



# Neues zum mCRPC

Dr. Stefan Machtens, Bergisch Gladbach

## Zusammenfassung

Zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gibt es zahlreiche neue Impulse aus klinischen Studien, die nahezu alle aktuellen Therapieprinzipien abdecken. Im neuen Update 6.0 der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom vom Mai 2021 wurde die Evidenz bei den Empfehlungen zur Behandlung des mCRPC bereits umgesetzt.

Während für eine komplette Hormonblockade mit Abirateron/Prednison und Apalutamid in der ACIS-Studie keine Vorteile für das tumorabhängige und biochemisch progressionsfreie Überleben dokumentiert werden konnten, liegen für Radium-223 neue Daten vor, die nicht nur die Sicherheit einer sich anschließenden Taxan-Chemotherapie bestätigen, sondern auch die Anwendung in einer Kombination mit Enzalutamid vorteilhaft erscheinen lassen. Um das Frakturrisiko von kastrationsresistenten Patienten zu senken, hat sich der Einsatz einer parallelen knochenschützenden Therapie als sehr wirksam erwiesen und wird in diversen Leitlinien empfohlen.

Im Rahmen der Theranostik ist eine Behandlung mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 signifikant wirksamer im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben als eine Therapie mit Cabazitaxel, wenn die Patienten unter Docetaxel einen Progress entwickelt haben. Voraussetzung ist allerdings ein positives PSMA-PET-CT.

Der PARP-Inhibitor Olaparib ist eine neu zugelassene Therapieoption bei mCRPC-Patienten mit BRCA1-/BRCA2-Mutationen und einer Progression der Erkrankung nach dem Einsatz mindestens einer neuen antihormonellen Substanz.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Einordnung des mCRPC im Rahmen der Entwicklung des Prostatakarzinoms,
- ✓ Design und Ergebnisse der wichtigsten aktuellen klinischen Studien bei Patienten mit mCRPC,
- ✓ die Umsetzung der Studienergebnisse in den aktuellen Therapieleitlinien vom Mai 2021,
- ✓ die Wirkungsweise von PARP-Inhibitoren im Rahmen der Tumorthherapie.

## 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](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 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)



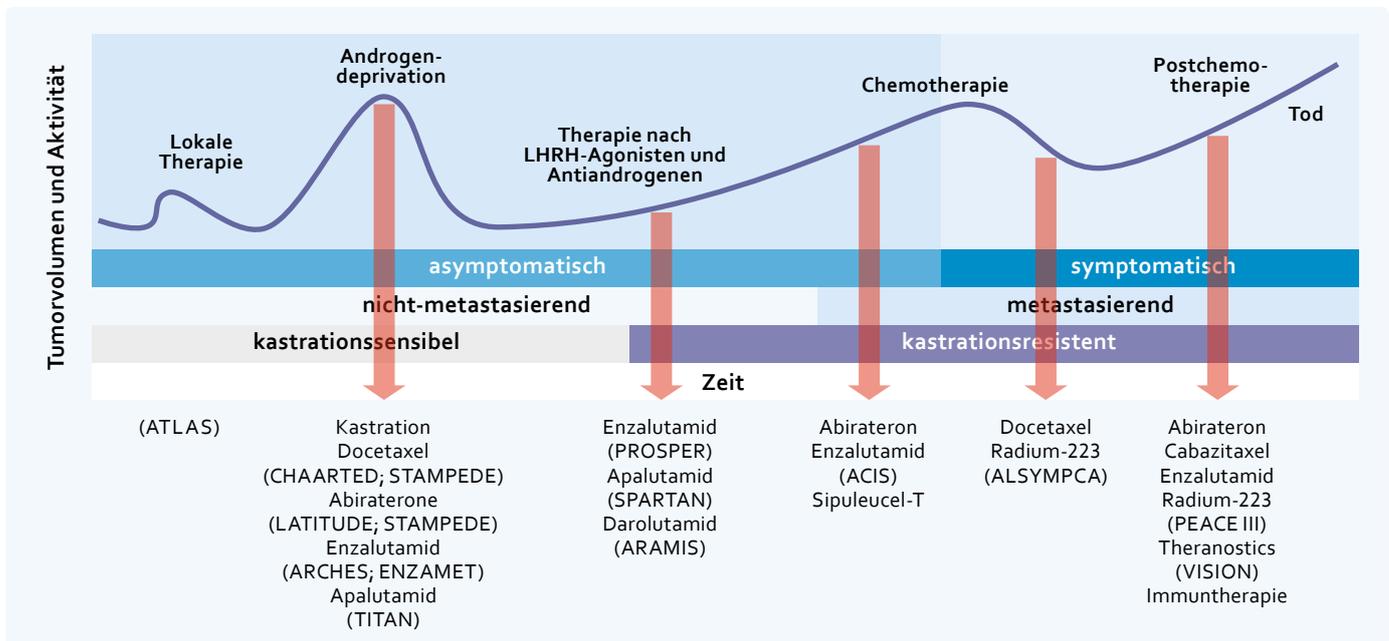
EINFÜHRUNG

Patienten mit einem Prostatakarzinom durchlaufen von einer lokal begrenzten Läsion bis hin zur metastasierten und kastrationsresistenten symptomatischen Erkrankung verschiedene, oft mehrere Jahre andauernde Krankheitsstadien, in denen sich Tumorzellen und -aktivität ständig ändern. Zahlreiche klinische Studien haben inzwischen für alle Stadien des Prostatakarzinoms zur Zulassung von wirksamen Therapieoptionen geführt, die in der täglichen Praxis eingesetzt werden können (● Abb. 1). Die Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation haben in den letzten Jahren zu deutlichen Fortschritten bei der Behandlung von Patienten mit einem nicht metastasierten (nmCRPC) oder einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) geführt. Ihr Nutzen zum Beispiel in Kombination mit Radium-223 wurde auch bei Patienten mit einem mCRPC untersucht. Neue Therapieoptionen, wie das aus einem hochspezifischen Bildgebungsverfahren entwickelte <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 oder PARP-Inhibitoren, sind ebenfalls Gegenstand aktueller Studien bei Patienten mit einem mCRPC. Die Evidenz aus den klinischen Studien hat rasch Eingang in die Therapieleitlinien gefunden.

Abbildung 1

Evolution der Therapie des Prostatakarzinoms mit Angabe der Verfahren, Wirkstoffe und ausgewählter Studien (modifiziert nach S. Machtens)

Abkürzungen:  
LHRH = Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (neuere Bezeichnung: GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon)



AKTUELLE ÄNDERUNGEN IN DEN THERAPIELEITLINIEN FÜR DAS mCRPC

Im Mai 2021 wurde mit der Version 6.0 das aktuelle Update der S3-Leitlinie Prostatakarzinom veröffentlicht [1]. Es ist wichtig, die von einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom betroffenen Patienten darüber aufzuklären, dass die Erkrankung in diesem Stadium nicht mehr heilbar ist, dass es aber eine zunehmende Anzahl von wirksamen therapeutischen Optionen gibt, um den Krankheitsverlauf zu verzögern und die Situation des Patienten mit bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität zu verbessern.

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt, einem Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter und progredienter Erkrankung ohne oder nur mit geringen Symptomen, der sich für eine Behandlungsumstellung entschieden hat, eine Therapie mit Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Docetaxel oder Enzalutamid anzubieten. Alle genannten Optionen sind für diese Indikation zugelassen. In der Leitlinie wird zwar auf den ersten Blick keine Priorisierung vorgenommen, allerdings gibt es beim Grad der Empfehlung Unterschiede. Abirateron und Enzalutamid sollten den Patienten ohne oder mit nur geringer Symptomatik angeboten werden, Docetaxel wird mit der schwächeren Kann-Empfehlung genannt, weil die Zulassungsstudien mit diesem Chemotherapeutikum überwiegend bei symptomatischen Patienten durchgeführt wurden.

Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Für Docetaxel folgt eine Kann-Empfehlung für zweiwöchige (50 mg/m<sup>2</sup>KOF) oder dreiwöchige (75 mg/m<sup>2</sup>KOF) Dosierungsschemata. Abirateron und Enzalutamid können laut Leitlinie bei den Patienten in diesem Krankheitsstadium ebenfalls eingesetzt werden. Grundlage für die schwächere Kann-Empfehlung sind wiederum die entsprechenden Zulassungsstudien, für die asymptomatische oder nur leicht symptomatische Patienten rekrutiert wurden [1].

### ACIS: APALUTAMID PLUS ABIRATERON/PREDNISON VS. PLACEBO PLUS ABIRATERON/PREDNISON

In dieser Studie geht es um die Fragestellung, ob bei chemotherapienaiven Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine primär kombinierte Hormontherapie mit neuen Wirkstoffen wirksam und verträglich ist [2]. Für ACIS wurden insgesamt 982 Patienten mit einem mCRPC im Verhältnis 1 : 1 für die beiden Therapiearme Apalutamid (240 mg/dl) plus Abirateron (1000 mg qd)/Prednison (5 mg/bid) und Placebo plus Abirateron/Prednison rekrutiert, die unter einer Androgendeprivationstherapie einen Krankheitsprogress entwickelt und noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Als primärer Endpunkt wurde das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS) festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, die Zeit bis zum Schmerzprogress und die Zeit bis zum Einsatz opioidhaltiger Analgetika. Die Randomisierung begann 2015; 2018 erfolgte die primäre Zwischenanalyse für den primären Endpunkt und im September 2020 die abschließende Analyse unter anderem für das Gesamtüberleben. Das mediane Alter der Patienten in beiden Gruppen betrug 71 Jahre. Bei den Patienteneigenschaften und dem Risikomuster gab es zu Beginn der Studie (Baseline) zwischen den Gruppen keine relevanten Unterschiede.

Im Rahmen der primären Zwischenauswertung wurde für eine radiografische Progression oder für Tod bei den Patienten, die kombiniert mit Apalutamid und Abirateron/Prednison behandelt wurden, eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 31 % dokumentiert (● **Abb. 2**). Der primäre Endpunkt der Studie wurde damit nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,7 Monaten erreicht.

#### Abbildung 2

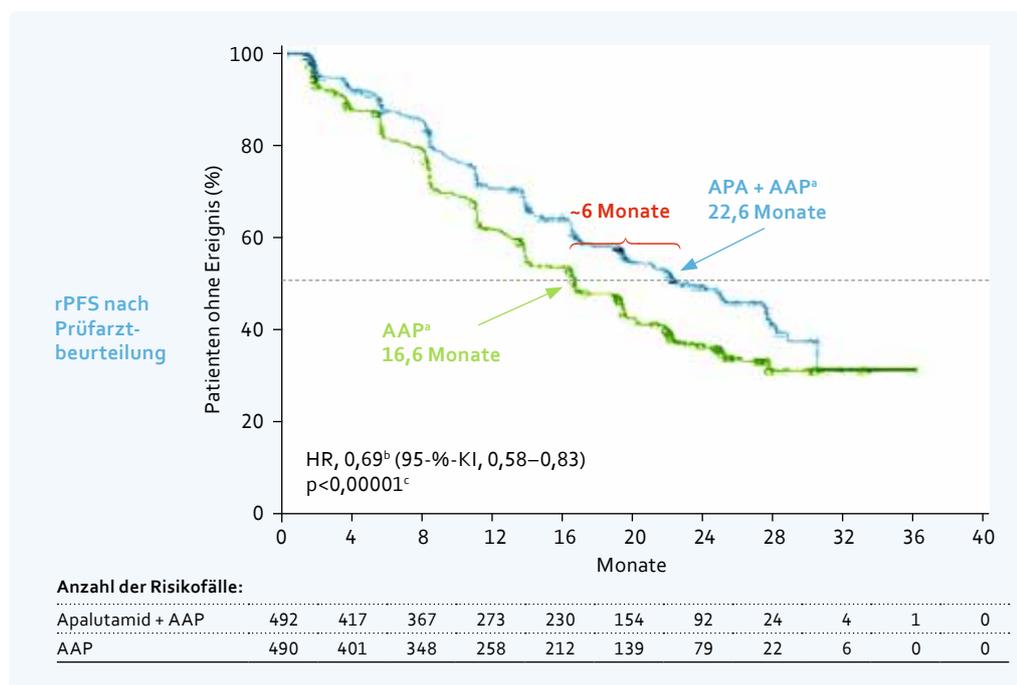
Darstellung der Abnahme des Risikos einer radiografischen Progression oder Tod um 31 % durch die Kombinationsbehandlung mit Apalutamid (APA) und Abirateron plus Prednison (AAP) im Vergleich zu Abirateron plus Prednison bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) (ACIS-Studie). Der primäre Endpunkt rPFS wurde im Median nach 25,7-monatiger Nachbeobachtung erreicht (19. März 2018). Verblindete, unabhängige, zentral durchgeführte Beurteilung (Blinded Independent Central Review, BICR) für rPFS ~25 % Diskordanz, HR = 0,86

<sup>a</sup> alle Patienten erhielten ADT

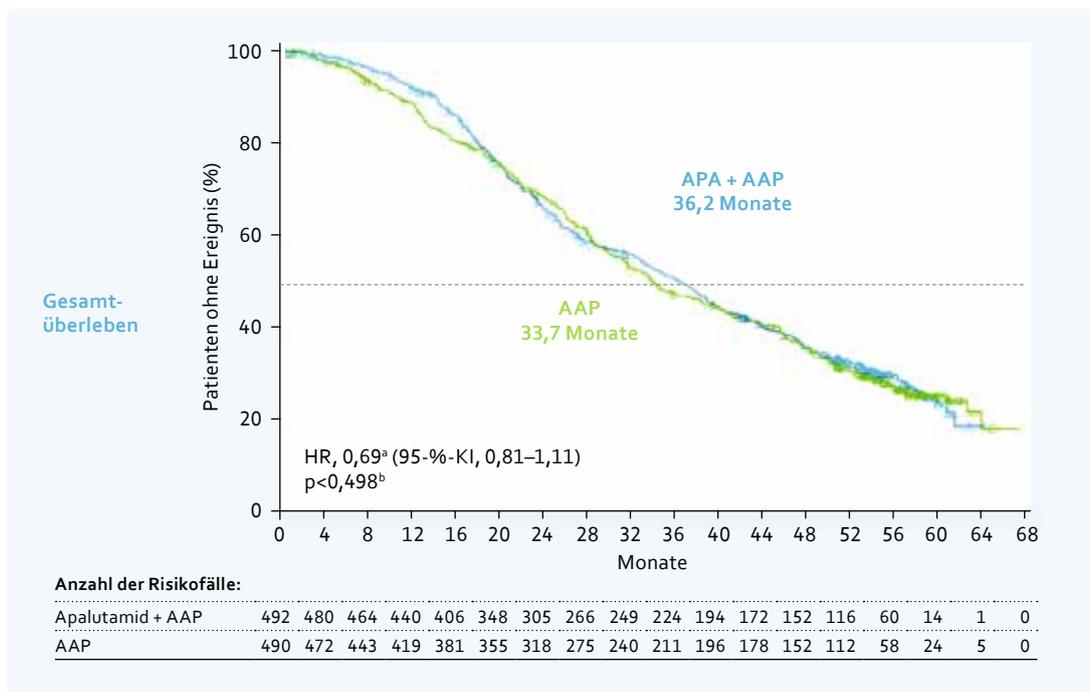
<sup>b</sup> stratifiziertes proportionales Hazard-Modell (HR <1 begünstigt aktive Behandlung)

