Abkürzungen

RR = Risikoreduktion

PSA-DT = PSA-Verdopplungszeit

Abbildung 3

Zusammenhang zwischen der PSA-DT und der Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (modifiziert nach [5])

Abkürzungen

PSA = Prostataspezifisches Antigen

PSA-DT = PSA-Verdopplungszeit

OS = Gesamtüberlebenszeit

47,2 Monate der Patienten mit einer PSA-DT <10 Monate. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (● **Abb. 3**) [5]. Eine PSA-DT von weniger als zehn Monaten ist also mit einer schlechten Prognose assoziiert. Etwa 20 % der betroffenen Patienten sind aufgrund der Entwicklung ihres Prostatakarzinoms nach zwei Jahren verstorben; bei etwa 46 % haben sich nach zwei Jahren Metastasen entwickelt [6]. Die Patienten stehen auch deshalb unter einer sehr starken psychischen Belastung, da sie ihren PSA-Wert kennen. Umso wichtiger ist es, aus den dokumentierten PSA-Verlaufswerten die Verdopplungszeit zu berechnen, um damit das Risiko für den Patienten beurteilen zu können.

Die Berechnung kann zum Beispiel einfach und schnell mit dem „PSA doubling time calculator“ auf der Website des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers durchgeführt werden (● **Abb. 4**). Die PSA-Werte und das dazu gehörende Datum werden hintereinander in die Eingabemaske eingetragen. Nach jedem Wert kann durch einen Klick auf den „Add“-Button der Folgewert eingegeben werden. Nach Eingabe von drei bis fünf Werten erfolgen nach Klick auf „Calculate“ die Angabe der PSA-Verdopplungszeit in Monaten und Jahren sowie die Angabe der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (Velocity), die mit ng/ml/Monat oder Jahr definiert ist.

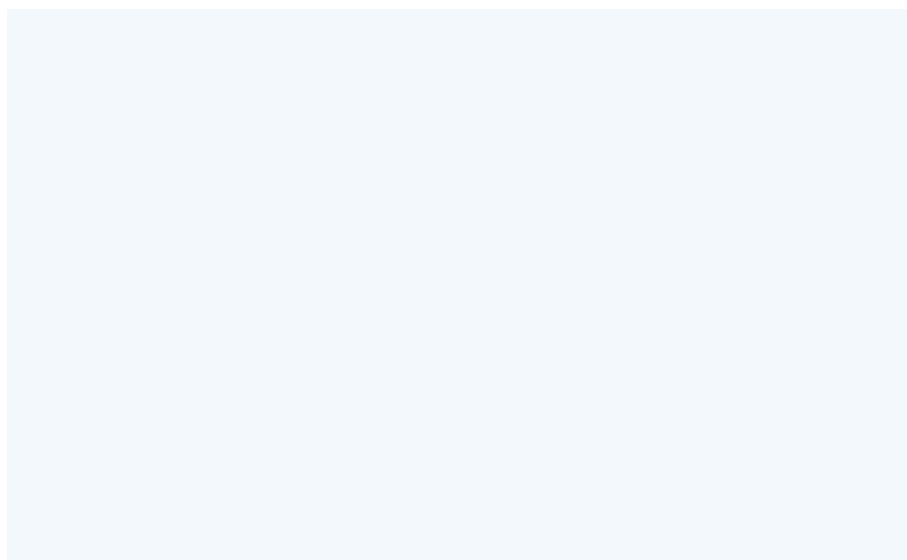


Abbildung 4

Eingabemaske zur Berechnung der PSA-Verdopplungszeit aus den zu bestimmten Zeitpunkten bestimmten PSA-Konzentrationen (ng/ml) auf der Website des Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Das Ergebnis wird als Konzentrationsanstiegsgeschwindigkeit (Velocity) mit ng/ml/Jahr und als Verdopplungszeit in Monaten oder Jahren angegeben [www.mskcc.org, Zugriff am 29.01.2021]



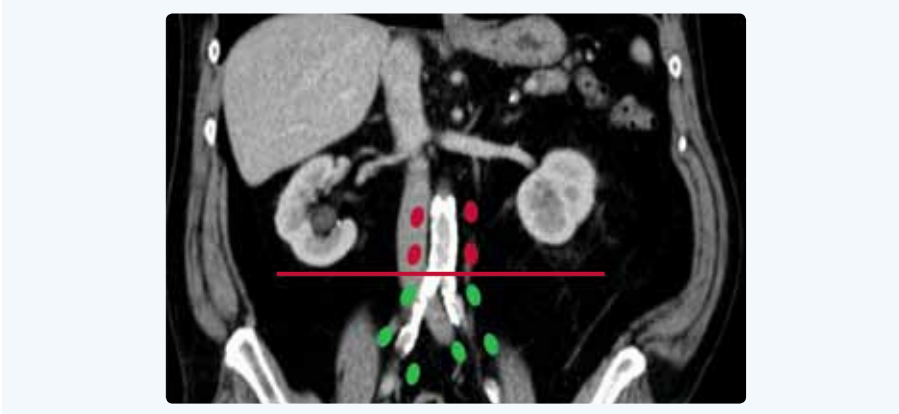
Scannen Sie den QR-Code, um auf die Website des Memorial Sloan Kettering Cancer Center zu gelangen.

Der Befund kann jederzeit ausgedruckt werden, um ihn zusammen mit dem Patienten für die Festlegung der nächsten therapeutischen Schritte zu nutzen. In der Praxis wird häufig der Fehler gemacht, dass diese Patienten übersehen werden. Es handelt sich meist um Patienten, die seit Jahren alle drei Monate kommen und im Rahmen der ADT eine 3-Monats-Spritze erhalten. Oft sieht der behandelnde Arzt die Patienten gar nicht, da die Injektion durch die MFA erfolgt. Der PSA-Wert wird zwar regelmäßig überwacht; allerdings kann es ohne eine in Abständen erfolgende Berechnung der PSA-DT passieren, dass Patienten mit einem hohen Risiko nicht rechtzeitig entdeckt werden. Zusätzlich zum PSA-Monitoring ist in der täglichen Praxis also die regelmäßige Berechnung der PSA-DT sehr wichtig.

BILDGEBUNG ZUR DIAGNOSE DES NMCRPC (PROF. MAGHELI)

Die klassische Bildgebung zur Diagnose des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms besteht aus einem CT von Thorax, Abdomen und Becken sowie einer Knochenszintigrafie zum Ausschluss von Knochenmetastasen. Der Patient gilt dann als nicht metastasiert, wenn mit der klassischen Bildgebung keine Organ- oder Knochenmetastasen nachweisbar sind und wenn nur limitiert Lymphknotenmetastasen vorliegen. Analog zum TNM-System, in dem das Stadium N1 bedeutet, dass Metastasen im benachbarten Lymphknoten vorhanden sind, bedeutet das Stadium M1 den Befall von Organen oder Knochen außerhalb der

benachbarten Lymphknoten. Um den Lymphknotenbefall im Rahmen der CTR-Befundung einzuordnen, dient die Aortenbifurkation zur Orientierung (● **Abb. 5**). Alle Lymphknotenmetastasen, die unterhalb der Aortenbifurkation sind, gelten als N1 und somit als nicht metastasiert, sondern nur nodal positiv. Alle Metastasen, die oberhalb der Aortenbifurkation sind, gelten als M1, also metastasiert.



