



Kostenlose Teilnahme auf

[cme-kurs.de](http://cme-kurs.de)



# Individualisierte Therapie des Prostatakarzinoms: Von Mikrobiom bis Tripeltherapie

Prof. Dr. med. Ahmed Magheli, Berlin; Prof. Dr. med. Neil Shore, Myrtle Beach

## Zusammenfassung

Auf dem diesjährigen Uro Expert Summit wurden auch neue Daten zum Prostatakarzinom von der letzten ASCO-GU-Tagung vorgestellt und diskutiert. Neben erstmaligen Daten zum Zusammenhang zwischen Darmgesundheit und Prostata-spezifischer Antigen-(PSA-)Progression wurden neue Daten aus den ENZA-P-, TALAPRO-2- und AMPLITUDE-Studien bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) präsentiert. Die EMBARK-Studie belegt bei Patienten mit einem in der konventionellen Bildgebung nicht metastasierten Prostatakarzinom, mit einem biochemischen Rezidiv (BCR) und mit hohem Progressionsrisiko die Wirksamkeit von Enzalutamid und Leuprorelin. Ein Schwerpunkt war die aktuelle Darstellung des Stellenwertes von Dual- und Tripeltherapie mit Darolutamid bei Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) basierend auf den Ergebnissen der ARANOTE- und ARASENS-Studien. Eine alleinige Androgendeprivation ist bei diesen Patienten zunehmend obsolet und hat in der aktuellen S3-Leitlinie keine Empfehlung mehr. Der PSA-Nadir etabliert sich durch neue Analysedaten als wichtiger prognoserelevanter Faktor beim mHSPC. Ein gutes Sicherheitsprofil der Kombinationspartner ist für die Dual- und Tripeltherapie relevant.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ neue Studienergebnisse zum Thema Darmgesundheit und Prostatakarzinom,
- ✓ neue Daten zu den Studien ENZA-P, TALAPRO-2, IRONMAN, ARCHES und AMPLITUDE,
- ✓ die EMBARK-Studie beim nicht metastasierten Prostata-Ca mit Hochrisiko BCR,
- ✓ neue Daten zur Dual- und Tripeltherapie des mHSPC aus der ARANOTE- und der ARASENS-Studie und
- ✓ die Bedeutung des PSA-Nadir für die Prognose von Patienten mit mHSPC.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://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 I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

## Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH



## EINFÜHRUNG

Um das Ziel einer signifikanten Lebensverlängerung bei gleichzeitig guter Lebensqualität bei möglichst vielen Patienten mit einem Prostatakarzinom zu erreichen, hat sich das Spektrum der wirksamen Arzneimittel und die Anzahl prognoserelevanten Biomarker in den letzten Jahren deutlich erweitert. Erste Daten zeigen, dass auch die Darmgesundheit die Tumorprogression beeinflussen kann. Obwohl die Evidenzlage eine alleinige Androgendeprivationstherapie nicht mehr rechtfertigt, werden immer noch viele Patienten mit einem Prostatakarzinom nicht mit einer Dual- oder Tripeltherapie behandelt, wie es die Leitlinien empfehlen. Eine immer weiter personalisierte Medizin erfordert bei möglichst allen Patienten vor Therapiebeginn eine Keimbahntestung, um das Potenzial der entsprechenden Medikamente voll ausschöpfen zu können. Der Preis für eine Lebensverlängerung sind aber häufig noch Nebenwirkungen mit negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität. Im Folgenden werden interessante Daten zum lokal begrenzten Prostatakarzinom, zum mCRPC und zum mHSPC vorgestellt und kommentiert.

## DARMGESUNDHEIT UND PROSTATAKARZINOM

Dass es relevante Wechselwirkungen zwischen dem Darmmikrobiom und verschiedenen Organsystemen gibt und die Ernährung im Hinblick auf Zusammensetzung und Aktivität des Mikrobioms eine wichtige Rolle spielt, ist mittlerweile wissenschaftlich gut belegt. Ob die Verbesserung der Darmgesundheit auch bei Patienten mit einem Prostatakarzinom relevante Effekte induziert, wurde erstmals in einer kontrollierten doppelblinden und placebokontrollierten Studie untersucht. Dazu wurden 212 Patienten mit einem mittleren Alter von 74,5 Jahren und einem Prostatakarzinom unter aktiver Überwachung mit ansteigendem PSA-Wert rekrutiert. Die PSA-Dynamik wurde vier Monate vor Baseline und vier Monate danach dokumentiert. Bei 180 Teilnehmern konnten die PSA-Werte vor Baseline und zum Ende des Beobachtungszeitraumes mit MRT-Befunden (Magnetresonanztomografie) korreliert werden, wobei im MRT in zehn Fällen eine Regression, in 164 Fällen eine Stabilisierung und in sechs Fällen eine Progression diagnostiziert wurde. Bei allen Patienten mit Progression im MRT war der PSA-Anstieg überdurchschnittlich erhöht. Alle Patienten erhielten eine phytochemische Nahrungsergänzung mit standardisierten Extrakten aus Ingwer, Cranberry, Drachenfrucht, Kurkuma, Brokkoli und grünem Tee. Danach erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 in zwei Vergleichsgruppen, die zusätzlich entweder für weitere vier Monate mit Placebo behandelt wurde oder mit einer Mischung aus fünf Lactobacillus-Probiotika und den Präbiotika Inulin und Vitamin D (Abb. 1). Bei allen Patienten kam es innerhalb der vier Monate vor Baseline zu einem PSA-Anstieg. In den vier Monaten nach

### Abbildung 1

Einfluss von einem phytochemikalienreichen Nahrungsergänzungsmittel mit und ohne Pro-/Präbiotika auf die PSA-Verdopplungszeit bei Männern mit Prostatakarzinom und PSA-Progress; modifiziert nach [1]

Abkürzungen

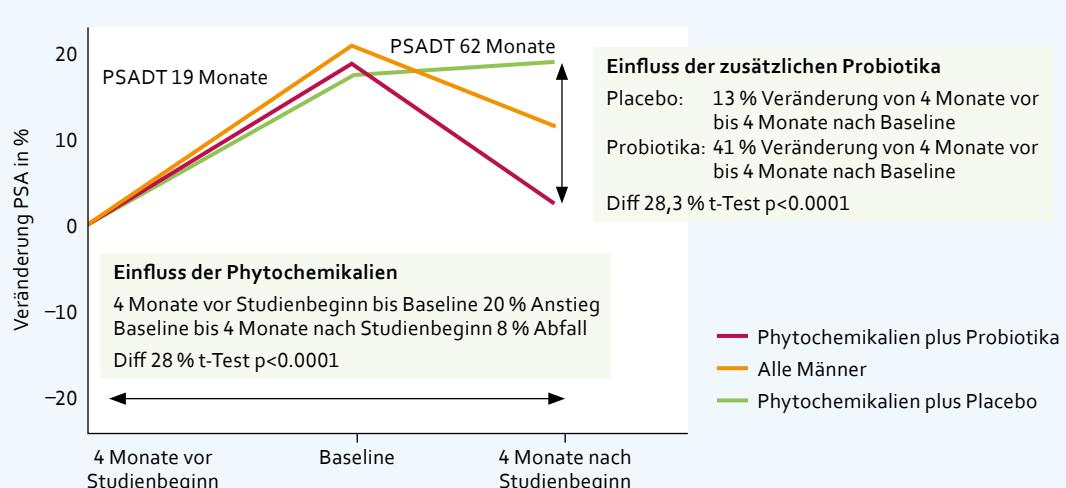
Diff = Differenz

PSA = Prostata-spezifisches Antigen

PSADT = PSA-Verdopplungszeit

#### Nebenwirkungen

Blähungen	8 %
Verbessert	16 %
Hautausschlag	<1 %



Randomisierung konnte in der Gruppe mit zusätzlicher Pro- und Präbiotikagabe eine signifikante Reduktion der PSA-Progression dokumentiert werden. Gleichzeitig kam es in der Probiotikagruppe zu einer Verbesserung der urologischen Symptomatik gemäß International Prostate Symptom Score (IPSS) und der erektilen Dysfunktion gemäß International Index of Erectile Function (IIEF) [1].