<sup>c</sup> stratifizierter Log-Rank-Test (modifiziert nach [2])

Abkürzungen:  
rPFS = radiografisches progressionsfreies Überleben  
HR = Hazard Ratio  
KI = Konfidenzintervall



Das Ergebnis der langfristigen Nachbeobachtung nach im Median 54,8 Monaten zeigte eine 30 %ige Abnahme des Risikos einer radiografischen Progression oder Tod in der Apalutamid-plus-Abirateron/Prednison-Gruppe. Diese Verbesserungen spiegeln sich allerdings nicht beim Gesamtüberleben wider. Die mediane Überlebenszeit in der Behandlungsgruppe mit Apalutamid und Abirateron/Prednison betrug 36,2 Monate und in der Behandlungsgruppe mit Placebo plus Abirateron/Prednison 33,7 Monate. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (● **Abb. 3**). Auch bei der Auswertung der vordefinierten sekundären Endpunkte gab es zwischen beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 3**

Kaplan-Meier-Darstellung der Gesamtüberlebensrate von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unter einer Kombinationsbehandlung mit Apalutamid (APA) und Abirateron plus Prednison (AAP) im Vergleich zu Abirateron plus Prednison (ACIS-Studie). Abschließende Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 54,8 Monaten (15. September 2020)

<sup>a</sup> Stratifiziertes proportionales Hazard-Modell (HR <1 begünstigt aktive Behandlung)

<sup>b</sup> Stratifizierter Log-Rank-Test (modifiziert nach [2])

Abkürzungen:  
 HR = Hazard Ratio  
 KI = Konfidenzintervall

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression als explorativer Endpunkt mit 13,8 vs. zwölf Monaten war ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Zusammenfassend konnte mit der Kombination aus Apalutamid und Abirateron/Prednison im Vergleich zu Placebo plus Abirateron/Prednison auch die biochemisch progressionsfreie Überlebensrate nicht verbessert werden.

Die Mehrheit der Patienten, die die Behandlung abbrachen, erhielten im Anschluss eine weitere lebensverlängernde Therapie. In den meisten Fällen handelte es sich um eine Chemotherapie überwiegend mit Docetaxel. 68,5 % der Patienten, die im Kombinationsarm progredient waren, erhielten Docetaxel; bei den Patienten, die Placebo plus Abirateron/Prednison erhielten, waren es 69,5 %. Die anderen Patienten erhielten entweder Cabazitaxel, Enzalutamid, Darolutamid, Radium-223 oder Sipuleucel-T.

Bei der Auswertung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. Ereignisse oder Toxizitäten mit dem Schweregrad 3 und 4 traten aber bei den Patienten, die kombiniert mit Apalutamid und Abirateron/Prednison behandelt wurden, mit 63,3 % häufiger auf als bei den Patienten, die nur Abirateron/Prednison erhielten (56,2 %). Die Lebensqualität war in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar.

Zusammenfassend wird das Ergebnis der ACIS-Studie eher nicht dazu führen, dass sich die komplette Hormonblockade mit Apalutamid und Abirateron/Prednison zur Behandlung von Patienten mit einem progredienten chemotherapienaiven mCRPC in der klinischen Praxis durchsetzen wird [2].

## REASSURE: TAXAN-CHEMOTHERAPIE IM ANSCHLUSS AN RADIUM-223

Eine weitere wichtige Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist Radium-223. Dieser Alphastrahler ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist. Radium-223 ist in der Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon kontraindiziert [3].

Die langfristige Anwendungssicherheit von Radium-223 wurde im Rahmen der nicht interventionellen REASSURE-Studie untersucht, in die weltweit insgesamt 1465 Patienten aus Nordamerika, Lateinamerika und Europa eingeschlossen wurden. In einer Zwischenauswertung der ALSYMPCA-Studie [4] wurde dokumentiert, dass Ra-223 das Gesamtüberleben von mCRPC-Patienten bei guter Verträglichkeit unabhängig von einer Vorbehandlung mit Docetaxel verlängert.

Ziel der aktuellen zweiten Zwischenauswertung von REASSURE war es, die Anwendungssicherheit und das Gesamtüberleben bei den Patienten zu analysieren, die zum Zeitpunkt der Behandlung mit Radium-223 noch keine Chemotherapie erhalten hatten und bei denen entweder direkt im Anschluss oder mit zeitlicher Verzögerung nach der Radium-223-Therapie eine Chemotherapie mit einem Taxan eingeleitet wurde [5]. 182 der 1465 Patienten (12 %) erhielten eine Taxan-Chemotherapie bei Progression nach Radium-223. Die mediane Dauer der Radiumbehandlung betrug 20,1 Wochen. 73 der 182 Patienten (40 %) erhielten die Chemotherapie umgehend, das heißt im Median 42,5 Tage nach der letzten Radium-223-Dosis, und bei 109 der 182 Patienten (60 %) wurde die Chemotherapie verzögert im Median 222 Tage nach der letzten Radium-223-Dosis begonnen. Die Dauer der Chemotherapie war in beiden Untersuchungsgruppen im Median mit 3,5 und 3,7 Monaten vergleichbar lang.

Die Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen lag insgesamt durchschnittlich bei 39 %. Bei den sofort im Anschluss an die Ra-223-Therapie chemotherapierten Patienten mit Progress lag die Inzidenz mit 41 % etwas höher als bei den verzögert chemotherapierten Patienten (38 %). Bei den schweren unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 und 4 war dieser Unterschied ebenfalls nachweisbar: 10 % Inzidenz bei den sofort chemotherapierten Patienten und 7 % bei den Patienten mit einer verzögert im Anschluss an die Radium-223-Behandlung eingeleiteten Chemotherapie. Bei den hämatologischen unerwünschten Ereignissen war die Inzidenz bei den Patienten mit der verzögert begonnenen Chemotherapie mit 9 % etwas höher als bei den Patienten, die sofort chemotherapiert wurden (5 %) (● **Abb. 4**).

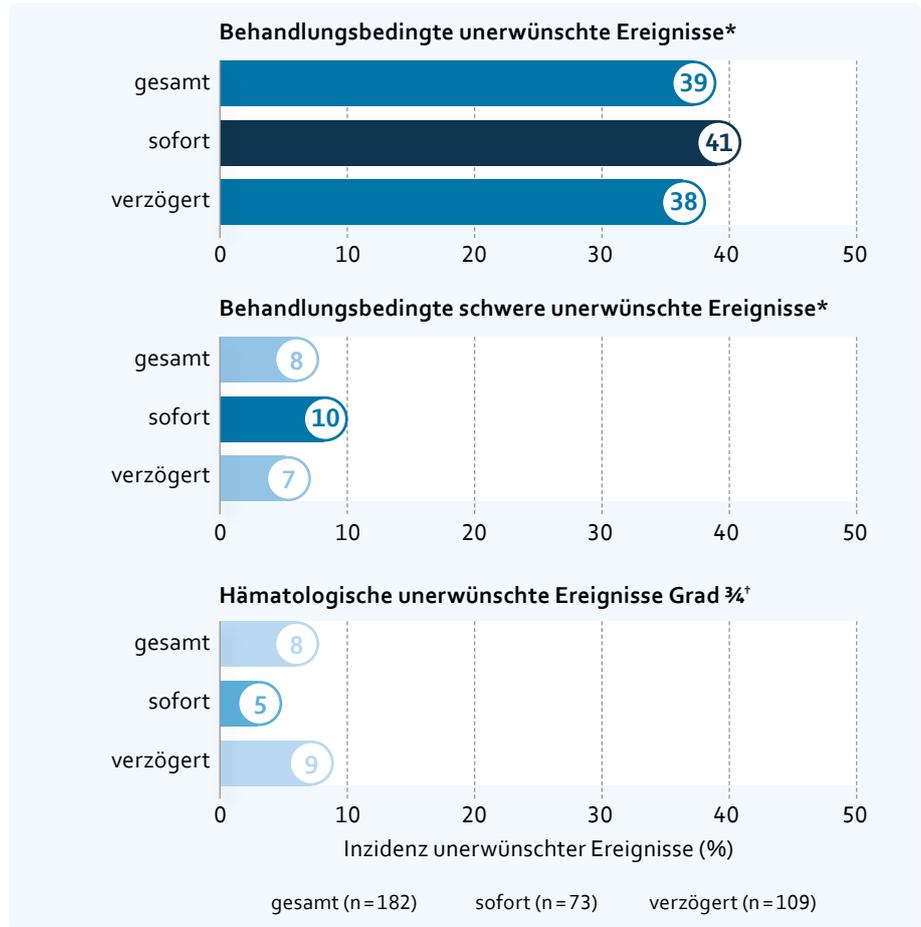
Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) nach Beginn der Radium-223-Therapie betrug 24,3 Monate. Bei 177 von 182 Patienten war der genaue Beginn der Chemotherapie dokumentiert. Der mediane Zeitraum von der letzten Ra-223-Dosis bis zum Beginn der Taxan-Chemotherapie betrug 109 Tage (15,6 Wochen). Die mediane Gesamtüberlebenszeit nach Beginn der Taxan-Chemotherapie betrug 11,8 Monate (● **Abb. 5**). Radium-223 ist also für Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und mit Knochenmetastasen eine wirksame Therapieoption, nach der bei einem Progress ohne zusätzliche Sicherheitsrisiken die Chemotherapie mit einem Taxan eingeleitet werden kann. Dabei ist es unerheblich, ob die Chemotherapie direkt im Anschluss an die Radium-223-Gabe oder erst verzögert eingeleitet wird [5].