Interessant ist in diesem Kontext auch der Nutzen des PSMA-PET-CT (kombinierte Untersuchung aus einer Positronenemissionstomografie mit einem Marker für das prostataspezifische Membranantigen und einer Computertomografie): Bei über 200 Patienten, die die SPARTAN-Kriterien erfüllt haben, also unter einer laufenden ADT eine niedrige PSA-Verdopplungszeit aufwiesen und über die klassische Bildgebung als nicht metastasiert galten, wurde ein PSMA-PET-CT durchgeführt. Nur 2 % der Patienten hatten keinen Tumornachweis. Bei 98 % der Patienten konnten entweder im Bereich der Prostata, wenn noch vorhanden, oder in anderen Organsystemen Metastasen festgestellt werden. 24 % der Patienten hatten lediglich ein lokales Problem in der Prostata, aber keine Lymphknoten- oder Organmetastasen, und insgesamt wurde bei 55 % der Metastasen ein Tumor nachgewiesen, der außerhalb des lokalen Gebietes war, also Knochen- oder Organmetastasen [7]. Was ist das Fazit dieser Studie? Bei fast allen Patienten mit einem in der klassischen Bildgebung nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) kann mittels PSMA-PET-CT Tumorgewebe und bei über der Hälfte der Patienten Metastasen nachgewiesen werden.

Die Zulassung der neuen Androgenrezeptor-Antagonisten ist an die Indikation eines nmCRPC gekoppelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der entsprechenden Substanzen wurden bei den Patienten geprüft, deren Diagnose sich auf die klassische Bildgebung stützt. In diesem Kontext ergibt sich die Frage, ob die Durchführung eines PSMA-PET-CT sinnvoll ist, da es dazu führen würde, dass bei über der Hälfte der Patienten Metastasen nachgewiesen würden und somit keine Indikation für den Einsatz von Androgenrezeptor-Antagonisten bestehen würde. Grundsätzlich werden in der Medizin Untersuchungen durchgeführt, wenn sie sinnvoll sind und eine Konsequenz haben. Bei den Patienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist der PSA-Wert niedrig, die PSA-Verdopplungszeit hoch, und eine ausgedehnte Metastasierung liegt in aller Regel nicht vor. Diese Patienten profitieren nachweislich von der Therapie mit Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid, wenn keine Metastasen nachgewiesen sind. Wenn ein PSMA-PET-CT durchgeführt wird, werden in über 50 % der Fälle Metastasen nachgewiesen mit der Konsequenz, dass den betroffenen Patienten dann eine hocheffektive Therapie nicht angeboten werden darf. Insofern muss man sich gut überlegen, ob man bei diesen Patienten ein PSMA-PET-CT durchführt. Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Konsequenz für den Patienten darin besteht, dass ihm unter Umständen eine nützliche Therapie vorenthalten würde, ist die Indikation zum PSMA-PET-CT eher kritisch zu sehen und muss sorgfältig überlegt und mit den Patienten besprochen werden.

Abbildung 5

Darstellung der von Metastasen befallenen Lymphknoten bei einem Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom im CT. Beim Nachweis des Lymphknotenbefalles bis 2 cm unterhalb der Aortenbifurkation gilt der Patient im Sinne der TNM-Klassifikation noch als nicht metastasiert (M0) (Bildnachweis: Prof. A. Magheli, Berlin)

Abbildungsbeschriftungen:

Rote Linie: Grenze oberhalb der Aortenbifurkation

Rot markierte regionäre Lymphknotenmetastasen gelten als Nachweis zur Einstufung als metastasiertes Prostatakarzinom
Grün markierte Lymphknotenmetastasen (bis 2 cm unterhalb der Aortenbifurkation) werden nicht zur Einstufung als metastasiertes Prostatakarzinom berücksichtigt

PHARMAKOLOGISCHE DIFFERENZIERUNG DER NEUEN ANDROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN (DR. HELLMIS)

Das Wirkprinzip ist bei allen drei Substanzen gleich: Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid greifen am Androgenrezeptor als Inhibitoren an. Darolutamid unterscheidet sich allerdings molekular von Apalutamid und Enzalutamid durch eine polare Gruppe. Diese strukturelle Besonderheit ist der Grund dafür, dass Darolutamid die Blut-Hirn-Schranke schlechter durchdringen kann [8–11]. Welche klinische Relevanz mit dieser molekularen Besonderheit assoziiert ist, ergibt sich aus präklinischen Untersuchungen, aus Studien an Probanden und der Inzidenz von zentralnervösen unerwünschten Wirkungen in klinischen Studien. In präklinischen Untersuchungen an Mäusen wurde zunächst gezeigt, dass Darolutamid sich im Vergleich zu Apalutamid und Enzalutamid im Gehirn deutlich weniger anreichert [12]. Neuroimaging-Daten aus einer prospektiven Phase-I-Studie mit gesunden Probanden passen sehr gut zu den mit präklinischen Modellen gewonnenen Daten. Enzalutamid führte im für die Kognition relevanten temporo-occipitalen Cortex im Vergleich zu Placebo oder Darolutamid zu einer signifikanten Reduktion des Blutflusses um 5,2 % oder 5,9 % (● **Abb. 6**) [13]. Die Reduktion des Blutflusses kann zu

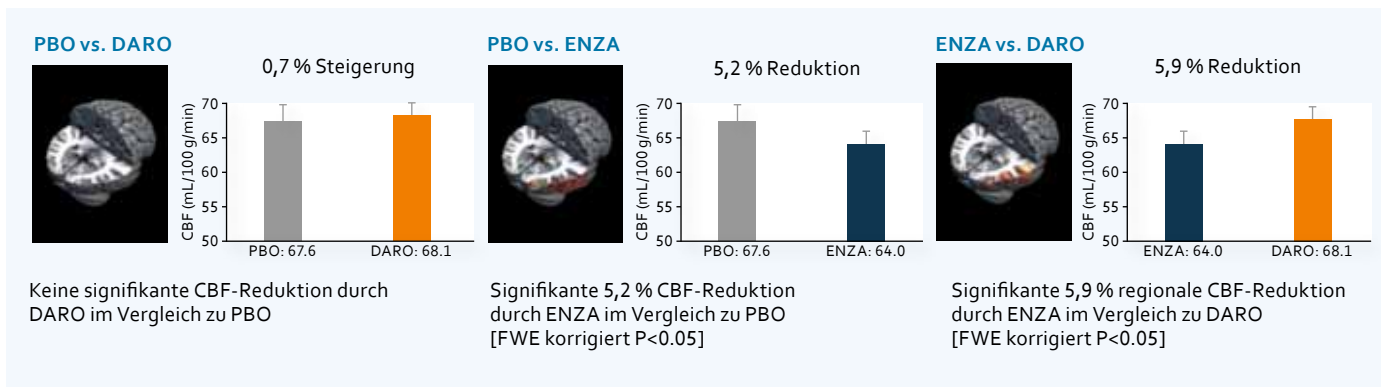


Abbildung 6

Veränderung des zerebralen Blutflusses (CBF) im temporo-occipitalen Cortex bei gesunden Probanden (n = 26) nach Behandlung mit Darolutamid, Enzalutamid oder Placebo. Die gefärbten Areale in den 3-D-Modellen des Gehirns stellen die Höhe der Differenz zwischen den MRI-Signalen dar, die unter den jeweiligen Vergleichssubstanzen gemessen wurden. Die Bilder wurden durch das Übereinanderlegen der Befunde von allen Probanden in eine anatomische Ebene erzeugt (modifiziert nach [13])