### ENZA-P-STUDIE: KOMBINATION VON LU-PSMA UND ENZALUTAMID IM mCRPC

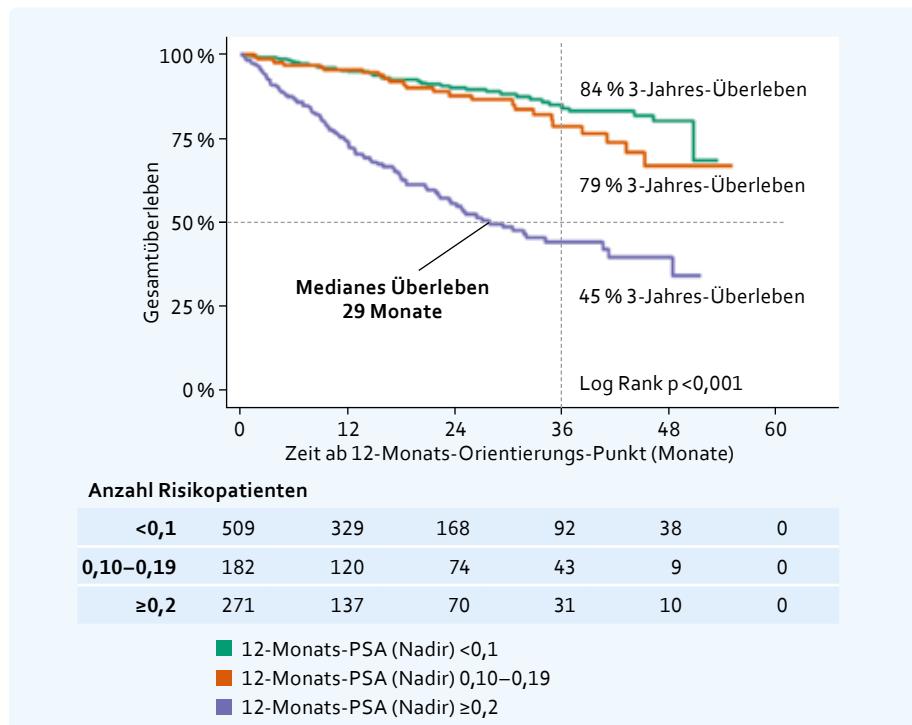
[<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen) hat sich in späten Therapielinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms als sehr effektiv erwiesen. In der ENZA-P-Studie wurde untersucht, ob die Kombination mit Enzalutamid bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) sowohl das Gesamtüberleben als auch die Lebensqualität verbessern kann. Im Hintergrund stand die Hypothese, dass Enzalutamid das Ansprechen auf [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 verbessert, weil Enzalutamid die Expression von PSMA erhöht und weil die Kombination von zwei Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen Therapieresistenzen überwinden kann. Primärer Endpunkt der Studie war das PSA-progressionsfreie Überleben. Einschlusskriterien waren mCRPC mit ansteigendem PSA und Spiegeln >5 ng/ml, keine vorherige gegen das mCRPC gerichtete Chemotherapie, ≥2 Risikofaktoren für einen frühen Progress unter Enzalutamid und ein positives 68Ga-PSMA-PET/CT (PET/CT: Positronenemissionstomografie/Computertomografie). Die Kombination beider Wirkstoffe führte im primären Endpunkt im Vergleich zur aktiven Kontrolle zu einer deutlichen Risikoreduktion [HR 0.40 (95%-KI 0.28–0.59)] und im Gesamtüberleben (OS) zu einem medianen Vorteil von acht Monaten. Die Nebenwirkungen waren auch unter der Kombination nicht substanziell erhöht, was darauf zurückgeführt wird, dass die Patienten nicht intensiv vorbehandelt waren [2].

### FINALE OS-ANALYSE DER TALAPRO-2-STUDIE BEI PATIENTEN MIT mCRPC

In der TALAPRO-2-Studie wurde erstmals ein Poly-ADP(Adenosindiphosphat)-Ribose-Polymerase-(PARP)-Inhibitor mit einem Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation kombiniert. Es wurden insgesamt 805 „all-comer“-Patienten mit einem First-Line-mCRPC, einem ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 oder 1 und einer laufenden Androgendeprivationstherapie (ADT) eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert aufgeteilt und entweder mit dem PARP-Inhibitor Talazoparib und Enzalutamid oder mit Placebo und Enzalutamid behandelt. Primärer Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS), das im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (BICR) bestimmt wurde. Im Gegensatz zur heutigen Behandlungspraxis waren nur wenige Patienten (5 bis 6 %) im hormonsensiblen Stadium mit einem Androgenrezeptor-Signalweginhibitor (ARPI) vorbehandelt. Der primäre Endpunkt rPFS (radiologisches Progressionsfreies Überleben) war mit einer Verbesserung von 13,6 Monaten signifikant. Aktuell wurden die finalen Daten zum Gesamtüberleben (OS) vorgestellt, und auch hier ergab sich eine Verbesserung mit einem Median von 8,8 Monaten mit einer signifikanten Risikoreduktion von 20,4 % [HR 0.796 (0.661–0.958); P = 0.0155]. Die nach Mutationsstatus stratifizierte Analyse des Gesamtüberlebens ergab bei den Patienten ohne Breast-Cancer-(BRCA-) Mutation (mit einem Vorteil von im Median 11,3 Monaten) noch eine signifikante Verbesserung, bei den Patienten ohne homologe Rekombinationsreparatur-(HRR-) Mutationen war die Verbesserung von 9,2 Monaten aber nicht mehr statistisch signifikant. Bei der Analyse der Arzneimittelsicherheit ergaben sich keine neuen Signale. Im Kombinationsarm wurden 75,9 % (302 von n = 398) Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 4 im Vergleich zu 44,6 % (179 von n = 401) im Enzalutamidarm dokumentiert [3].

### IRONMAN-REGISTERSTUDIE: BEDEUTUNG DES PSA-ANSPRECHENS BEIM mHSPC

In dieser multinationalen Registerstudie wurde an 1219 Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom untersucht, inwieweit die Größenordnung des PSA-Abfalles unter der Therapie eine prognostische Aussage über den weiteren Erkrankungsverlauf erlaubt. 75 % der Patienten waren de novo metastasiert, 88 % waren mit einer Doublette aus ADT und ARPI vorbehandelt, 12 % mit einer Tripeltherapie mit Docetaxel (Abb. 2). Die stratifizierte Auswertung zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom PSA-Nadir zeigte, dass die Patienten, deren PSA-Wert sehr stark abfällt mit einem Nadir  $<0,1$  ng/ml nach zwölf Monaten, am meisten von der Therapie mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens profitieren. Liegt der PSA-Nadir nach zwölf Monaten bei  $\geq0,2$  ng/ml, ist die Prognose deutlich schlechter, und das mediane Überleben beträgt 29 Monate. Dieser Effekt ist unabhängig davon, welcher ARPI in der Vorbehandlung eingesetzt wurde und ob die Patienten eine Tripeltherapie hatten oder nicht. Diese Erkenntnisse haben für die Patientenberatung eine große Bedeutung [4].



### ARCHEs-LANGZEITERGEBNISSE

Nach der Präsentation der primären Auswertung der ARCHEs-Studie im Jahr 2018 und einem Update 2021 wurden aktuell die Daten zum 5-Jahres-Follow-up vorgestellt. Patienten mit einem mHSPC wurden in dieser Studie entweder mit einer Doublette aus ADT und Enzalutamid oder nur mit einer ADT behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 61,4 Monaten wurde ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der Doublette mit einer Hazard ratio von 0.70 (95%-KI 0.58–0.85;  $P <0.001$ ) dokumentiert. Dieser günstige Effekt war sowohl bei Patienten mit hohem als auch niedrigem Tumorkontakt sowie allen anderen Subgruppen nachweisbar. Neue Safety-Signale wurden nicht dokumentiert. Im Rahmen der Kombinationsbehandlung mit ADT und Enzalutamid betrug die Quote an Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 4 46 % (263 von  $n = 572$ ) im Vergleich zu 28,4 % (163 von  $n = 574$ ) bei den nur mit einer ADT behandelten Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypertonie, kognitive Einschränkungen, Fatigue sowie Stürze und konsekutive Frakturen [5].

## AMPLITUDE-STUDIE

Die Kombination des PARP-Inhibitors Niraparib mit dem ARPI Abirateron/Prednison wurde bereits in der MAGNITUDE-Studie bei Patienten mit einem mCRPC untersucht. Mit der AMPLITUDE-Studie wurde die gleiche Kombination bei Patienten im früheren Stadium des mHSPC eingesetzt. Alle Patienten mussten HRR-Mutationen (Homologe Rekombinationsreparatur) haben. Eine Vorbehandlung mit Docetaxel ( $\leq 6$  Zyklen) war erlaubt und wurde bei 16 % der Patienten auch dokumentiert. 696 Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und entweder mit Niraparib, Abirateron/Prednison (AAP) und einer ADT oder mit Placebo, Abirateron/Prednison und ADT behandelt. Als primärer Endpunkt wurde das rPFS definiert. Stratifikationskriterien waren BRCA2 vs. Cyclin-abhängige Kinase 12 (CKD12) vs. alle anderen Mutationen, Vortherapie mit Docetaxel (ja oder nein) sowie das Tumorvolumen (hoch oder niedrig) (Abb. 3). Der primäre Studienendpunkt wurde durch Niraparib, AAP und ADT erreicht mit einer Risikoreduktion für eine radiologische Progression oder Tod von 48 % [HR = 0.52 (95%-KI 0.37–0.72);  $P < 0.0001$ ] in der Subgruppe mit BRCA-Mutation und von 37 % [HR = 0.63 (95%-KI 0.49–0.80);  $P = 0.0001$ ] in der Gesamtkohorte mit allen HRR-Mutationen. Die Subgruppenanalyse zeigte keine Abhängigkeit der Wirksamkeit von einer Docetaxel-Vorbehandlung, von viszeraler Metastasierung oder vom Tumorvolumen. Die etwas bessere Wirkung von Niraparib, AAP und ADT bei den BRCA-mutierten Patienten im Vergleich zur HRR-mutierten Gesamtkohorte zeigte sich auch bei der Zeit bis zur symptomatischen Progression. Für die Auswertung zum Gesamtüberleben reicht der Nachbeobachtungszeitraum noch nicht aus, es zeigte sich aber bereits bei der ersten Interimsanalyse ein positiver Trend sowohl bei den BRCA-mutierten und den HRR-mutierten Patienten, wobei auch hier die BRCAm-Gruppe (Breast Cancer Antigen) etwas besser anspricht. Patienten mit BRCA- oder Checkpoint-Kinase-2-(CHEK2)-Mutationen scheinen im Vergleich zu den anderen Mutationstypen besonders gut anzusprechen, allerdings ist die statistische Aussagekraft wegen der teilweise geringen Fallzahlen zu gering. Die Analyse der Nebenwirkungen ergab erwartungsgemäß in der mit Niraparib behandelten Gruppe mit 75 % (261 von  $n = 347$ ) Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 4 eine höhere Quote als im Kontrollarm mit 59 % (205 von  $n = 348$ ). Der Unterschied bei der Quote der Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen war aber mit 15 % und 10 % im Vergleich zur MAGNITUDE-Studie nicht groß. Die häufigsten Nebenwirkungen unter dem PARP-Inhibitor waren Anämie und Hypertonie. Insgesamt unterstützen diese Studienergebnisse die frühe genomische Testung von Patienten mit einem mHSPC, um sie frühzeitig mit der am besten geeigneten Therapie behandeln zu können [6].