**Abbildung 4**

Darstellung der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (AEs) während der Therapie mit Radium-223 und der Inzidenz von hämatologischen unerwünschten Ereignissen Grad 3 und 4 während der sich anschließenden Taxan-Chemotherapie in Abhängigkeit vom Beginn der Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). (REASSURE-Studie)

\*Auftreten während der Therapie mit Ra-223 bis zu 30 Tagen nach der letzten Ra-223-Dosis,

†Auftreten während der sich anschließenden Taxan-Chemotherapie bis zu 30 Tagen nach der letzten Chemotherapie-Dosis (modifiziert nach [5])

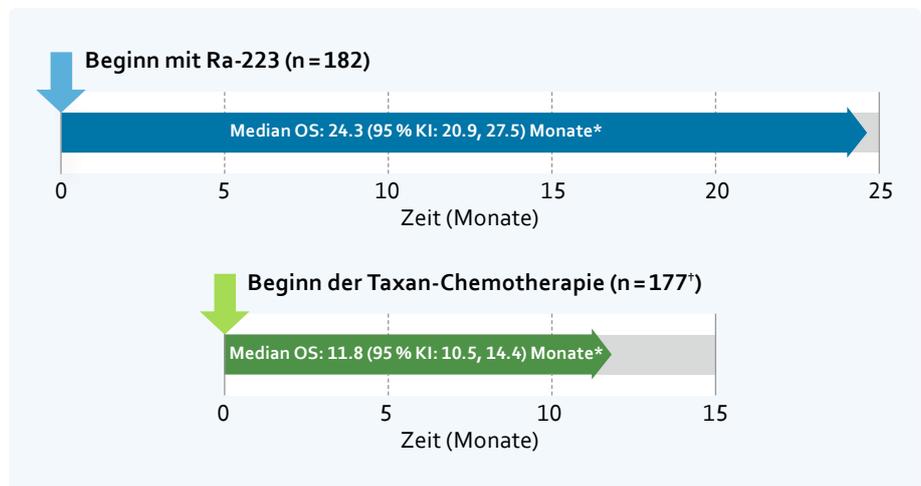


**Abbildung 5**

Darstellung der medianen Gesamtüberlebenszeit (OS) von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) nach Beginn der Behandlung mit Ra-223 und nach Beginn einer Taxan-Chemotherapie, die sofort oder verzögert nach der Radiumtherapie gestartet wurde. (REASSURE-Studie)

\*Schließt das OS ab Beginn der Taxan-Chemotherapie mit ein.

†Patienten mit einem fehlenden Startdatum der ersten Chemotherapie wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die mediane Anzahl der Ra-223-Injektionen betrug 6; die mediane Behandlungsdauer mit Ra-223 betrug 20,1 Wochen; die mediane Dauer der ersten anschließenden Taxan-Chemotherapie betrug 3,7 Monate (16,1 Wochen). Der mediane Zeitraum von der letzten Ra-223-Dosis bis zum Beginn der Taxan-Chemotherapie betrug 109 Tage (15,6 Wochen) (modifiziert nach [5])

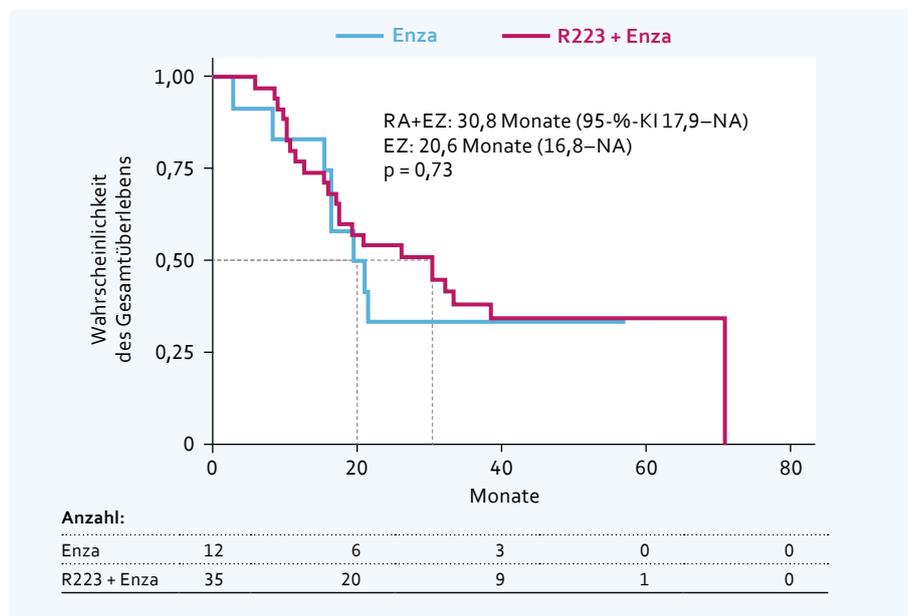


**RADIUM-223 PLUS ENZALUTAMID VS. ENZALUTAMID-MONOTHERAPIE**

Die Anwendung von Radium-223 in Kombination mit Abirateron/Prednison ist kontraindiziert, weil in den entsprechenden Studien eine erhöhte Frakturrate beobachtet wurde. In diesem Zusammenhang sind die finalen Ergebnisse einer kleineren Phase-II-Studie interessant, die bei Patienten mit einem mCRPC die Kombination von Enzalutamid und Radium-223 im Vergleich zur alleinigen Gabe von Enzalutamid untersuchte [6]. Die kombinierte Behandlung mit Enzalutamid und Radium-223 ist im Vergleich zur Enzalutamid-Monotherapie mit einem Rückgang von Knochenstoffwechselmarkern im Serum verbunden [7]. Primäres Ziel der Studie von Kessel et al. war der Nachweis, ob mit der Kombination von Enzalutamid und Radium-223 die Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monotherapie mit

Abkürzungen:  
 Ra-223 = Radium 223  
 OS = Overall Survival  
 KI = Konfidenzintervall