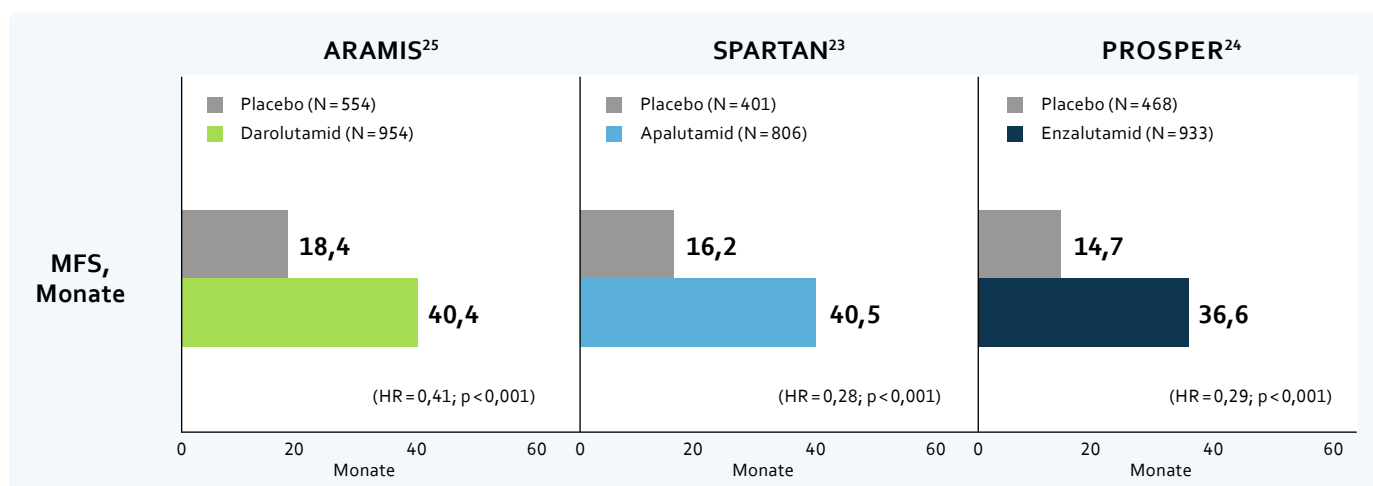
Abkürzungen
 PBO = Placebo
 DARO = Darolutamid
 ENZA = Enzalutamid
 CBF = Cerebral Blood Flow
 FWE = family wise error, Methode zur Korrektur geometrischer Verzerrungen

Veränderungen der Hirnaktivität führen. Es handelt sich zwar um eine kleine Studie mit n = 26 gesunden Probanden, was sicher bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen ist, dennoch untermauert das Ergebnis nicht nur die präklinischen Befunde, sondern erklärt auch dokumentierte Unterschiede bei der Inzidenz von zentralnervös bedingten unerwünschten Wirkungen in den klinischen Studien. In der deutschen S3-Leitlinie zur medikamentösen Therapie des nmCRPC aus 2018 sind diese Erkenntnisse noch nicht berücksichtigt [14], was jedoch mit der nächsten Überarbeitung im Jahr 2021 erfolgen dürfte. Die aktuellen EAU-Leitlinien empfehlen allerdings bei nmCRPC-Patienten mit hohem Risiko bereits den Einsatz von Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid. Außerdem wird hier auf die einzigartigen strukturellen und pharmakokinetischen Besonderheiten von Darolutamid hingewiesen [15]. Zentralnervöse Nebenwirkungen sind für die Patienten besonders beeinträchtigend und erschweren auf Dauer die Einnahme der verursachenden Medikamente. Substanzen, die hier einen Vorteil haben, sind bei den Therapieentscheidungen von besonderem Interesse.

WIRKSAMKEIT DER NEUEN ANDROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN (PROF. MAGHELI)

Was zählt für die Patienten, die ein nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom haben? Zum einen ist diesen Patienten natürlich das Überleben und die Verlängerung des Lebens wichtig, zum anderen soll bei einer Therapie wenn möglich die Lebensqualität erhalten bleiben. Der PSA-Wert ist für die Patienten ebenfalls von großer Bedeutung, da sie dieser Parameter vom Beginn der Erkrankung an begleitet und sich wie ein roter Faden durch den Behandlungsweg zieht. Die Angst vor der Erhöhung des PSA-Wertes verschlechtert die Lebensqualität,

auch deshalb ist die PSA-Kontrolle wichtig [16–21]. Die Wirksamkeit der neuen Androgenrezeptor-Antagonisten wurde immer zusätzlich zu einer Androgendeprivationstherapie in drei großen placebokontrollierten Studien bei Patienten mit einem nmCRPC untersucht: Enzalutamid in der PROSPER-Studie, Apalutamid in der SPARTAN-Studie und Darolutamid in der ARAMIS-Studie [23, 24, 25]. In allen drei Studien waren die Patientenzahlen vergleichbar hoch; es wurde im Verhältnis 2 : 1 randomisiert, die PSA-Verdopplungszeit war <10 Monate, und die Metastasenfreiheit wurde mit der klassischen Bildgebung bestätigt. Als primärer Endpunkt war das metastasenfrie Überleben (MFS) festgelegt. Die sekundären Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Sicherheit und andere klassische Endpunkte in diesem Kontext wie die Zeit bis zur PSA-Progression, das PSA-Ansprechen, die Zeit bis zur nächsten Tumorthherapie oder die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie. Eine vergleichende Betrachtung der Ergebnisse zum primären Endpunkt zeigt, dass alle drei neuen Androgenrezeptor-Antagonisten gleich gut wirksam sind. Gegenüber einer Behandlung mit Placebo plus ADT verlängerte die Behandlung mit Apalutamid, Enzalutamid oder Darolutamid jeweils in Kombination mit einer ADT das metastasenfrie Überleben der Patienten statistisch signifikant um etwa zwei Jahre (● **Abb. 7**). Auch beim Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt konnte mit allen drei Substanzen eine signifikante Verlängerung gegenüber Placebo dokumentiert werden, wobei die finale Auswertung des Gesamtüberlebens bei der ARAMIS-Studie nach Beendigung des kompletten Nachbeobachtungszeitraumes etwas später publiziert wurde [26].