Abbildung 3

AMPLITUDE-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung zum radiologischen progressionsfreien Überleben (rPFS, primärer Endpunkt) von Patienten mit mCRPC mit BRCA-Mutation oder HRR-Mutation unter einer Behandlung mit Niraparib plus Abirateron/Prednison im Vergleich zu Placebo plus Abirateron/Prednison; modifiziert nach [6]

Abkürzungen

rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben (%)

Nira = Niraparib

AAP = Abirateronacetat/Prednison

PBO = Placebo

BRCAm = Breast Cancer Mutation

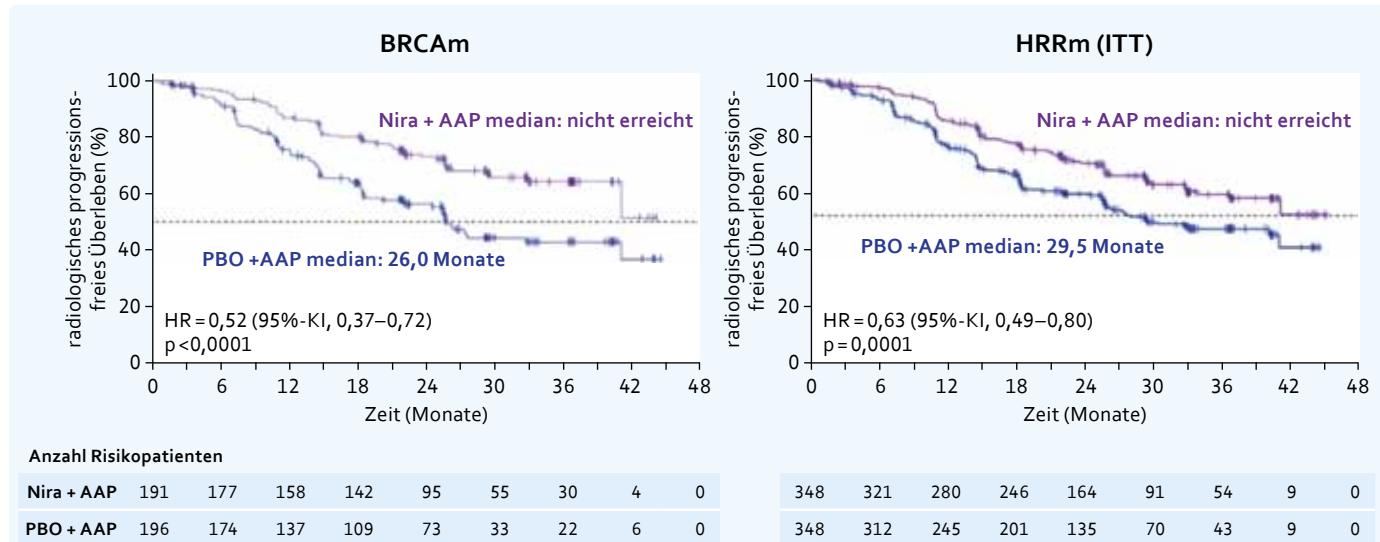
HRRm = homologe Rekombinationsreparaturmutation

mCRPC = metastasiertes kastrationsresistenter Prostatakarzinom

ITT = Intention to treat

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall



## STADIENEINTEILUNG UND ENTWICKLUNG DES PROSTATAKARZINOMS

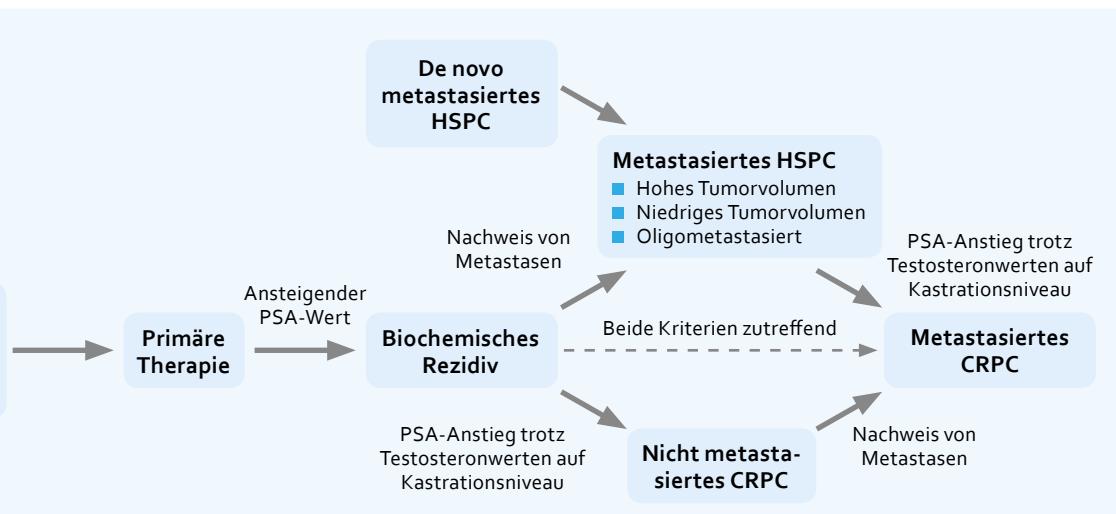
Von der Erstdiagnose eines lokalisierten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms oder eines de novo metastasierten hormonsensitiven Karzinoms bis zum Stadium des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms werden verschiedene Tumorstadien durchlaufen (Abb. 4), für die zahlreiche spezifische und evidenzbasierte Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen entwickelt und zugelassen wurden, die allerdings nicht in allen Ländern verfügbar sind. Generelle Zielsetzung ist es, die Entstehung eines mCRPC, das mit dem größten Leidensdruck assoziiert ist, so lange wie möglich hinauszögern, das Leben zu verlängern und den Patienten bis dahin die bestmögliche Lebensqualität zu erhalten. Die Dynamik der Entwicklung des Prostatakarzinoms und die Komplexität der neuen Behandlungsmethoden machen im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung eine gute und verständliche Kommunikation mit den Patienten zu einer besonderen Herausforderung. Das gilt insbesondere für die immer mehr personalisierten Therapieoptionen, die zum Beispiel nur bei bestimmten Mutationen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) eine besonders gute Wirksamkeit entfalten. Die Aufklärung des HRR-Mutationsstatus sollte bei Patienten mit einem Prostatakarzinom deshalb so früh wie möglich erfolgen, um die optimale Therapie zu finden, sie rechtzeitig einzusetzen und den Patienten damit die Chance eines normal langen Lebens zu ermöglichen [7, 8].