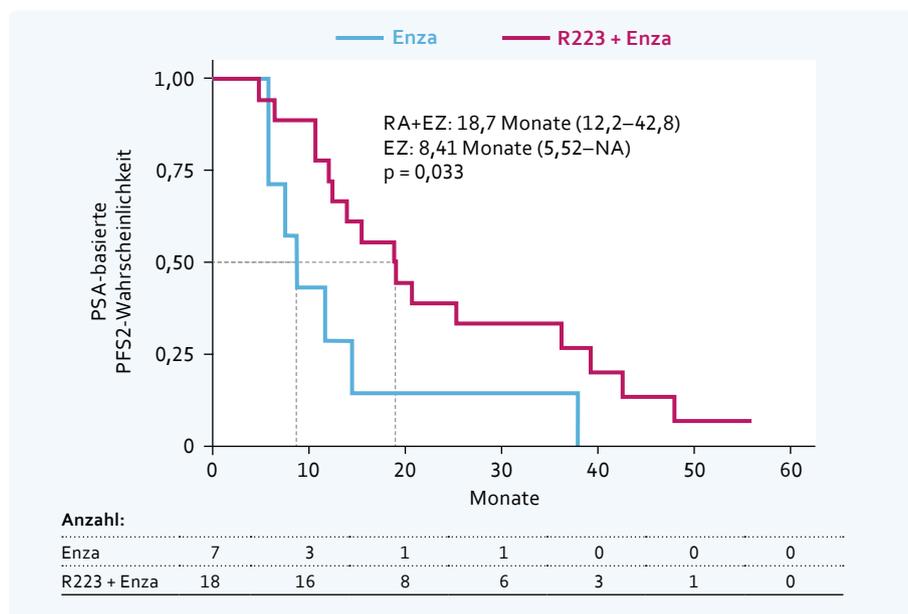
Enzalutamid verbessert werden kann, ohne gleichzeitig die Anwendungssicherheit zu verschlechtern. Zu den sekundären Zielen gehörten das Gesamtüberleben, das biochemisch progressionsfreie Überleben und die Langzeitsicherheit [6]. In der ALSYMPCA-Studie [8] konnte bereits gezeigt werden, dass Ra-223 im Vergleich zu Placebo das Gesamtüberleben der Patienten im Median mit 14,9 Monaten gegenüber 11,2 Monaten signifikant verlängert (HR 0.7; 95%-KI, 0,55–0,88; P = 0,002). Durch die Kombination von Ra-223 mit Enzalutamid scheint eine noch weitere Verbesserung der Gesamtüberlebensrate möglich zu sein. Kessel et al. dokumentierten mit 30,8 Monaten einen deutlichen Vorteil für die Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden, im Vergleich zu Enzalutamid mit 20,6 Monaten. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Daten nicht statistisch signifikant (● **Abb. 6**). Auch beim PSA-progressionsfreien Überleben ergab sich mit 8,9 Monaten gegenüber 3,38 Monaten ein deutlicher Unterschied zugunsten der Kombination aus Radium-223 und Enzalutamid. Auch beim biochemisch progressionsfreien Überleben nach Zweitlinientherapie (PSA-PFS2) konnte trotz der kleinen Fallzahlen mit 18,7 im Vergleich zu 8,41 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der primären Kombinationstherapie dokumentiert werden (● **Abb. 7**).



**Abbildung 6**

Darstellung der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens (OS) mit der Kombination aus Ra-223 und Enzalutamid (RA+EZ) im Vergleich zur Monotherapie mit Enzalutamid (EZ) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) (modifiziert nach [6])

Abkürzungen:  
 Enza = Enzalutamid  
 R223 = Radium 223  
 KI = Konfidenzintervall  
 NA = nicht verfügbar



**Abbildung 7**

Darstellung der Zeit bis zum PSA-Wiederaanstieg unter der Zweitlinientherapie (PSA-PFS2) nach der primären Kombination aus Ra-223 und Enzalutamid (RA+EZ) im Vergleich zur Monotherapie mit Enzalutamid (EZ) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) (modifiziert nach [6])

Abkürzungen:  
 Enza = Enzalutamid  
 R223 = Radium 223  
 NA = nicht verfügbar

**Abbildung 8**

Darstellung der Einschlusskriterien und Behandlungsarme der PEACE III-Studie. Primärer Endpunkt ist das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS) (modifiziert nach [9])

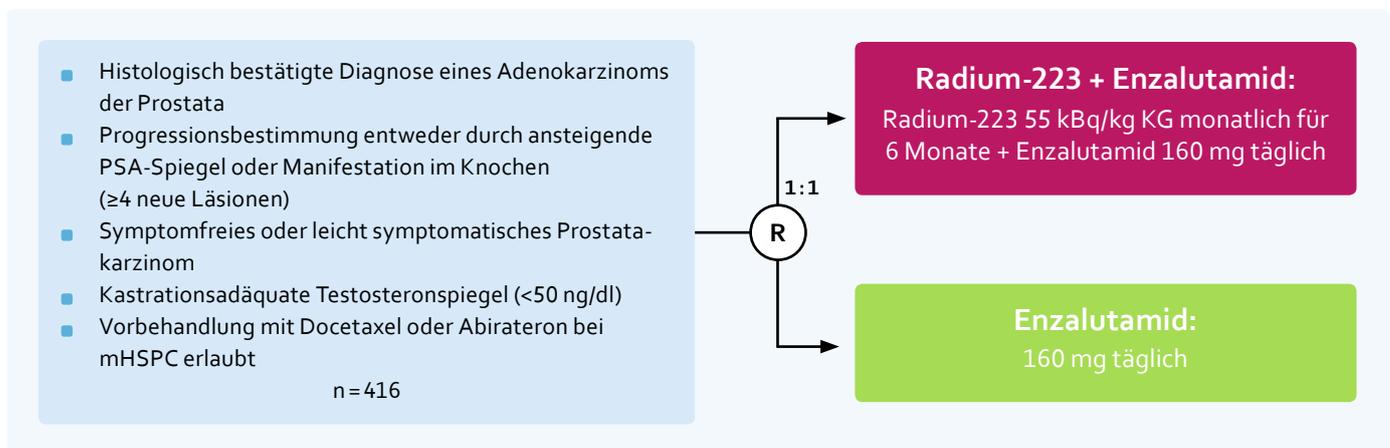
Abkürzungen:

- PSA = Prostataspezifisches Antigen
- kBq/kg KG = Kilobequerel pro kg Körpergewicht
- mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
- R = Randomisierung

Die Autoren leiten aus den Ergebnissen dieser monozentrischen Studie einen möglichen langfristigen klinischen Nutzen der Kombination aus Enzalutamid und Radium-223 gegenüber einer alleinigen Enzalutamid-Therapie ab, der noch durch die Daten einer Phase-III-Studie bestätigt werden muss [6].

**PEACE III**

Im Oktober 2015 startete die Rekrutierung der randomisierten multizentrischen PEACE-III-Studie, die eine Enzalutamid-Therapie mit einer Kombination aus Radium-223 und Enzalutamid bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und Knochenmetastasen unter einer bestehenden Androgendeprivationstherapie (ADT) untersucht (● **Abb. 8**). Als primärer Endpunkt wurde das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS) festgelegt. Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind das Gesamtüberleben, das prostatakarzinomspezifische Überleben, die Zeit bis zur ersten skelettalen Nebenwirkung und die Zeit bis zur Schmerzprogression [9].