UNTERSCHIEDE BEI DER VERTRÄGLICHKEIT DER NEUEN ANDROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN (PROF. MAGHELI)

Eine vergleichende Gegenüberstellung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit der drei Androgenrezeptor-Antagonisten zeigt ein moderates Nebenwirkungsprofil mit Inzidenzen, die man bei der Behandlung des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit diesen Substanzen erwarten würde. Im Vergleich zu Placebo wurden bei Apalutamid in der Kategorie „Alle UE (unerwünschten Ereignisse) \geq Grad 3“ 56 vs. 36 % dokumentiert, bei Enzalutamid 48 vs. 27 % und bei Darolutamid 30 vs. 25 %. Für Darolutamid ist in der ARAMIS-Studie die Besonderheit erwähnenswert, dass Stürze und Fatigue sehr selten auftreten. Stürze wurden unter Darolutamid nicht häufiger in der Behandlungsgruppe als in der Placebogruppe dokumentiert (● **Abb. 8**) [19, 26, 27]. Eine Erklärung für das seltenere Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen, zu denen auch Stürze gehören, könnte die geringere Penetration der Blut-Hirn-Schranke durch Darolutamid sein. Die Lebensqualität wird durch Darolutamid nicht verschlechtert, im Gegenteil: In zwei Behandlungsgruppen (Darm- und Harnwegssymptome) haben sich die Lebensqualitäts-Scores unter Darolutamid im Vergleich zu Placebo sogar signifikant verbessert [28].

Abbildungen 7

Vergleichende Darstellung des metastasenfrien Überlebens (MFS) von Patienten mit einem nmCRPC als primärer Endpunkt der Zulassungsstudien für Darolutamid [25], Apalutamid [23] und Enzalutamid [24]

Abkürzungen
MFS = metastasenfries Überleben
HR = Hazard Ratio

	PROSPER ²⁴		SPARTAN ²³		ARAMIS ²⁵	
Mittlere Behandlungsdauer	33,9 Mo vs 14,2 Mo → + 19,7 Mo		32,9 Mo vs 11,5 Mo → + 21,4 Mo		18,5 Mo vs 11,6 Mo → + 6,9 Mo	
	Alle	Fälle pro 100 Patientenjahre	Alle	Fälle pro 100 Patientenjahre	Alle	Fälle pro 100 Patientenjahre
Alle UE	94 % vs 82 %	34 vs 60	97 % vs 94 %	–	86 % vs 79 %	–
Alle UE ≥ Grade 3	48 % vs 27 %	17 vs 20	56 % vs 36 %	–	30 % vs 25 %	–
Schwere Nebenwirkungen	40 % vs 22 %	14 vs 16	36 % vs 25 %	–	26 % vs 22 %	–
UE die zum Therapieabbruch führten	17 % vs 9 %	6 vs 6	15 % vs 7 %	–	9 % vs 9 %	–
UE die zum Tode führten	5 % vs 1 %	2 vs <1	3 % vs <1 %	–	–	–
Fatigue	46 % vs 22 %	19 vs 17	33 % vs 21 %	–	13 % vs 8 %	8 vs 7
Hypertonie	18 % vs 6 %	7 vs 5	28 % vs 21 %	–	8 % vs 7 %	5 vs 6
Stürze	18 % vs 5 %	9 vs 4	22 % vs 10 %	–	5 % vs 5 %	3 vs 4
Hautausschlag ≥ Grade 3	–	–	5 % vs <1 %	–	<1 % vs 1 %	2 vs 1

Abbildung 8

Vergleichende Darstellung der unerwünschten Ereignisse aus den Zulassungsstudien der neuen Androgenrezeptor-Antagonisten PROSPER (Enzalutamid [24]), SPARTAN (Apalutamid [23]) und ARAMIS (Darolutamid [25])

Abkürzungen:
Mo = Monate
UE = unerwünschtes Ereignis

Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom sind häufig in einer höheren Lebensdekade und haben deshalb häufig Komorbiditäten. Die Patienten erhalten als Basismedikation eine Androgendeprivationstherapie, die sich auf einen Diabetes mellitus auswirkt, auf den Cholesterinhaushalt, auf die Muskelmasse und auch auf zentrale Prozesse wie Kognition. Jedes zusätzliche Medikament kann noch einmal mit einem Plus an Nebenwirkungen verbunden sein. Deshalb ist es in diesen Fällen sehr wichtig, genau abzuwägen, welches Präparat eingesetzt wird. Wenn Patienten bereits eine kognitive Einschränkung haben, wie zum Beispiel eine beginnende Demenz, haben weniger zentralnervös wirksame Medikamente wie Darolutamid einen Vorteil. Grundsätzlich muss jeder Therapeut Erfahrungen mit den Medikamenten haben und die Nebenwirkungen abschätzen können. Auch der Austausch mit den Kollegen ist empfehlenswert, die sich mit anderen Erkrankungen besser auskennen, wie zum Beispiel Neurologen mit der Demenz.

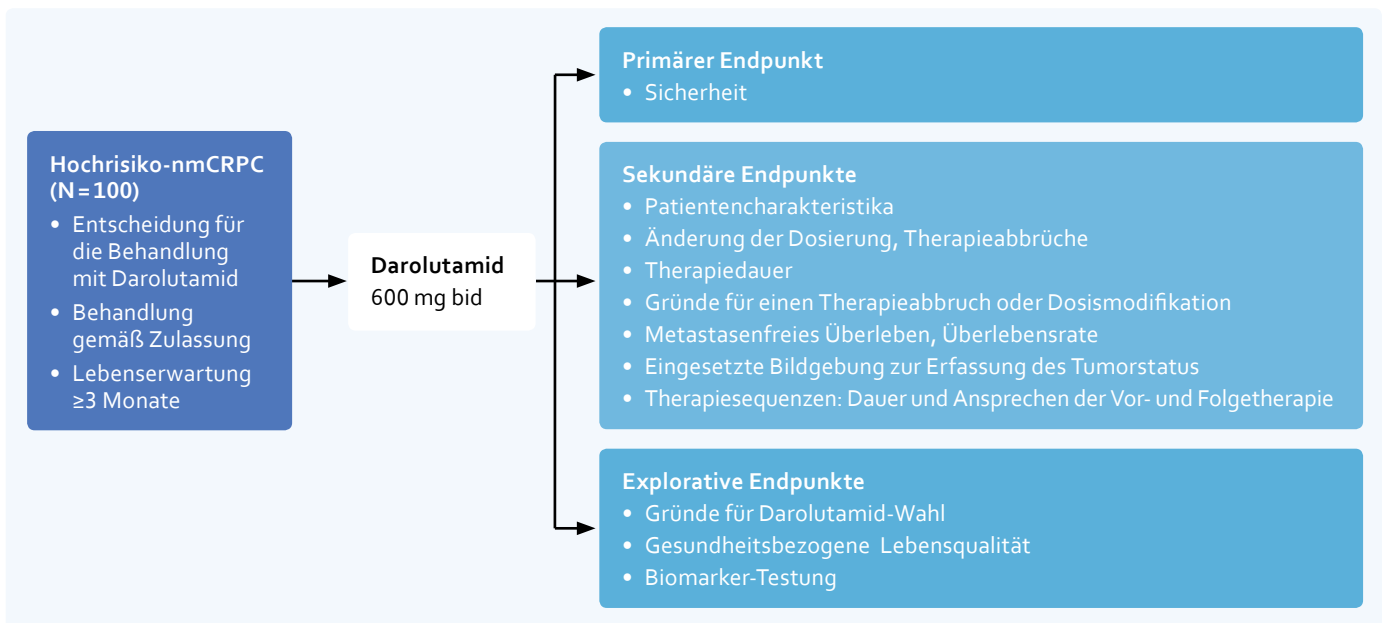
THERAPIEENTSCHEIDUNG BEIM PATIENTENFALL (DR. HELLMIS)