Abbildung 4

Darstellung und Entwicklung der klinischen Stadien des Prostatakarzinoms; modifiziert nach [7]

Abkürzungen

HSPC = hormonsensibles Prostatakarzinom  
PSA = Prostata-spezifisches Antigen  
CRPC = kastrationsresistenter Prostatakarzinom



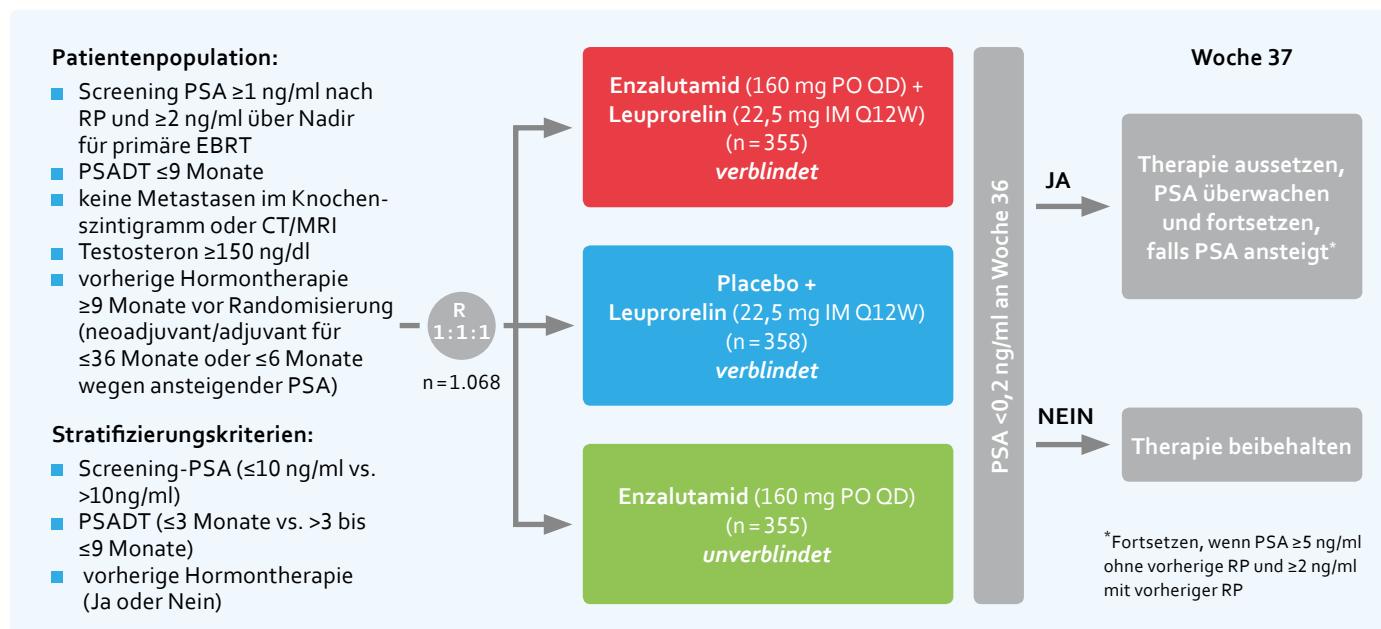
## AKTUELLE KLINISCHE STUDIEN BEIM LOKAL BEGRENZTEN PROSTATAKARZINOM MIT HOCHRISIKO-BCR

Bei 20 bis 50 % der Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom kommt es innerhalb von zehn Jahren nach einer radikalen Prostatektomie und/oder einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zu einem biochemischen Rezidiv (BCR). Diese Patienten haben ein hohes Metastasierungs- und Mortalitätsrisiko. Dabei ist zu berücksichtigen, dass viele dieser Patienten zwar in der konventionellen Bildgebung als noch nicht metastasiert gelten, im PSMA-PET/CT aber bereits einen positiven Befund haben. Die Evidenzlage für den frühen Einsatz von ARPI bei dieser Klientel mit einem biochemischen Rezidiv nach bereits erfolgter Prostatektomie und/oder Strahlentherapie ist begrenzt. Deshalb wurden Patienten aus dieser Klientel für mehrere klinische Studien rekrutiert, die den Stellenwert einer Behandlung mit ADT und ARPI zusätzlich zur Standardtherapie untersuchen und deren Ergebnisse in nächster Zeit veröffentlicht werden. Die PROTEUS-Studie rekrutierte Hochrisikopatienten im Anschluss an eine radikale Prostatektomie und einem PSA-Wert <0,2 ng/ml, die zusätzlich zu einer ADT für ein Jahr entweder mit Apalutamid oder Placebo behandelt wurden. Weitere Studienprojekte sind ENZARAD

mit EBRT (External Beam Radiotherapy), ADT und Enzalutamid, ATLAS mit EBRT, ADT und Apalutamid und DASL-HiCaP mit EBRT, ADT und Darolutamid [9–17].

### NICHT METASTASIERTES PROSTATAKARZINOM MIT HOCHRISIKO-BCR-EMBARK-STUDIE

In dieser randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie mit 1068 Patienten mit einem in der konventionellen Bildgebung nicht metastasierten Prostatakarzinom



mit Hochrisiko-BCR wurde die Kombination aus Enzalutamid und dem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analogon Leuprorelin mit der Kombination aus Placebo und Leuprorelin verglichen (Abb. 5). Der nicht verblindete dritte Studienarm mit einer Enzalutamid-Monotherapie wurde auf Wunsch der FDA (Federal Drug Administration) hinzugefügt. Alle drei Studienarme rekrutierten im Verhältnis 1 : 1 : 1. Die Behandlung wurde bei den Patienten ausgesetzt, die nach 36 Wochen einen PSA-Nadir von  $<0,2$  ng/ml erreicht hatten. Eine signifikante Verlängerung des metastasenfreien Überlebens (MFS) durch eine verblindete zentrale Bewertung der konventionellen Bildgebung (BICR) durch die Kombination von Enzalutamid und Leuprorelin im Vergleich zu einer Leuprorelin-Monotherapie wurde als primärer Endpunkt der Studie erreicht. In der Kombinationsgruppe betrug das MFS nach fünf Jahren 87,3 % im Vergleich zu 71,4 % in der Leuprorelin-Monotherapiegruppe. Auch die Patienten mit einer Enzalutamid-Monotherapie profitierten mit einem mittleren MFS von 80 % im Vergleich zur Leuprorelin-Monotherapie [HR = 0,63 (95%-KI 0,46–0,87), P = 0,0049] [18, 19].

### ARASTEP-STUDIE

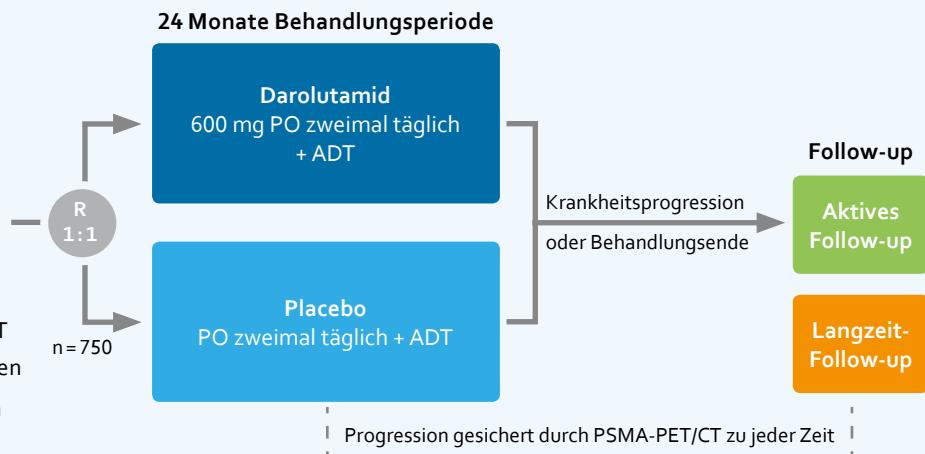
In dieser zur Zeit noch laufenden Studie mit einer geplanten Anzahl von 750 Prostatakarzinopatienten mit einem Hochrisiko-BCR ohne Metastasen in der konventionellen Bildgebung, aber mindestens einer PSMA-PET/CT-positiven Läsion außerhalb des Beckens wird eine 24-monatige Behandlung entweder mit Darolutamid und ADT oder Placebo und ADT verglichen (Abb. 6). Primärer Endpunkt ist das rPFS, wobei die Progression mit dem PSMA-PET/CT und einer verblindeten zentralen Bewertung dokumentiert wird. Diese Studie wird die bisher vorliegende Evidenz zur Wirksamkeit einer durch einen ARPI intensivierten Therapie bei der genannten Patientenklientel ergänzen, die bislang nur mit konventioneller Bildgebung durchgeführt wurden [20, 21].

**Abbildung 5**  
 EMBARK-Studie bei Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom und Hochrisiko-BCR: Darstellung von Einschlusskriterien, Stratifizierung und Studiendesign. Primärer Endpunkt: MFS per BICR mit Enzalutamid plus Leuprorelin vs. Leuprorelin (ITT). Sekundäre Endpunkte: MFS per BICR mit Enzalutamid vs. Leuprorelin (ITT), Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zu einer erneuten antineoplastischen Therapie, OS, Arzneimittelsicherheit; modifiziert nach [18, 19].