Aktuell wurden Daten aus einem Update der Sicherheitsanalyse dieser Studie publiziert, die die kumulative Inzidenz von Frakturen bei den Patienten in den Untersuchungsgruppen nach einem Zeitraum von einem und 1,5 Jahren zeigen. Dabei wurde die Frakturinzidenz bei Patienten mit und ohne gleichzeitige knochenschützende Therapie (Bisphosphonat oder RANK-Ligand-Inhibitor) dokumentiert. Ohne gleichzeitige knochenschützende Therapie ist die Frakturinzidenz in der Kombinationsgruppe (Enzalutamid plus Radium-223) nach einem Jahr mit 37,1 % mehr als doppelt so hoch wie in der Enzalutamid-Monotherapiegruppe (15,8 %). Die knochenschützende Therapie führt zu einer drastischen Abnahme der kumulativen Frakturinzidenz sowohl in der Kombinations- als auch in der Monotherapiegruppe. In der Kombinationsgruppe sinkt die kumulative Frakturinzidenz von 37,1 auf 2,8 % und in der Monotherapiegruppe von 15,8 auf 3,9 %. Unter einer knochenschützenden Therapie ist die Frakturinzidenz in der Kombinationsgruppe mit 2,8 % etwas niedriger als in der Monotherapiegruppe mit 3,9 % [10].

In der aktuellen Leitlinie entspricht die Empfehlung für eine Behandlung mit Radium-223 der bereits zitierten Zulassung [1, 3].

**TheraP: <sup>177</sup>LU-PSMA-617 VS. CABAZITAXEL**

Das PSMA-PET-CT ist ein im Rahmen der Diagnostik des metastasierenden Prostatakarzinoms zunehmend eingesetztes Bildgebungsverfahren, das Hochrisikopatienten auch laut aktueller Leitlinienempfehlung angeboten werden kann. Aus diesem hochspezifischen Bildgebungsverfahren hat sich das Therapieprinzip der Theranostik entwickelt, mit der radioaktive Strahlung mit dem prostataspezifischen Membranantigen (PSMA) als Tracer an und in das Tumorgewebe gebracht

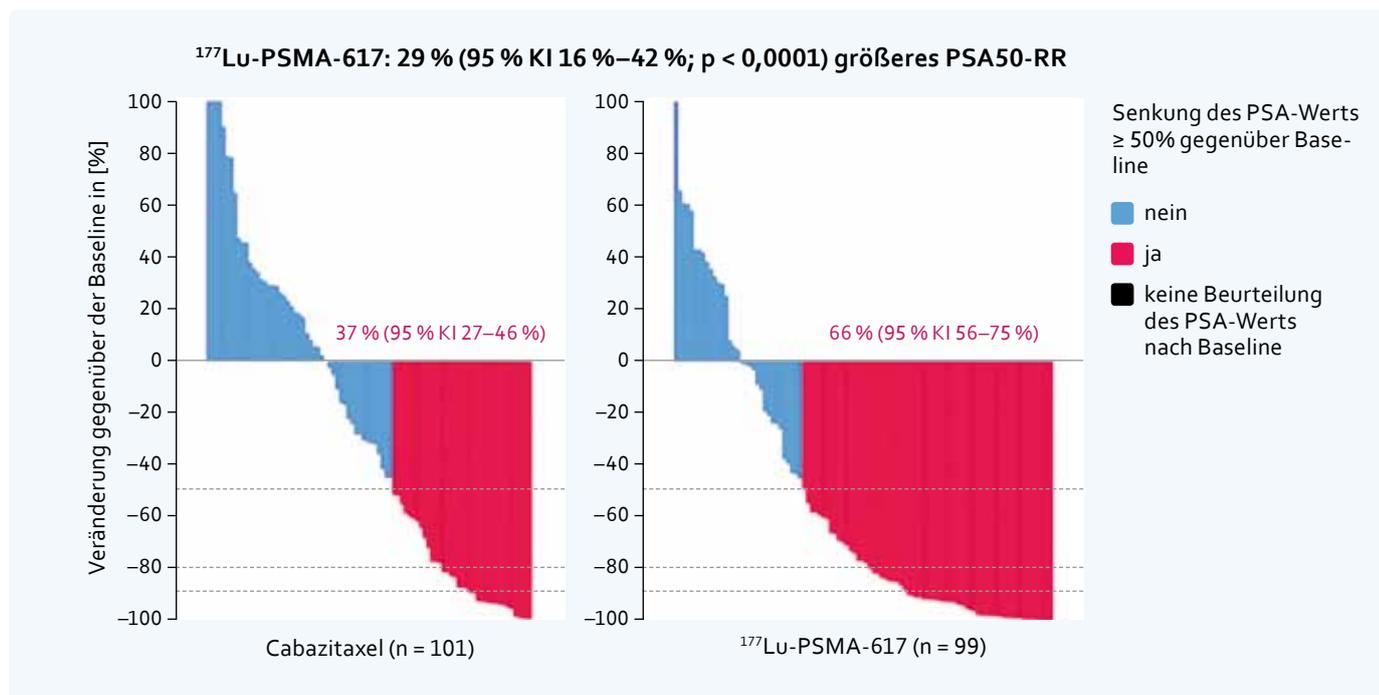
werden kann. In der aktuell publizierten prospektiv randomisierten ANZUP-Studie wurden mCRPC-Patienten mit einem Krankheitsprogress nach Docetaxel entweder mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (N = 99) oder Cabazitaxel (N = 101) behandelt [11]. Vor der Rekrutierung wurde bei allen Patienten ein PSMA-PET-CT durchgeführt, um Patienten ohne Positivität ausschließen zu können. Als primärer Endpunkt wurde die PSA50-Response-Rate (PSA50-RR) festgelegt, also eine Senkung des PSA-Wertes von mindestens 50 % gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Nebenwirkungen, das progressionsfreie Überleben (biochemisch und radiografisch) sowie vom Patienten berichtete Ereignisse wie Schmerzen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der Anteil an Patienten, die unter der Behandlung mit <sup>177</sup>Lutetium-PSMA-617 eine Halbierung des PSMA-Wertes gezeigt haben, ist mit 66 % statistisch signifikant größer als der Anteil der Patienten mit PSA50-RR unter Cabazitaxel (37 %) (● **Abb. 9**). Viele Patienten hatten vor Studienbeginn bereits eine Therapie mit Abirateron und/oder Enzalutamid erhalten und sehr hohe PSA-Werte mit im Median 110 ng/ml in der Cabazitaxel-Gruppe und 94 ng/ml im <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-Arm. Beim biochemischen und radiografischen progressionsfreien Überleben (PFS) waren nach zwölf Monaten in der <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-Gruppe 19 % der Patienten gegenüber nur 3 % in der Cabazitaxel-Gruppe progressionsfrei. Die objektive Ansprechrate nach RECIST 1.1 im <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-Arm mit 49 % ist statistisch signifikant höher als im Cabazitaxel-Arm (24 %). An unerwünschten Ereignissen Grad 3 bis 4 trat eine

### Abbildung 9

Darstellung der Ergebnisse zum primären Endpunkt der TheraP-Studie (Halbierung des PSA-Ausgangswertes) zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Cabazitaxel bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (modifiziert nach [11])

Abkürzungen:  
<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 = <sup>177</sup>Lutetium-Prostata-spezifisches Membranantigen-617  
 PSA50-RR = Responderate mit Senkung des PSA-Spiegels um mindestens 50 %  
 PSA = Prostataspezifisches Antigen  
 KI = Konfidenzintervall



Neutropenie unter Cabazitaxel häufiger auf als unter <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (13 % vs. 4 %); eine Thrombozytopenie war mit 11 % vs. 0 % häufiger unter <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 als unter Cabazitaxel. Die Auswertung der von den Patienten berichteten unerwünschten und die Lebensqualität einschränkende Ereignisse ergab signifikante Vorteile für die Behandlung mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. Die Zeit ohne eine Verschlechterung der Lebensqualität war entsprechend der progressionsfreien Entwicklung günstiger für die Patienten im <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-Arm (● **Abb. 10**) [11].