Für die Behandlung des beschriebenen Patienten stehen drei äquivalent gut wirksame Substanzen zur Verfügung: Darolutamid, Apalutamid und Enzalutamid. Für die Therapieentscheidung steht somit das Nebenwirkungsprofil im Mittelpunkt, da sich hier diese Substanzen voneinander unterscheiden. Um die zuvor bereits skizzierten Unterschiede bei den Verträglichkeitsdaten aus den großen Zulassungsstudien noch besser vergleichen zu können, obwohl es keine direkten Vergleichsstudien waren, hilft das statistische Verfahren der Matching-adjusted indirect comparisons, mit dem bestehende Unterschiede zum Beispiel bei der Studienpopulation statistisch adjustiert werden können. Im Vergleich zu Apalutamid ist unter Darolutamid das Risiko für Stürze, Brüche und juckende Hautveränderungen (Rash) signifikant geringer. Im Vergleich zu Enzalutamid ist das Risiko für Stürze, Schwindel, zentralnervöse Störungen, Bluthochdruck und Müdigkeit (Fatigue) unter Darolutamid signifikant niedriger [29].

Der Patient wurde deshalb aufgrund der sehr guten Verträglichkeit zusätzlich zu seiner bestehenden ADT auf zweimal 600 mg Darolutamid eingestellt.

DAROL-STUDIE: REAL-WORLD-DATEN ZUR BEHANDLUNG DES NMCRPC MIT DAROLUTAMID (DR. HELLMIS)

Um die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien mit den Erfahrungen in der täglichen Praxis, also unter Real-World-Bedingungen, vergleichen zu können, sind sogenannte Phase-IV-Studien notwendig. Für Darolutamid wurde deshalb die internationale prospektive, multizentrische, offene Phase-IV-Studie namens DAROL gestartet. Primärer Endpunkt ist die Therapiesicherheit. Bei den sekundären Endpunkten finden sich die Gründe für den Therapieabbruch, die Therapiedauer, das metastasenfrem Überleben und auch die Therapiesequenzen, das heißt: Dauer und Ansprechen der Vor- und Folgetherapie werden erfasst und kommen zur Auswertung. Explorative Parameter, wie die Gründe für die Darolutamid-Wahl, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Biomarker-Testung runden das Bild ab (■ Abb. 9) [30].



KLINISCHE RELEVANZ DES INTERAKTIONSPOTENZIALS (PROF. LIPP)

Die strukturelle Besonderheit in Form der polaren Gruppe im Darolutamid-Molekül ist nicht nur Ursache für eine geringere Penetration der Blut-Hirn-Schranke, sondern auch für ein geringeres Interaktionspotenzial im Vergleich zu Apalutamid und Enzalutamid. Für die Wechselwirkungen sind die Enzyme des Cytochrom-P450-Systems von entscheidender Bedeutung, allen voran das sogenannte CYP3A4, da es wahrscheinlich an der Metabolisierung von etwa 50 % der bekannten Arzneistoffe beteiligt ist. Enzyme wie CYP2C9 und CYP2C19 akzeptieren andere Substrate und spielen auch im Bereich der Metabolisierung eine wichtige Rolle. Neben den metabolisierenden Enzymen gibt es Pumpensysteme, die einerseits den Influx von Wirkstoffen aus den Darmlumen in den Enterozyten und in andere Zellen steuern, andererseits den Efflux aus den Enterozyten in das Darmlumen, aus der Leber in die Galle oder die Elimination in den Urin. Sowohl die Enzyme des Cytochrom-P450-Systems als auch die Pumpen können durch Arzneimittel in ihrer Aktivität durch Induktion gesteigert oder durch Inhibition gehemmt werden [31].

Androgenrezeptor-Antagonisten treten vor allem als Induktoren in Erscheinung [32, 33]. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, wie Apalutamid oder Enzalutamid die Wirkstoffkonzentration von anderen Substraten beeinflussen kann. Bei Midazolam als ein Modellsubstrat für CYP3A4 führt Apalutamid zu einer Senkung der Wirkstoffexposition um etwa 90 %, beim Enzalutamid sind es 86 %. Darolutamid senkt die Midazolam-Exposition nur um 29 %. Die Exposition des CYP2C19-Substrates Omeprazol wird durch Apalutamid um 85 % gesenkt und durch Enzalutamid um 70 %. Eine Interaktion von Darolutamid ist hier nicht nachweisbar [32].

Abbildung 9

Einschlusskriterien und Endpunkte der DAROL-Studie (A Study in Which Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC) Patients for Whom a Decision to Treat With Darolutamide Has Been Made Before Enrollment Are Observed and Certain Outcomes Are Described (DAROL). ClinicalTrials.gov. NCT04122976 [30]).

Abkürzungen
bid = zweimal täglich

Der bereits vorgestellte Patient mit einem nmCRPC wird aufgrund seiner Begleiterkrankungen unter anderem mit Amlodipin behandelt. Angenommen, diese Substanz führt über eine stabile Wirkstoffkonzentration zu einer guten Blutdrucksenkung. Der CYP2C/3A-Induktor Enzalutamid führt zu einer Vermehrung von Cytochrom-P450-Enzymen in Darm und Leber, aber auch zu einer Steigerung der Effluxtransporter, was den Abbau von Amlodipin deutlich beschleunigt. Die Konzentration sinkt in den subtherapeutischen Bereich, die antihypertensive Wirkung lässt nach und der Blutdruck steigt [34]. Wir wissen vom Darolutamid nach den bisherigen Untersuchungen, dass das CYP3A4 zwar auch induziert werden kann, jedoch im Vergleich zu den anderen Substanzen nur leicht um etwa 25 bis 30 %. Der Blutdruck sollte dann engmaschig überwacht und die Dosis von Amlodipin gegebenenfalls etwas angepasst werden. Der Patient wird zusätzlich noch mit dem Schleifendiuretikum Torasemid behandelt, das durch CYP2C9 verstoffwechselt wird. Unter Enzalutamid, einem potenten Induktor dieses Enzyms, muss mit einer Abnahme der diuretischen und antiödematösen Wirkung gerechnet werden. Die Metformin-Exposition wird von den Androgenrezeptor-Antagonisten nicht beeinflusst, da die MATE-2K-Pumpe nicht im Spektrum der Inhibition oder Induktion ist. Candesartan wird unter Enzalutamid nur leicht und unter Darolutamid nicht beeinflusst; bei Apixaban wäre die Anwendung von Enzalutamid oder Apalutamid kontraindiziert. Hier wäre entweder ein Wechsel auf Edoxaban die Alternative oder die Wahl von Darolutamid (● **Abb. 10**). Grundsätzlich sind bei der Auswahl des Androgenrezeptor-Antagonisten die Angaben in der entsprechenden Fachinformation zu berücksichtigen [35, 36, 37].