**Abkürzungen**  
 BCR = biochemisches Rezidiv  
 BICR = verblindeter unabhängiger zentraler Review  
 CT/MRI = Computertomografie/Magnetresonanztomografie  
 EBRT = externe Strahlentherapie  
 PSA = Prostata-spezifisches Antigen  
 PSADT = PSA-Verdopplungszeit  
 OS = Gesamtüberleben  
 MFS = metastasenfreies Überleben  
 IM = intramuskulär  
 PO = oral  
 QD = pro Tag  
 Q12W = alle zwölf Wochen  
 RP = radikale Prostatektomie

**Einschlusskriterien:**

- Hochrisiko-BCR definiert als:
  - keine Metastasen in der konventionellen Bildgebung
  - PSADT <12 Monate
  - PSA  $\geq 0,2$  ng/ml nach RP gefolgt von ART oder SRT (oder alleinige RP bei Patienten, die für ART oder SRT ungeeignet sind) ODER
  - PSA  $\geq 2$  ng/ml nur nach primärer RT
  - $\geq 1$  PSMA-PET/CT-positive Läsionen
- $\geq 1$  PSMA-PET/CT-positive Läsionen



- **Stratifizierungskriterien:** PSADT <6 Monate vs.  $\geq 6$  bis <12 Monate, ITT-Baseline PSMA-PET/CT-Läsionen mit IGRT/Chirurgie (Ja oder Nein), entfernte Metastasen (plus lokoregionale Läsionen) vs. nur lokoregionale Läsionen
- **Primärer Endpunkt:** rPFS durch PSMA-PET/CT bestätigt durch BICR
- **Sekundäre Endpunkte:** MFS durch konventionelle Bildgebung bestätigt durch BICR, Zeit bis zum CRPC, Zeit bis zum Beginn der ersten folgenden systemischen antineoplastischen Therapie, Zeit bis zur lokoregionalen Progression durch PSMA-PET/CT, Zeit bis zum ersten SSE, OS, PSA <0,2 ng/ml nach 12 Monaten, Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P-Gesamtscore, Arzneimittelsicherheit

**Abbildung 6**

ARASTEP-Studie bei Patienten mit Prostatakarzinom und Hochrisiko-BCR: Darstellung von Einschlusskriterien, Stratifizierung, Endpunkten und Studiendesign; modifiziert nach [20]

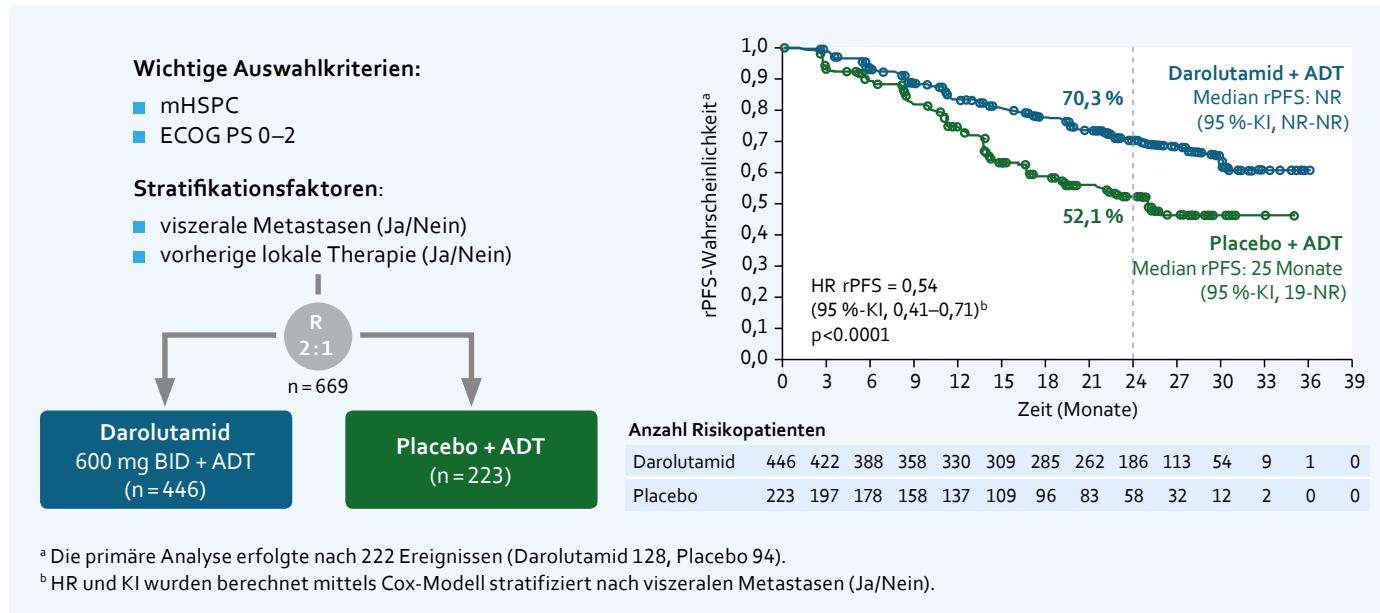
Abkürzungen  
 ADT = Androgendepositionstherapie  
 BCR = biochemisches Rezidiv  
 BICR = verblindeter unabhängiger zentraler Review  
 CRPC = kastrationsresistenter Prostatakarzinom  
 PSA = Prostata-spezifisches Antigen  
 PSADT = PSA-Verdopplungszeit  
 PO = oral  
 ART = adjuvante Strahlentherapie  
 SRT = Salvage-Radiotherapie  
 PET/CT = Positronenemissionstomografie/Computertomografie  
 ITT = Intention to treat  
 IGRT = bildgeführte Strahlentherapie  
 rPFS = radiologisches Progressionsfreies Überleben  
 MFS = metastasenfreies Überleben  
 RP = radikale Prostatektomie  
 SSE = symptomatisches Skelett Ereignis  
 OS = Gesamtüberleben  
 FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate

**DUALE THERAPIE BEIM METASTASIERTEN HORMONSENSITIVEN PROSTATAKARZINOM (mHSPC)**

Patienten mit einem mHSPC, insbesondere diejenigen, die mit einem hohen Tumorgesamtvolumen de novo metastasiert sind, haben eine schlechte Prognose. Trotz der eindeutigen Evidenzlage beschränkt sich die Behandlung bei vielen Patienten mit einem mHSPC immer noch auf eine ADT-Monotherapie. Eine Therapieintensivierung durch ARPI, wie sie auch die neue S3-Leitlinie Prostatakarzinom in Deutschland zur Verlängerung des Gesamtüberlebens evidenzbasiert empfiehlt, wird oftmals nicht oder erst sehr spät eingeleitet. Real-World-Daten aus den USA zeigen, dass 2023 etwa ein Drittel der mHSPC-Patienten nur eine ADT-Monotherapie erhalten. Für eine duale Therapie in Kombination mit einer ADT beim mHSPC sind Abirateron/Prednison, Apalutamid, Enzalutamid und seit Juli 2025 basierend auf den Ergebnissen der ARANOTE-Studie auch Darolutamid zugelassen [22–30, 8].

**ARANOTE-STUDIE**

Die ARANOTE-Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit der Doublette aus ADT und Darolutamid (n = 446) im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie (n = 223) bei Patienten mit einem mHSPC zu untersuchen. Als primärer Endpunkt war das rPFS definiert, und die Studie war auch auf diesen Endpunkt hin gepowert (Abb. 7). Die Hazard Ratio für das rPFS betrug nach einem medianen Follow-up von 25 Monaten 0.54 (95%-KI 0.41–0.71; P < 0.001) zugunsten der Doublette. Das rPFS und andere sekundäre Endpunkte (Zeit bis zur Initiierung einer nachfolgenden Chemotherapie, Zeit bis zur PSA-Progression [HR 0.31 (95%-KI 0.23–0.41)], Zeit bis zur Schmerzprogression [HR 0.72 (95%-KI 0.54–0.96)]) wurden dabei unabhängig vom Tumorgesamtvolumen ebenfalls verbessert. Darolutamid wirkte sich positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus (Abb. 8). Darolutamid zeigt klinisch bedeutsame Verzögerungen in den Bereichen Schmerzprogression, allgemeines Wohlbefinden einschließlich des sozialen/familiären Wohlbefindens, des funktionalen Wohlbefindens und der Harnwegssymptome. Darolutamid verlängerte die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores (präspezifizierter explorativer Endpunkt, Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate)



im Vergleich zu Placebo um 5,1 Monate [HR 0,76 (95%-KI 0,61–0,94)]. Die größten Vorteile für die gesundheitsbezogene Lebensqualität waren bei den mit Darolutamid behandelten Patienten mit extrem niedrigem PSA-Wert zu verzeichnen. Der mittlere Anteil von Patienten mit einem PSA-Nadir <0,2 ng/ml während der Therapie betrug unter der Dualtherapie 62,6 % im Vergleich zu nur 18,5 % unter der ADT-Monotherapie. Mit Blick auf die Daten zur Arzneimittelsicherheit wurde die gute Verträglichkeit von Darolutamid erneut bestätigt (● Tab. 1). Es kam zu keiner Zunahme klinisch relevanter Nebenwirkungen durch Darolutamid gegenüber einer ADT. Die Inzidenz für Fatigue betrug in der Darolutamid-Gruppe 5,6 % im Vergleich zu 8,1 % unter Placebo [31–34].