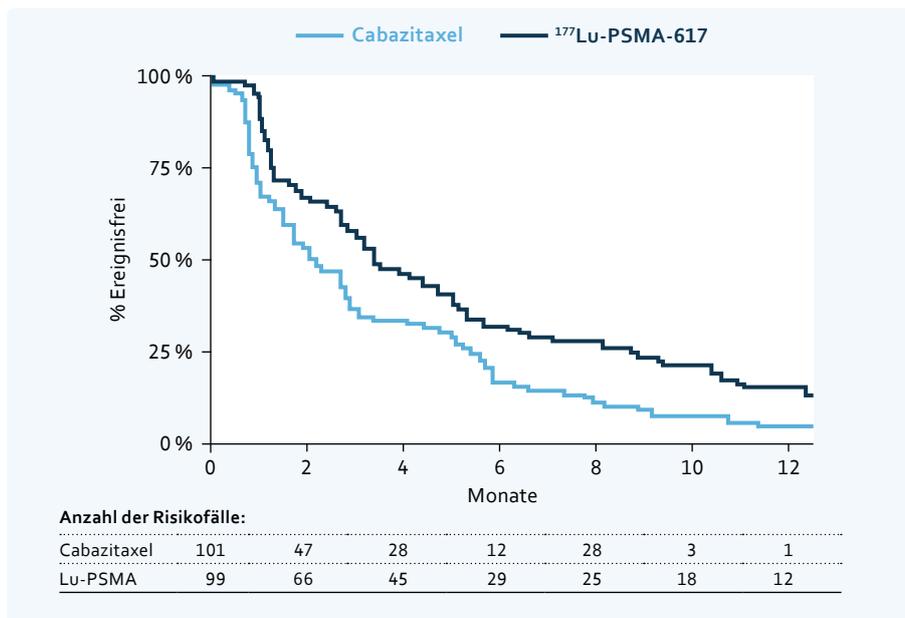
Zusammenfassend ist <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 eine potenzielle wirksame neue, aber noch nicht zugelassene Option zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und einem Progress unter Docetaxel, die vor Therapiebeginn ein positives PSMA-PET haben. Die Wirksamkeit bei diesem Patientenkollektiv war besser als unter Cabazitaxel. Neue Studienergebnisse insbesondere bei Patienten ohne ein positives PSMA-PET im Vorfeld werden erwartet. In der aktuellen Leitlinie kann Patienten mit

**Abbildung 10**

TheraP-Studie: Darstellung der Zeit bis zu einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands um  $\geq 10$  Punkte auf dem Lebensqualitätsfragebogen der EORTC (EORTC-QLQ-C30) bis zur Progression, zum Tod oder zum Abbruch der Behandlung bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (modifiziert nach [11])

Abkürzungen:

$^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  =  $^{177}\text{Lutetium-Prostata-spezifisches Membranantigen-617}$   
 EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer  
 QLQ = Quality of Life Questionnaire



kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen ein Therapieversuch mit  $^{177}\text{Lutetium-PSMA-617}$  auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden [1].

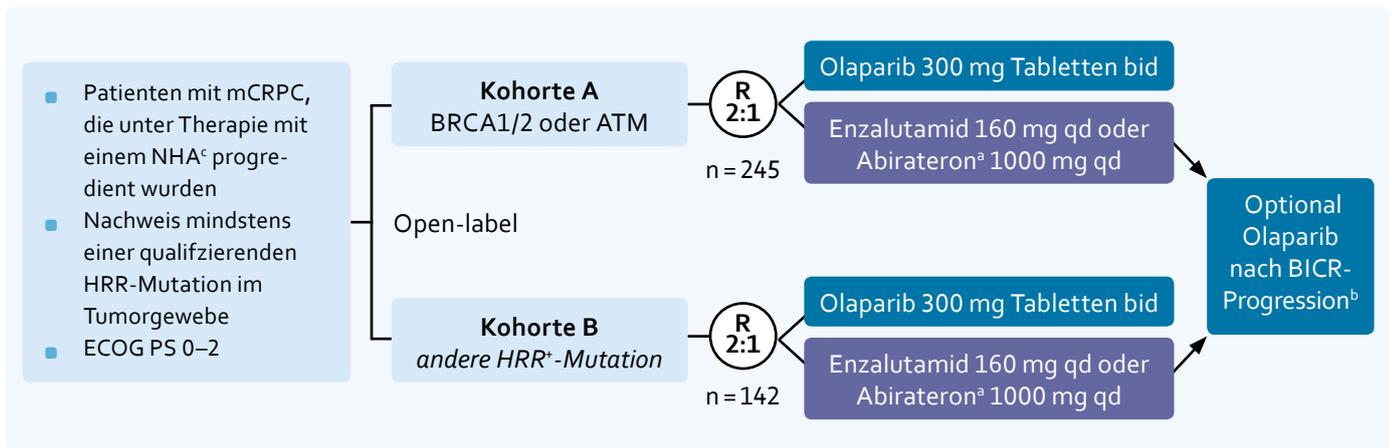
**WIRKUNGSWEISE VON PARP-INHIBITOREN IN DER TUMORTHERAPIE**

PARP-Inhibitoren sind eine neue Substanzklasse, deren Wirksamkeit unter anderem auch bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom untersucht wird. PARP, die Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase, ist ein für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen essenzielles Enzym. Pro Tag kommt es in Körperzellen im Rahmen der normalen Zellteilungsaktivität zu 10.000 bis 20.000 DNA-Mutationen und Einzelstrangbrüchen, die repariert werden müssen. Neben PARP sind die homologen Reparaturgene (HRR) wie BRCA1, BRCA2 und ATM (BRCA = Breast Cancer Gene, ATM = Ataxia Teleangiectasia Mutated) wichtige Bestandteile dieses Reparaturmechanismus. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Zellregulation sowie bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen, der sogenannten homologen Rekombination (HR). Mutationen in den BRCA-Genen sind mit einem erhöhten Risiko verschiedener Krebserkrankungen assoziiert, wie zum Beispiel einem Mamma-, Ovarial-, Prostata- oder Pankreaskarzinom [12, 13].

Bei gesunden Gewebezellen mit einer intakten homologen Rekombinationsreparatur hat eine PARP-Hemmung wenig Effekt. Wenn in Tumorzellen durch Mutationen des BRCA1, BRCA2 oder ATM die homologe Rekombinationsreparatur (HRR-Mutation) gestört ist, führt die zusätzliche Blockade der Einzelstrangreparatur durch PARP zum Untergang der Zelle. Die PARP-Inhibition führt also zu einer tumorselektiven synthetischen Letalität.

**PROfound: OLAPARIB BEI PATIENTEN MIT mCRPC UND BRCA1-/BRCA2- ODER ATM-MUTATION (KOHORTE A)**

Bei PROfound handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie bei Patienten mit mCRPC und HRR-Mutationen. Es wurden Patienten rekrutiert, die einen Krankheitsprogress unter einer Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid entwickelten und bei denen mindestens eine qualifizierende HRR-Mutation im Tumorgewebe nachgewiesen wurde. Es wurden zwei Kohorten gebildet. Kohorte A mit Patienten, die eine BRCA1-, BRCA2- oder ATM-



Mutation aufwiesen, und Kohorte B mit Patienten, die eine andere HRR-Mutation hatten. Beide Kohorten wurden entweder mit dem PARP-Inhibitor Olaparib oder Abirateron oder Enzalutamid behandelt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1 zugunsten von Olaparib. Wenn es unter Enzalutamid oder Abirateron zu einer Progression kam, konnte auf Olaparib gewechselt werden (● **Abb. 11**). Primärer Endpunkt war das radiologisch progressionsfreie Überleben; sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben und die objektiven Ansprechraten [14]. In der Kohorte A führte Olaparib zu einer mit 19,1 Monaten signifikant besseren Gesamtüberlebensrate im Vergleich zum Kontrollarm mit entweder Abirateron oder Enzalutamid (14,7 Monate) (● **Abb. 12**) [15, 16].