Klasse	INN	CYP/Carrier	Folge einer CYP2C/3A- und Carrier-Induktion
Diuretika	Torasemid	CYP2C9	Abnahme der diuretischen und antiedematischen Wirkung (→ΔSymptomatik)
Calciumantagonist	Amlodipin	CYP3A4/5, ABCB1	Abnahme der antihypertensiven Wirkung (→ΔBlutdruck)
Antidiabetika	Metformin	MATE-2K	Keine ΔPK zu erwarten
AT-II-Antagonisten	Candesartan	(CYP2C9)	Nur geringe Abnahme der antihypertensiven Wirkung
NOAK	Apixaban	CYP3A, ABCG2	Abnahme der antikoagulatorischen Wirkung zu erwarten

Abbildung 10

Darstellung der Effekte einer CYP2C/3A-Induktion auf einen Medikationsplan. Über die Abnahme der antihypertensiven Wirkung von Amlodipin durch einen CYP2C/3A-Induktor berichteten Akamine Y et al. 2015 [35].

Abkürzungen:

CYP = Cytochrom P

PK = Pharmakokinetik

MATE = Multidrug and toxin extrusion transporter

NOAK = Neue orale Antikoagulantien

AT-II = Angiotensinrezeptor II

INN = International Nonproprietary Name

Bei der Dauer von möglichen Wechselwirkungen ist es von entscheidender Bedeutung, ob ein Arzneimittel als Inhibitor oder als Induktor wirkt. Bei einer Inhibition muss nach Absetzen des Hemmstoffes etwa viermal die Halbwertszeit gewartet werden, dann ist der Hemmstoff im Blut nicht mehr nachweisbar, die Hemmwirkung hört auf. Bei der Induktion haben wir es mit einer Neubildung von zum Beispiel Cytochrom-P450-Enzymen zu tun, sodass nicht allein die Halbwertszeit des Induktors zu beachten ist, sondern die vielfach und mehr gebildeten Enzyme müssen ebenfalls langsam wieder abgebaut werden. Das bedeutet, dass nach Absetzen eines Induktors dieser nach vier Halbwertszeiten zwar nicht mehr im Blut nachweisbar ist, dass es aber noch zusätzlich sieben bis zehn Tage dauert, bis die Aktivität der neu gebildeten Enzyme wieder den Normalzustand erreicht hat. Bei einem Induktor dauert es also nach dem Absetzen deutlich länger, bis die entsprechenden Wechselwirkungen verschwinden [31].

KLINISCHER VERLAUF DES PATIENTENFALLES (DR. HELLMIS)

Nach Einstellung auf Darolutamid im April 2020 (PSA 4,9 ng/ml) fiel der PSA-Wert bereits nach drei Monaten auf einen Wert von 1,2 ng/ml ab. Im Oktober 2020, also ein halbes Jahr nach Behandlungsbeginn mit Darolutamid, wurde ein PSA-Wert von nur noch 0,3 ng/ml gemessen; der Patient hat demnach sehr gut auf die Therapie angesprochen. Bisher wurden keinerlei Nebenwirkungen festgestellt, und insbesondere kognitiv hat er sich der Patient nicht weiter verschlechtert.

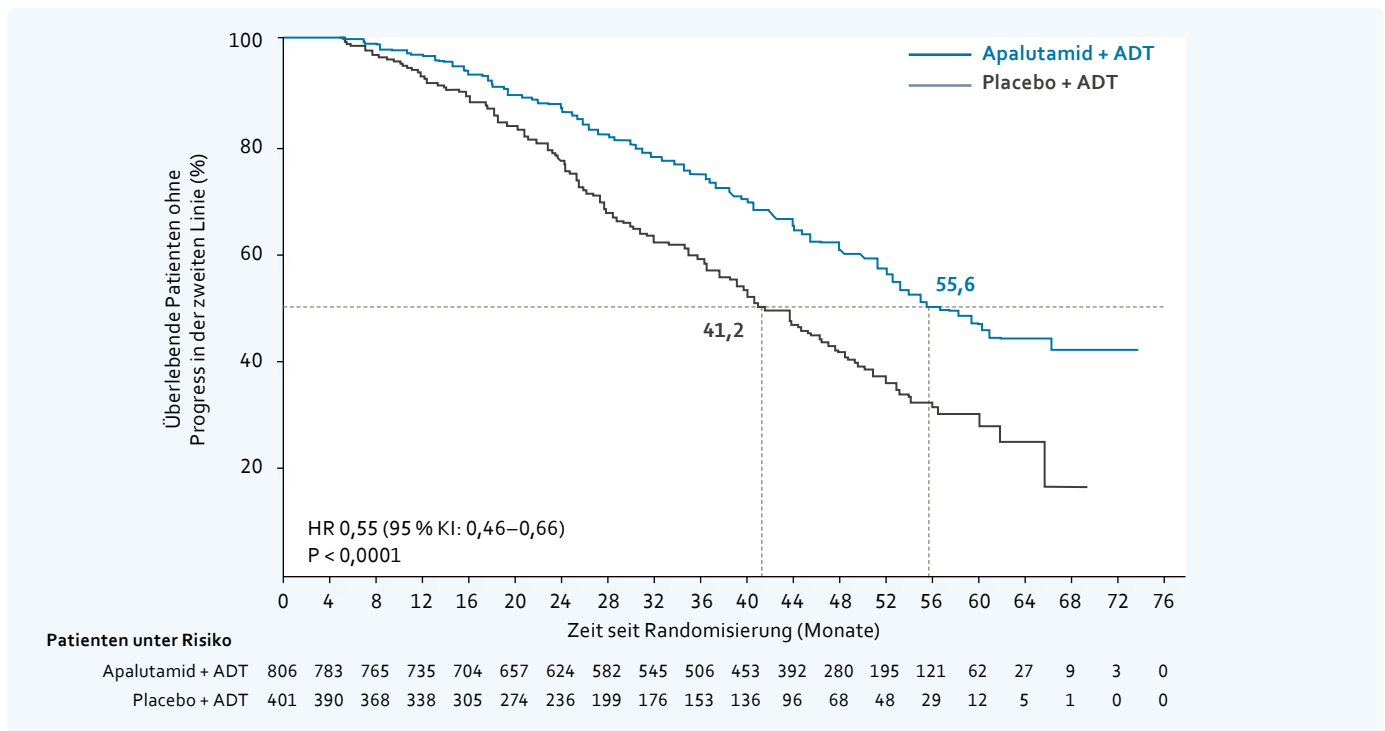
THERAPIE DES MCRPC NACH PROGRESS EINES HOCHRISIKO-NMCRPC (DR. HELLMIS)