### KLINISCHE RELEVANZ DES PSA-ANSPRECHENS

Aktuelle Post-hoc-Analysen der ARANOTE-Studie zeigen, dass ein PSA-Nadir von <0,02 ng/ml im „ultra-low“-Bereich mit einem verlängerten rPFS assoziiert ist. mHSPC-Patienten mit einem PSA-Ansprechen >0,2 ng/ml haben dagegen eine deutlich schlechtere Prognose. Die gute PSA-Response unter der Kombinationsbehandlung aus Darolutamid und ADT war unabhängig vom Baseline-PSA nachweisbar und nahm im Laufe des Beobachtungszeitraumes weiter zu. Bei einem Baseline-PSA <4,1 ng/ml erreichten unter der Dualtherapie mehr als zwei Drittel der Patienten (68,9 %) einen Nadir <0,02 ng/ml im „ultra-low“-Bereich. Liegt der Baseline-PSA ≥21,3 ng/ml, beträgt die Rate der Patienten, die unter Darolutamid und ADT einen Nadir von <0,02 ng/ml erreichten, noch immer bei 30,5 %. Nur weniger als 2 % der Patienten mit einem Baseline-PSA ≥4,1 ng/ml, die nur mit einer ADT allein behandelt wurden, erreichten jemals einen Nadir <0,02 mg/dl im „ultra-low“-Bereich. Eine gute PSA-Response unter der Dualtherapie ist auch mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert. Bei den Patienten, die einen Nadir <0,02 oder <0,2 ng/ml erreichten, konnte im Vergleich zur Patientengruppe mit einem Nadir ≥0,2 ng/ml auch eine längere Zeit bis zur Schmerzprogression dokumentiert werden. Das unterstreicht die Notwendigkeit einer frühen Dualtherapie mit ARPI und ADT bei Patienten mit einem mHSPC, wie es die S3-Leitlinie auch empfiehlt. Die Korrelation zwischen Nadir und Outcome macht diesen Parameter auch zu einer wertvollen Stütze für die Patientenkommunikation mit Blick auf die Prognose [35, 30, 34].

**Abbildung 7**

ARANOTE-Studie: Ablaufschema und Kaplan-Meier-Darstellung des Ergebnisses zum primären Endpunkt rPFS (durch zentralen verblindeten Review). Medianer Follow-up Darolutamid 25,3 Monate, Placebo 25 Monate. Data Cut-off: 7. Juni 2024; modifiziert nach [31] Abkürzungen  
mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom  
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status  
BID = zweimal täglich  
R = Randomisierung  
ADT = Androgendeprivationstherapie  
rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben  
NR = nicht erreicht  
HR = Hazard Ratio  
KI = Konfidenzintervall

**Abbildung 8**

ARANOTE-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores als präspezifizierter explorativer Endpunkt. Grundlage ist die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung des Gesamtscores um mindestens zehn Punkte; modifiziert nach [33]

Abkürzungen

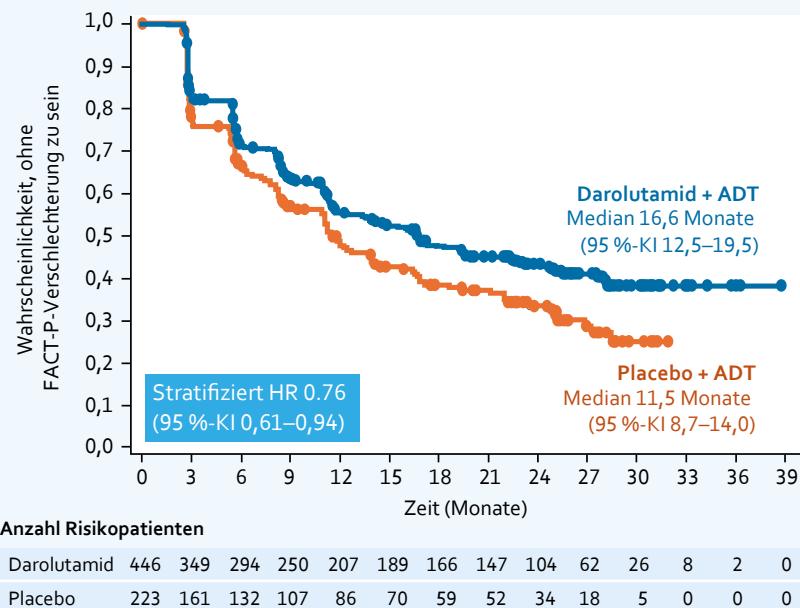
FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate

ADT = Androgendeprivationstherapie

rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

**Tabelle 1**

ARANOTE-Studie: Während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse unter Darolutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT; modifiziert nach [31]

Abkürzungen

ADT = Androgendeprivationstherapie

EAIR = expositions-bereinigte Inzidenzrate

PY = Patientenjahre

Während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TAED)	Darolutamid + ADT (n=445)		Placebo + ADT (n=221)	
	Inzidenz, %	EAIR/100 PY	Inzidenz, %	EAIR/100 PY
<b>Fatigue</b>	5,6	3,2	8,1	5,7
<b>Psychische Beeinträchtigung</b>	1,6	0,9	0,5	0,3
<b>Hypertonie</b>	9,4	5,5	9,5	6,7
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	8,8	5,1	6,8	4,7
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	3,6	2,0	1,4	0,9
<b>Herzinsuffizienz</b>	0,9	0,5	0,9	0,6
<b>Stürze einschl. Unfälle</b>	1,3	0,8	0,9	0,6
<b>Knochenfraktur</b>	4,0	2,3	2,3	1,5
<b>Gefäßerweiterung und Erröten</b>	9,2	5,6	7,2	5,0
<b>Diabetes mellitus und Hyperglykämie</b>	9,0	5,3	9,5	6,7
<b>Ausschlag</b>	4,3	2,4	3,6	2,4

### TRIPELTHERAPIE BEIM METASTASIERTEN HORMONSENSITIVEN PROSTATAKARZINOM (mHSPC)

Erste Daten zur Tripeltherapie wurden in der PEACE-1-Studie generiert. Mit dieser Studie sollte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Abirateron besser ist als die Standardtherapie zum Zeitpunkt des Studienbeginnes. Dieser bestand zunächst nur aus einer ADT. Erst danach wurden die CHAARTED-Daten publiziert, die eine ADT plus Docetaxel zur Standardtherapie machten und die Analyse eines Therapiearmes mit einer Dreifachtherapie bestehend aus Abirateron, ADT und Docetaxel ermöglichte. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zugabe von Abirateron zu Docetaxel und ADT bei Patienten mit hohem Volumen das Überleben verbesserte, während der Vorteil bei den Patienten mit niedrigem Volumen geringer ausfiel. Entsprechend finden sich die Empfehlungen in den Leitlinien mit dem Hinweis, dass diese Therapie in Europa nicht zugelassen ist. Der Zugang zu einer Therapieintensivierung wird dabei zum Teil vom Metastasierungstyp oder vom Risiko abhängig gemacht [36, 30, 8, 37, 38, 39].

### ARASENS-STUDIE

Auch die ARASENS-Studie wurde zu einem Zeitpunkt geplant, als die Ergebnisse der meisten Studien zur Dualtherapie noch nicht veröffentlicht waren. Patienten mit einem mHSPC wurden entweder mit einer Kombination aus Darolutamid, ADT und Docetaxel (Therapietarm) oder mit Placebo, ADT und Docetaxel (Kontrollarm) behandelt. Darolutamid verbesserte das Gesamtüberleben (OS) in Kombination mit einer ADT und Docetaxel im Vergleich zu Placebo signifikant mit einer Hazard Ratio von 0.68 (95%-KI 0.57–0.80;  $P < 0.001$ ). Das entspricht einer Reduktion des Sterberisikos im Beobachtungszeitraum der Studie um 32,5 %. Daten zur Differenzierung des Gesamtüberlebensvorteiles nach Tumorvolumen und Risikoklassifikation wurden nachträglich generiert und zeigten keine relevanten Unterschiede bezüglich des Benefits durch die Dreifachtherapie. Weitere Post-hoc-Analysen zum PSA-Ansprechen zeigten, dass der Anteil von Patienten mit einer nicht mehr nachweisbaren PSA-Konzentration nach Behandlung mit der Dreifachkombination aus Darolutamid, Docetaxel und ADT mehr als doppelt so hoch war (67,3 %) als nach der Zweifachkombination aus ADT und Docetaxel (28,6 %). Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zeigten keinen klinisch relevanten Unterschied in der Inzidenz der Nebenwirkungen. Eine aktuelle Analyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in den Altersgruppen <75 und  $\geq 75$  Jahre zeigte ebenfalls keine Unterschiede [40, 41].

### ARZNEIMITTELSICHERHEIT IN DER DUAL- UND TRIPELTHERAPIE

Die Kombination von Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen bietet nicht nur die Chance auf eine bessere Wirksamkeit, sondern geht auch mit einem potenziell breiteren Nebenwirkungsspektrum sowie dem Risiko einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen einher. Unter einer Therapie mit Darolutamid wurde bislang in allen klinischen Studien sowohl in Kombination mit einer ADT als auch mit Docetaxel keine klinisch relevante Erhöhung der Rate an unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo dokumentiert. Es gibt keine direkten Vergleichsstudien nach Art einer klinischen Zulassungsstudie zwischen Abirateron, Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid, allerdings ergeben sich aus den Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einzelner klinischer Studien mit ARPI bei einer vergleichbaren Patientenklientel unterschiedliche Nebenwirkungsinzidenzen. Bei einem Vergleich der in den Originalpublikationen berichteten Fatigue-Inzidenzen (alle Schweregrade) des jeweiligen ARPI vs. Placebo von ARCHES (Enzalutamid), ARANOTE (Darolutamid), LATITUDE (Abirateron plus Prednison) und TITAN (Apalutamid) stellt sich die Situation wie folgt dar: Enzalutamid 20 % vs. 15 %, Darolutamid 6 % vs. 6 %, Abirateron plus Prednison 13 % vs. 14 %, Apalutamid 20 % vs. 17 %. In allen Studien erfolgte die Behandlung mit ARPI oder Placebo zusätzlich zu einer ADT [42–45].

Ein weiterer wichtiger Punkt im Rahmen der Arzneimittelsicherheit ist das Interaktionspotenzial der jeweiligen Wirkstoffe, dessen klinische Relevanz deutlich zunimmt, wenn verschiedene Arzneimittel miteinander kombiniert werden. Patienten mit einem Prostatakarzinom sind in der Regel ältere Menschen, was mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Komorbiditäten assoziiert ist. Sie nehmen deshalb meist mehrere Medikamente gleichzeitig ein. Vor allem dann, wenn sich unter der Begleitmedikation Substanzen mit einer engen therapeutischen Breite befinden, sollte bei allen der ARPI vor Therapiebeginn überprüft werden, ob klinisch relevante Wechselwirkungen bekannt sind, um gegebenenfalls Dosierungen rechtzeitig anpassen zu können. Darolutamid hat ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln [46–52, 8, 53].

## ZUKÜNSTIGE CHANCEN UND HERAUSFORDERUNGEN BEI DER MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE DES mHSPC

Eine frühe Dual- und Tripeltherapie kann die Prognose der Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom deutlich verbessern. Radioliganden, wie  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$  können in Kombination mit ARPI einen weiteren Beitrag zur Outcomeverbesserung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien liefern. PARP-Inhibitoren bieten zusätzliche Chancen bei Patienten mit Mutationen der homologen Rekombinationsreparatur, machen aber eine entsprechende Testung auf Keimbahnmutationen und andere Biomarker notwendig. Eine Herausforderung bleiben zum Beispiel aggressive Prostatakarzinome mit gleichzeitigen Veränderungen der Tumorsuppressionsgene Retinoblastom-Protein (RB), Phosphatase und Tensin homolog (PTEN) und Tumorprotein 53 (TP53), die mit einer erhöhten Therapieresistenz und einer sehr schlechten Prognose assoziiert sind. Eine Folge der leitlinienbasierten und zunehmend personalisierten Therapie des Prostatakarzinoms sind höhere Kosten, die die Gesundheitssysteme zunehmend belasten. Es wird in Zukunft wichtig sein, Ungleichheiten bei der Verfügbarkeit der neuen Arzneimittel abzubauen und damit die Patientenversorgung weiter zu verbessern [54, 55].

### FAZIT

- Phytochemische Nahrungsergänzungsmittel und eine Verbesserung des Mikrobioms durch Probiotika führen zu einer signifikanten Verlangsamung des PSA-Progresses.
- $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$  in Kombination mit Enzalutamid verbesserte in der ENZA-P-Studie bei Patienten mit einem mCRPC das Gesamtüberleben mit einem medianen Vorteil von acht Monaten im Vergleich zur aktiven Kontrolle mit Enzalutamid.
- Die Kombination von Talazoparib und Enzalutamid führte in der TALAPRO-2-Studie bei Patienten mit einem mCRPC zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS von im Median 8,8 Monaten. Patienten ohne HRR-Mutation profitieren klinisch.
- Die IRONMAN-Registerstudie bei Patienten mit mHSPC bestätigte die prognostische Bedeutung des PSA-Nadirs von <0,1 ng/ml nach Behandlung mit einer ADT-ARPI-Doublette oder Tripeltherapie.
- 5-Jahres-Daten der ARCHES-Studie zeigten eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 30 % durch die Kombination von ADT und Enzalutamid bei Patienten mit mHSPC im Vergleich zu einer alleinigen ADT-Behandlung unabhängig von Tumorvolumen und Metastasierungstyp.
- In der AMPLITUDE-Studie wurde erstmals auch bei mHSPC-Patienten mit HRR-Mutationen durch Niraparib, Abirateron/Prednison und ADT das rPFS verlängert, wobei Patienten mit einer BRCA-Mutation vermutlich am meisten profitieren.
- Die Kombination aus Enzalutamid und dem GnRH-Analogon Leuprorelin verlängerte in der EMBARK-Studie bei Patienten mit einem nicht metastasierten Prostatakarzinom mit Hochrisiko-BCR das metastasenfreie Überleben.
- In der ARASTEP-Studie wird die Dualtherapie mit Darolutamid und ADT bei Prostatakarzinompatienten mit Hochrisiko-BCR und mindestens einer PSMA-PET/CT-positiven Läsion untersucht. Primärer Endpunkt ist das rPFS mit einer durch PSMA-PET/CT dokumentierten Progression.

- Die ARANOTE-Studie führte mit der Verlängerung des rPFS bei sehr guter Verträglichkeit zur Zulassung der Dualtherapie mit Darolutamid und ADT zur Behandlung von Patienten mit einem mHSPC. Eine ADT-Monotherapie ist bis auf seltene Ausnahmen für mHSPC-Patienten obsolet.
- Ein PSA-Ansprechen im „ultra-low“-Bereich <0,02 ng/ml nach einer Dualtherapie des mHSPC ist mit einer besonders guten Prognose assoziiert.
- Die ARASENS-Studie hat dokumentiert, dass eine Tripeltherapie mit Darolutamid, ADT und Docetaxel das Gesamtüberleben von Patienten mit einem mHSPC unabhängig von Tumorvolumen und Risikoklassifikation verlängert.
- Nebenwirkungsspektrum und Interaktionspotenzial von ARPI, ADT und Chemotherapeutika sind wichtige Faktoren bei der Planung von Kombinationsbehandlungen vor allem bei älteren Patienten mit Komorbiditäten.

### LITERATUR

- Thomas R et al. Gut health and prostate cancer: The influence of a specific phytochemical rich food capsule minus a probiotic/prebiotic blend on symptoms and progression – A trandomised, double-blind placebo-controls trial. *J Clin Oncol* 2025;43, suppl.5, abstr.311
- Emmett L et al. Overall survival and quality of life with [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamid versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): secondary outcomes from a open-label, multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2025;26(3):291–299
- Agarwal N et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. *Lancet* 2025;406(10502):447–460
- Ong M et al. Prognostic significance of PSA>0,2 after 6-12 month treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) intensified by androgen-receptor pathway inhibitors (ARPI): A multinational real-world analysis of the IRONMAN registry. *ASCO GU* 2025
- Armstrong AJ et al. ARCHES 5-year follow-up overall survival (OS) analysis of enzalutamide (ENZA) plus androgen-deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *ASCO GU* 2025
- Attard G et al. Phase 3 AMPLITUDE trial: Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for metastatic castration-sensitive prostate cancer patients with alterations in homologous recombination repair genes. *ASCO GU* 2025
- Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(7): 625–633
- NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer v2.2025, <https://www.nccn.org>
- Kupelian PA et al. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason Score 8 or above. *Cancer* 2002;95:2302–2307
- Kupelian PA et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology* 2006;68:593–598
- Freedland SJ et al. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433–439
- Freedland SJ et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1765–1771

13. Markowski MC et al. PSA Doubling Time and Absolute PSA Predict Metastasis-free Survival in Men With Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(6):470–471
14. PROTEUS. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03767244>
15. ENZARAD. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02446444>
16. ATLAS. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02531516>
17. DASL-HiCaP. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136353>
18. Freedland SJ et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023;389:1453–1465
19. Shore ND et al. LBA02-09 EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *AUA 2023*. Abstract LBA02-09
20. Chehrazi-Raffle A et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy (ADT) in patients with high-risk biochemical recurrence (BCR) of prostate cancer: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ARASTEP). *J Clin Oncol* 2024;42(4 suppl., Abstract TPS254
21. A Study to Compare Darolutamide Given With Androgen Deprivation Therapy (ADT) With ADT in Men With Hormone Sensitive Prostate Cancer and Raise of Prostate Specific Antigen (PSA) Levels After Local Therapies (ARASTEP). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05794906>
22. Barata PC et al. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or... *Cancer* 2019;125(11):1777–1788
23. Francini E et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018; 78(12):889–895
24. Mar N, Forsyth M. Prescribing patterns in patients with metastatic castrate-sensitive prostate Cancer (mCSPC). *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 6):21
25. Goebell P. ESMO 2021. Abstract 623P
26. Swami U et al. Real-worlds first-line (1L) treatment patterns in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in a U.S. health insurance database. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 15):5072
27. Swami U et al. Treatment Pattern and Outcomes with Systemic Therapy in men with Metastatic Prostate Cancer in the Real-World Patients in the United states. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4951
28. George DJ et al. Real-worls treatment patterns among patients diagnosed with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in community oncology settings. *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl 15):5074
29. Raval AD et al. Real-World Evidence of Combination Therapy Use in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer in the United states From 2017 to 2023. *JCO Oncol Pract* 2025;00:1–11
30. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 8.0, Juli 2025, AWMF-Registernummer 043-022OL
31. Saad F et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(36):4271–4281
32. Saad F et al. Darolutamide plus ADT in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) by disease volume: Subgroup analysis of the phase 3 ARANOTE trial. *ASCO GU 2025*. Abstract 151
33. Morgans A et al. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes with darolutamide in the phase 3 ARANOTE trial. *ARANOTE ASCO 2025*, oral presentation
34. Saad F et al. A Deep Prostate-specific Antigen Response to Darolutamide plus Androgen Deprivation Therapy Is Associated with Better Clinical Outcomes in the Phase 3 ARANOTE Trial in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2025;21:S2588–9311(25)00189-0
35. Shore N et al. Ultra-low PSA Response (0.02 ng/ml) with Darolutamide Plus ADT in ARANOTE Correlates with Greatly Improved Clinical Outcomes. *AUA 2025*, IP26-07
36. Fizazi K et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study with a 2x2 factorial design. *Lancet* 2022;399:1695–1707