Wenn sich bei einem Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC unter einer Therapie mit einem neuen Androgenrezeptor-Antagonisten Fernmetastasen entwickeln und der Patient das Stadium des mCRPC erreicht, kommen für die Zweitlinie verschiedene Optionen infrage. Nach Apalutamid oder Darolutamid könnte auf Docetaxel, Abirateron oder Enzalutamid gewechselt werden. Nach Enzalutamid sind Docetaxel oder Abirateron möglich. Bei primär ossärer Metastasierung ohne Nachweis von Viszeralmetastasen kann auch Radium-223 eine Therapieoption darstellen. Es liegen nur wenige Daten aus klinischen Studien vor, um diese Therapiesequenzen beurteilen zu können. Mehrere Analysen sind retrospektiv, allerdings gibt es eine prospektive Studie, die untersucht hat, welche Sequenz vorteilhafter ist: erst das Abirateron (plus Prednison oder Prednisolon) geben und dann das Enzalutamid oder umgekehrt [38]. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied: Wird Abirateron als primäre Substanz gegeben, zeigt Enzalutamid in der Zweitlinie mit einem PSA-Abfall von $\geq 30\%$ bei 26 von insgesamt 73 Patienten (36 %) noch ein deutliches Ansprechen. Bei einem Therapiebeginn mit Enzalutamid ist ein PSA30-Ansprechen nach dem Wechsel auf Abirateron nur noch bei drei von insgesamt 75 Patienten (4 %) erreicht worden. Auch beim Vergleich der Zeit bis zum zweiten PSA-Progress, dem kombinierten PSA-PFS, wird der Unterschied deutlich: Das PSA-PFS beginnt mit der Erstlinie und wird bis zum Versagen der Zweitlinie fortgeführt, umfasst also den gesamten Behandlungszeitraum. Hier ergibt sich ebenfalls ein Vorteil für die Sequenz Abirateron-Enzalutamid im Vergleich zu Enzalutamid-Abirateron mit einer signifikant um vier Monate längeren progressionsfreien Zeit (19,3 vs. 15,2 Monate).

Abbildung 11

Darstellung der Ergebnisse zur PSF2-Verlängerung als exploratorischer Endpunkt der SPARTAN-Studie (modifiziert nach [27])

Abkürzungen
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 ADT = Androgendeprivationstherapie



Weitere Daten gibt es aus der SPARTAN-Studie, die das sogenannte PFS-II gemessen hat [27]. PFS-II steht für den Zeitpunkt von der Randomisierung des Patienten in der Studie bis zum Progress durch die Nachfolgetherapie. Daraus ist ersichtlich, ob es unter der Nachfolgetherapie zu einem Effektivitätsverlust kommt; dies war jedoch nicht der Fall (● Abb. 11). Auch das PFS-II ist unter einer Behandlung mit Apalutamid im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert. Die Risikoreduktion beträgt 45 %. Es kommt demnach im Anschluss an die Erstlinie mit Apalutamid zu keinem Wirkverlust der Zweitlinie und zwar unabhängig davon, ob in der Zweitlinie

gegen den Androgenrezeptor gerichtete Behandlungen oder Chemotherapien eingesetzt wurden. Apalutamid behält in der Sequenz unabhängig von der Folgetherapie seine hochsignifikante Wirksamkeit.

NEUE OPTIONEN ZUR THERAPIE DES MCRPC (DR. HELLMIS)

Die Präzisionsonkologie wird auch im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom einen immer größeren Stellenwert bekommen. Ende 2020 wurde Olaparib als der erste PARP-Inhibitor bei vorliegender BRCA1- oder BRCA2-Mutation nach Versagen einer antiandrogenen Therapie zugelassen. Vor Anwendung dieses Präparates ist eine Mutationsanalyse notwendig. Weitere Zulassungen dieser Art sind in der Entwicklung. Derzeit werden klinische Studien zur Kombination von PARP-Inhibitoren mit Antiandrogenen initiiert und Kombinationen aus Antiandrogenen mit Immuntherapien, wie PDL-1-Inhibitoren, untersucht. Um die Patienten einer individuellen, onkologisch perfekt zugeschnittenen Therapie zuführen zu können, werden immer mehr Biomarker und Mutationsanalysen notwendig werden. Bei Patienten mit soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion vorweisen, kann zum Beispiel Larotrectinib mit einer Tumorentitäts-übergreifenden Zulassung eingesetzt werden [39]. Diese Mutation betrifft zwar nur ca. 1 % der Prostatakarzinompatienten, aber ohne einen Nachweis werden diese Patienten übersehen, die wahrscheinlich eine schlechtere Prognose haben [40]. In der klinischen Entwicklung befinden sich auch zielgerichtete Substanzen und Immuntherapiekombinationen mit Antiandrogenen oder Chemotherapien, die nach der Präsentation und Diskussion der Studienergebnisse in praktische Therapieverfahren integriert werden müssen. Mutationsanalysen und Analysen von speziellen Biomarkern werden beim Prostatakarzinom in der Zukunft zur Standarddiagnostik gehören, auch bereits in früheren Tumorstadien.

FAZIT

- Eine PSA-Verdopplungszeit von <10 Monaten ist bei nmCRPC-Patienten mit einem hohen Metastasierungsrisiko assoziiert.
- Bei einem nmCRPC oder M0-CRPC sind mit der klassischen Bildgebung keine Knochenmetastasen nachweisbar.
- Darolutamid ist ein sehr gut verträglicher Androgenrezeptor-Antagonist und hat ein günstiges Wechselwirkungsprofil.
- Alle drei Androgenrezeptor-Antagonisten sind gleich gut wirksam und verlängern bei nmCRPC-Patienten sowohl das metastasenfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben.
- Für die Erstlinientherapie mit Apalutamid liegen Daten vor, dass es bei einem erneuten Progress nicht zu einem Wirkverlust der Zweitlinientherapie kommt.

LITERATUR

1. De Marzo AM. The Pathology of Human Prostatic Atrophy and Inflammation. In: Chung LWK, Isaacs WB, Simons JW (eds) Prostate Cancer. Contemporary Cancer Research. Prostate Cancer: Biology, Genetics, and the New Therapeutics, 2nd edn. Totowa, NJ: Humana Press Inc 2007:33–48
2. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology* 2012;60:199–215
3. 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
4. Smith MR et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3800–3806
5. Gagnon R et al. Poster presented at ASCO GU; 14–16 February 2019; San Francisco, CA, USA; abstract 201
6. Smith MR et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39–46
7. Fendler WP et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(24):7448–7454
8. 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
9. PubChem. Compound ID: 67171867. Darolutamide. Accessed: September 1, 2020
10. PubChem. Compound ID: 15951529. Enzalutamide. Accessed: September 1, 2020
11. PubChem. Compound ID: 24872560. Apalutamide. Accessed: September 1, 2020
12. 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
13. Williams S et al. Significant localized reduction in cerebral blood flow (CBF) in regions relevant to cognitive function with enzalutamide (ENZA) compared to darolutamide (DARO) and placebo (PBO) in healthy volunteers. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl 6):326
14. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 5.1 – Mai 2019, AMWF-Registernummer: 043/022OL
15. Mottet N et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2020
16. Mateo J et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;75(2):285–293
17. Smith MR et al. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl):5032
18. 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
19. 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
20. Impact of prostate cancer and treatment on patients' day-to-day activities. Ipsos, Nov 2019. <https://www.ipsos.com/en/new-survey-highlights-impact-advanced-prostate-cancer-and-treatment-patients-day-day-activities>. Accessed September 1, 2020
21. Rönningäs U et al. Prostate-specific antigen (PSA) and distress: – a cross-sectional nationwide survey in men with prostate cancer in Sweden. *BMC Urol* 2019;19(66)
22. Watts S et al. Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open* 2014;4(3):e003901
23. Smith MR et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–1418
24. Hussain M et al. Enzalutamide in men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–2474