37. Lowrance WT et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J Urol* 2021;205(1):14–21
38. Jadvar H et al. Oligometastatic Prostate cancer: Current Status and Future Challenges. *J Nucl Med* 2022;63(11):1628–1635
39. Parker CC et al. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353–2366
40. Smith MR et al. Darolutamide and Survival in Metastatic-Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132–1142
41. Carles J et al. Age-related efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): A subgroup analysis of ARASENS. ASCO GU 2025. Abstract 143
42. Armstrong J et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974–2986
43. Saad F et al. LBA68 Efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation Therapy (ADT) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) from the phase III ARANOTE trial. *Ann Oncol* 2024;35(suppl 2):LBA68
44. Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5): 686–700
45. Chi KN et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13–24
46. Fachinformation Abirateron (ZYTIGA®), Stand Juni 2022
47. Fachinformation Enzalutamid (XTANDI®), Stand Juni 2025
48. Fachinformation Darolutamid (NUBEQA®), Stand Juli 2025
49. Fachinformation Apalutamid (ERLEADA®), Stand Januar 2025
50. Fachinformation Docetaxel (TAXOTERE®), Stand November 2023
51. Thomas C et al. Systemic Triple Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive prostate Cancer (mHSPC): Ready for Prime Time or Still to Be Explored? *Cancers* 2022;14(1):8
52. Maluf FC et al. Consensus on the Treatment and Follow-Up for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Report From the First Global prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCCDC). *JCO Glob Oncol.* 2021;7:559
53. Canadian Urologists Association. Management of Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC): Putting Current Evidence into Practice <https://www.cua.org/sites/default/files/Flipbooks/CPD/NMCRPC/mobile/index.html#p=51> (Letzter Zugriff: 04.08.2025)
54. Hamid AA et al. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Toward an Era of Adaptive and Personalized Treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023;43:e390166
55. Lowder D et al. Racial disparities in prostate cancer: A complex interplay between socioeconomic inequities and genomics. *Cancer Lett* 2022;531:71–82

**Referenten**

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

Prof. Dr. Neal Shore  
Carolina Urologic Research Center  
Myrtle Beach, South Carolina  
USA

**Veranstalter**

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
redaktion@cme-verlag.de

**Fortbildungspartner**

Bayer Vital GmbH

**Transparenzinformation**

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

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische  
Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten  
werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

**Bildnachweis**

Titelbild: Chinnapong – stock.adobe.com

**CME-Test**

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



Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß  
§ 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer  
(DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

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

**?** Welche Aussage zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist *falsch*?

- Wenn bei den Patienten der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau liegt und es zu einem biochemischen Rezidiv mit ansteigenden PSA-Spiegeln kommt, spricht man von einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC).
- Ein metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) kann sich auch de novo entwickeln.
- Für die Prognose eines mHSPC sind Tumorvolumen und Metastasierungsstatus nicht relevant.
- Aus einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) kann sich ein metastasiertes kastrationsresistenter Prostatakarzinom (mCRPC) entwickeln.
- Aus einem lokalisierten Prostatakarzinom mit biochemischem Rezidiv nach primärer Therapie kann sich ein mHSPC oder ein mCRPC entwickeln.

**?** Welche Aussage zur Darmgesundheit bei Patienten mit einem Prostatakarzinom ist richtig?

- In einer kontrollierten Studie konnte der PSA-Progress durch eine phytochemikalienreiche Nahrungsergänzung und einer Mischung aus Prä- und Probiotika signifikant verlangsamt werden.
- Die phytochemische Nahrungsergänzung bestand aus standardisierten Extrakten aus Ingwer, Cranberry, Kurkuma, Drachenfrucht, Brokkoli und grünem Tee.
- Als Präbiotika wurden Inulin und Vitamin D sowie als Probiotikum fünf Lactobacillus-Stämme eingesetzt.
- Im Studienarm mit Probiotikum wurde eine Verbesserung der urologischen Symptomatik (IPSS) und der erektilen Dysfunktion (IIEF) dokumentiert.
- Alle Aussagen sind richtig.

**?** Welcher Bereich des PSA-Nadir zwölf Monate nach Therapiebeginn war in der IRONMAN-Registerstudie bei Patienten mit einem mHSPC mit der deutlichsten Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) assoziiert?

- <0,1 ng/ml
- 0,1 bis 0,2 ng/ml
- ≥0,2 ng/ml
- ≥0,5 ng/ml
- ≥10 ng/ml

**?** Welche Aussage zur AMPLITUDE-Studie ist *falsch*?

- In der Studie wurden Patienten mit einem mHSPC untersucht.
- Die Kombination von Niraparib, Abirateron/Prednison und ADT ist bereits zuvor in der MAGNITUDE-Studie bei Patienten mit einem mCRPC geprüft worden.
- Als primärer Endpunkt wurde das rPFS definiert.
- Bei den BRCA-mutierten Patienten wurde durch die Kombination von Niraparib, Abirateron/Prednison und ADT das Gesamtüberleben (OS) signifikant verlängert.
- Die Kombination von Niraparib, Abirateron/Prednison und ADT verbesserte das rPFS in der Kohorte mit BRCA-Mutation deutlicher als in der Gesamtkohorte mit HRR-Mutationen.

**?** Welche Wirkstoffkombination wurde in der EMBARK-Studie bei Patienten mit einem nicht metastasierten Prostatakarzinom mit Hochrisiko-BCR untersucht?

- Enzalutamid und Niraparib
- Enzalutamid und Leuprorelin
- Abirateron/Prednison und Leuprorelin
- Darolutamid und Niraparib
- Apalutamid und [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

?

**Welche Aussage zur dualen Therapie (ARPI und ADT) von Patienten mit einem mHSPC ist falsch?**

- Chemofähigen Patienten soll in der aktuellen S3-Leitlinie eine intensivierte Therapie mit Darolutamid plus ADT plus Docetaxel angeboten werden.
- In der ARANOTE-Studie wurde die Kombination von Darolutamid und einer ADT mit einer ADT-Monotherapie verglichen.
- Der Anteil von mHSPC-Patienten, die nur mit einer ADT behandelt wurden, lag 2023 in den USA bei etwa einem Drittel.
- Die Anwendung von Darolutamid im Rahmen der dualen Therapie bei Patienten mit einem mHSPC ist in Europa nicht zugelassen.
- Die Therapieintensivierung mit ADT und ARPI zeigt einen klinisch relevanten Vorteil im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie.

?

**Welche Aussage zur ARANOTE-Studie ist richtig?**

- In der Studie wurden Patienten mit einem mCRPC untersucht.
- Der primäre Endpunkt der Studie war das rPFS.
- Unter der Therapie mit Darolutamid waren psychische Beeinträchtigungen und sturzbedingte Knochenfrakturen die häufigsten Nebenwirkungen.
- Das rPFS wurde durch die duale Therapie mit Darolutamid und ADT in dieser Studie nicht signifikant verlängert.
- Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) definiert.

?

**Mit welcher Dosierung wurde Darolutamid zusammen mit einer ADT bei Patienten mit einem mHSPC geprüft?**

- 600 mg zweimal täglich
- 300 mg einmal täglich
- 600 mg einmal täglich
- 1200 mg einmal täglich
- 1200 mg zweimal täglich

?

**Welche Aussage zur Arzneimittelsicherheit von ARPI ist falsch?**

- Zu allen vier ARPI (Abirateron, Darolutamid, Enzalutamid, Apalutamid) liegen ausreichende Daten für eine sichere Anwendung vor.
- Darolutamid zeigt im Vergleich zu Placebo in der ARANOTE-Studie ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil.
- Bei multimorbidem Patienten sollten Arzneimittelinteraktionen beachtet werden.
- Abirateron wird in Kombination mit Prednison eingesetzt. Neben den Nebenwirkungen des ARPI müssen somit auch die Nebenwirkungen von Prednison berücksichtigt werden.
- Darolutamid hat ein günstiges Interaktionspotential.

?

**Welche Aussage zu zukünftigen Chancen und Herausforderungen bei der medikamentösen Therapie des mHSPC sind richtig?**

- PARP-Inhibitoren bieten zusätzliche Chancen bei Patienten mit HRR-Mutationen.
- Für eine verbesserte personalisierte Therapie des Prostatakarzinoms sollte vorab eine Testung auf Mutationen erfolgen.
- Aggressive Prostatakarzinome mit Veränderungen der Tumorsuppressionsgene haben eine sehr schlechte Prognose.
- Um die Patientenversorgung zu verbessern, sollten Ungleichheiten bei der Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln abgebaut werden.
- Alle Aussagen sind richtig.