25. Fizazi K et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–1246
26. 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
27. 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):Abstr. 5516 & Poster
28. 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
29. Jiang S et al. Safety outcomes of darolutamide vs. apalutamide and enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Matching-adjusted indirect comparisons. *J Clin Oncol* 2020;38(15suppl):5561
30. A Study in Which Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC) Patients for Whom a Decision to Treat With Darolutamide Has Been Made Before Enrollment Are Observed and Certain Outcomes Are Described (DAROL). *ClinicalTrials.gov*. NCT04122976: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04122976>
31. Lipp HP Wechselwirkungsrisiken mit zielgerichtet wirksamen, niedermolekularen Arzneistoffen in der klinischen Onkologie. *Arzneimitteltherapie* 2019;37:200–210
32. Duran I et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Apalutamide, Part 1: Clinical Studies in Healthy Men and Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Pharmacokinetics* 2020 Apr 27. doi: 10.1007/s40262-020-00882-2
33. Weiss J et al. *Biopharm Drug Dispos* 2017;38:517–525
34. Akamine Y et al. Multiple inductive effects of carbamazepine on combined therapy with paliperidone and amlodipine. *J Clin Pharmacy Ther* 2015;40:480–482
35. Fachinformation Apalutamid (Erleada®) Stand 01/2020
36. Fachinformation Enzalutamid (Xtandi®) Stand 10/2018
37. Fachinformation Darolutamid (Nubeqa®) Stand 03/2020
38. Khalaf DJ et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1730–1739
39. Fachinformation Larotrectinib (Vitrakvi®) Stand August 2020
40. Forsythe A et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1–10. doi:10.1177/1758835920975613

Autoren

Prof. Dr. med. Ahmed Magheli
Chefarzt am Vivantes Klinikum Am Urban
Dieffenbachstr. 1
10967 Berlin

Dr. med. Eva Hellmis
Urologicum Duisburg
Kometenplatz 29–33
D-47179 Duisburg

Prof. Dr. Hans-Peter Lipp
Universitätsklinikum Tübingen
Universitätsapotheke
Röntgenweg 9
72076 Tübingen

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 untenstehenden 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).

? Wie hoch ist der Anteil von Patienten mit einem Prostatakarzinom, die unter einer ADT ein biochemisches Rezidiv entwickeln, ohne dass in der klassischen Bildgebung Metastasen erkennbar sind?

- <1 %
- <2 bis 8 %
- 10 %
- 12 bis 15 %
- >20 %

? Welche Aussage zur PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) bei nmCRPC-Patienten ist richtig?

- Zwischen der PSA-DT und dem Metastasierungsrisiko besteht keine Assoziation.
- Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) bei Patienten mit einer PSA-DT von 20 Monaten ist kürzer als bei Patienten mit einer PSA-DT von acht Monaten.
- Je länger die PSA-DT dauert, desto kürzer ist die metastasenfreie Überlebenszeit (MFS).
- Eine PSA-DT <10 Monate ist mit einem sehr hohen Metastasierungsrisiko assoziiert.
- Die Einheit für die PSA-DT ist ng/ml/Monat.

? Wie viele Patienten mit einem nmCRPC ohne Metastasen in der klassischen Bildgebung hatten bei einer Untersuchung mittels PSMA-PET-CT tatsächlich keine Metastasen?

- 12 %
- 7 %
- 5 %
- 2 %
- <1 %

? Welche Aussage zur Penetration der Blut-Hirn-Schranke durch die neuen Androgenrezeptor-Antagonisten ist falsch?

- Enzalutamid kann die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und kann sich deshalb auch im Gehirn anreichern.
- Die im Tiermodell gezeigte unterschiedliche Anreicherung von Enzalutamid und Darolutamid im Gehirn hat auch beim Menschen pharmakologische Auswirkungen.
- Apalutamid durchdringt im Tiermodell die Blut-Hirn-Schranke besser als Darolutamid.
- Enzalutamid führte im temporo-occipitalen Cortex bei gesunden Probanden im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion des Blutflusses.
- Darolutamid und Enzalutamid bewirken beim Menschen trotz unterschiedlicher Anreicherung eine Zunahme des Blutflusses im temporo-occipitalen Cortex.

? Welche anatomische Struktur dient bei der Befundung von Lymphknoten eines Bauch-/Becken-CTs als Differenzierungsgrenze für die TNM-Klassifikation?

- Linker oberer Nierenpol
- Untere Leberkante
- Oberkante der Hüftgelenke
- Aortenbifurkation
- Abzweigung der Arteria renalis

? Um wie viele Monate kann eine Behandlung mit Androgenrezeptor-Antagonisten zusätzlich zur ADT durchschnittlich das metastasenfreie Überleben von Patienten mit einem nmCRPC verlängern?

- Zwölf Monate
- 18 Monate
- 24 Monate
- 30 Monate
- 36 Monate

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche unerwünschten Wirkungen wurden in der ARAMIS-Studie unter einer Therapie mit Darolutamid seltener beobachtet als in der PROSPER-Studie unter Enzalutamid (gemäß Matching-adjusted indirect comparison)?

- Stürze
- Schwindel
- Zentralnervöse Störungen
- Müdigkeit
- Alle Aussagen sind richtig.

? In welcher Phase-IV-Studie werden Real-World-Daten zur Behandlung von Patienten mit einem nmCRPC mit Darolutamid systematisch dokumentiert?

- SPARTAN-2-Studie
- LIVE-Studie
- CONSENSUS-Studie
- PROSPER-NOVO-Studie
- DAROL-Studie

? Welche Substanzen kommen als Zweitlinientherapie nach Progress unter einer Erstlinienbehandlung mit Enzalutamid infrage?

- Darolutamid oder Apalutamid
- Enzalutamid plus Apalutamid
- Docetaxel oder Abirateron/Prednisolon
- Darolutamid plus Docetaxel
- Apalutamid plus Abirateron/Prednisolon

? Welche Aussage zum Einfluss von Androgenrezeptor-Antagonisten auf das CYP450-System ist falsch?

- Apalutamid ist ein Induktor von CYP3A.
- Enzalutamid und Apalutamid sind Induktoren von CYP2C19.
- Enzalutamid ist ein CYP2C9-Induktor.
- Darolutamid induziert CYP3A4 deutlich geringer als Apalutamid und Enzalutamid.
- Bei einer CYP450-Induktion dauern die Wechselwirkungen nach Absetzen des Induktors in der Regel nicht so lange an wie bei einer CYP450-Inhibition nach Absetzen des Inhibitors.