#### PROfound: GENANALYSE ZUR WIRKSAMKEIT VON OLAPARIB BEIM mCRPC (KOHORTE B)

Die Patienten in der Kohorte B der PROfound-Studie hatten verschiedene andere seltene HRR-Mutationen, jedoch keine am BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Gen. Hier zeigte sich, dass einige Mutationen nicht auf Olaparib ansprechen. Um die Wirksamkeit einer Behandlung von Patienten mit selteneren HRR-Mutationen vorhersagen zu können, müssen zukünftig die Mutationen identifiziert werden, die entweder ausreichend auf Olaparib ansprechen oder die nicht reagieren. Auch hier darf in nächster Zeit mit weiteren Daten gerechnet werden [17]. Olaparib ist zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1-/BRCA2-Mutationen zugelassen.

Die Ergebnisse von PROfound haben auch Eingang in die aktuelle Leitlinie gefunden. Patienten mit Progress nach einer Vortherapie mit einer neuen hormonellen Substanz soll eine Testung auf BRCA1-/BRCA2-Mutationen angeboten werden. Bei Nachweis einer BRCA1-/BRCA2-Mutation soll eine Therapie mit Olaparib auf der Basis einer starken Empfehlung angeboten werden [1].

#### Abbildung 11

Einschlusskriterien und Behandlungsarme einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und HRR-Mutation (PROFOUND-Studie).

<sup>a</sup>Verabreicht mit Prednison 5 mg bid  
<sup>b</sup>Festgestellt durch BICR mittels RECIST v1.1

<sup>c</sup>Antihormonelle Substanzen der zweiten Generation: Abirateron und/oder Enzalutamid (modifiziert nach [16])

Abkürzungen:  
NHA = Second-line new Hormone Agent  
HRR = Homologe Rekombinationsreparatur  
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score  
BRCA = Breast Cancer Gene  
ATM = Ataxia Teleangiectasia Mutated  
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
qd = viermal täglich  
bid = zweimal täglich  
R = Randomisierung  
BICR = Blinded Independent Central Review

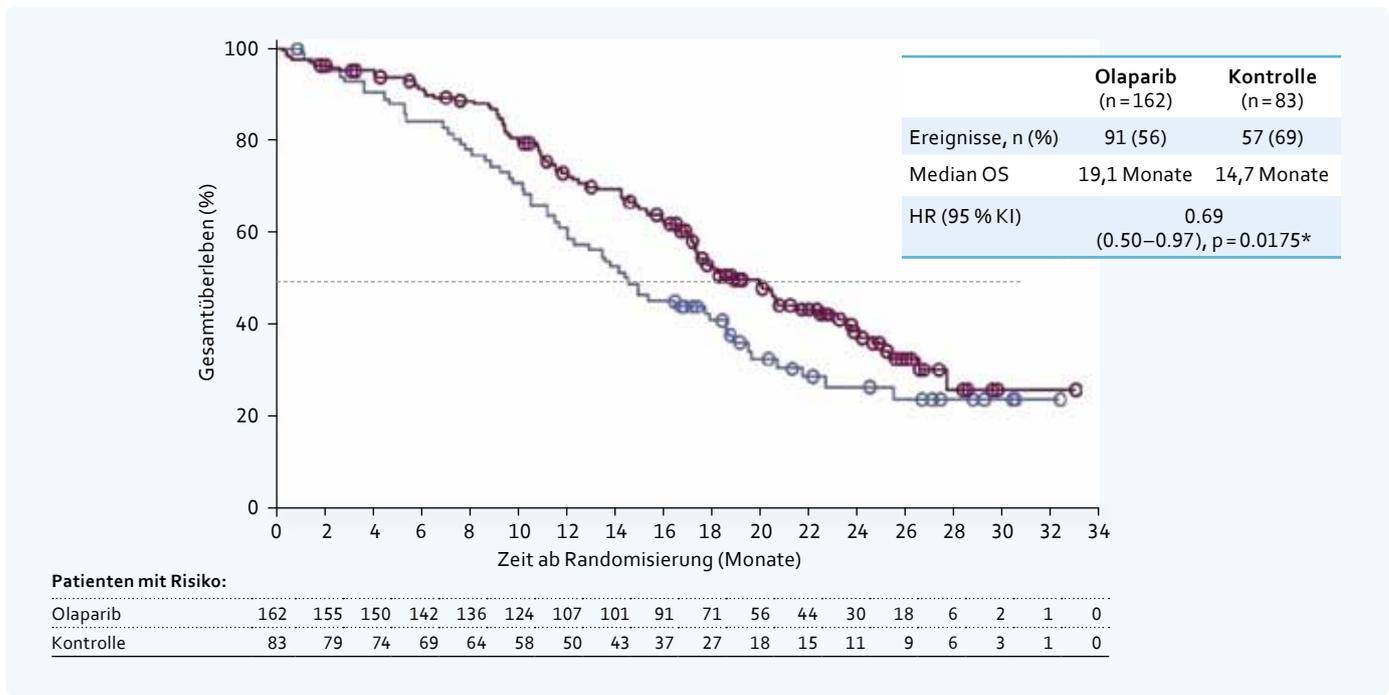


Abbildung 12

Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) unter der Behandlung mit Olaparib im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Mutation (Kohorte A).

\*alpha von 0.047 zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens. Mediane Nachverfolgungsdauer für beurteilte Patienten 21,9 Monate im Olaparib-Arm und 21 Monate im Kontrollarm (modifiziert nach [16])

Abkürzungen:  
HR = Hazard Ratio  
KI = Konfidenzintervall

FAZIT

- Bei mCRPC-Patienten empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie Abirateron/Prednison, Docetaxel oder Enzalutamid mit unterschiedlichen Empfehlungstärken.
- In der ACIS-Studie zeigte die Kombination von Abirateron/Prednison und Apalutamid keine Überlebensvorteile gegenüber Abirateron/Prednison und Placebo.
- Ra-223 verlängert das Gesamtüberleben bei mCRPC bei guter Verträglichkeit unabhängig von einer Vorbehandlung mit Docetaxel. Eine Taxan-Chemotherapie direkt oder verzögert im Anschluss an eine Behandlung mit Radium-223 ist bei chemotherapienaiven mCRPC-Patienten eine wirksame Option.
- Die PEACE-III-Studie soll positive Studiendaten bestätigen, die gezeigt haben, dass die Kombination von Radium-223 und Enzalutamid beim mCRPC sehr wahrscheinlich besser wirksam ist als eine Enzalutamid-Monotherapie. Eine parallele knochenschützende Therapie kann die Frakturraten deutlich senken.
- <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ist beim mCRPC eine potenziell wirksame neue Option für einen individuellen Therapieversuch, wenn zuvor die in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen ausgeschöpft worden sind. Eine Zulassung liegt noch nicht vor.
- Der PARP-Inhibitor Olaparib ist bei mCRPC-Patienten mit BRCA1-/BRCA2-Mutation nach Vorbehandlung mit mindestens einer neuen anti-hormonellen Substanz wirksamer als Abirateron oder Enzalutamid.

## REFERENZEN

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.0, Mai 2021, AWMF-Register-Nr. 043/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am 09.06.2021)
2. Rathkopf DE et al. Final results from ACIS, a randomized, placebo (PBO)-controlled double-blind phase 3 Study of apalutamide (APA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP in patients (pts) with chemo-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2021;39(6) Suppl.9. doi: 10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.9
3. Fachinformation Xofigo® Stand April 2020
4. Hoskin P et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397–1406
5. Higano CS et al. Safety and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 (Ra-223) plus subsequent taxane therapy: second interim analysis of REASSURE. *J Clin Oncol* 2020;38(15) Suppl.5542
6. Kessel A et al. Randomized phase II trial of radium-223 (RA) plus enzalutamide (EZ) vs EZ alone in metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC): Final efficacy and safety results. *J Clin Oncol* 2021;39(6) Suppl.135
7. Agarwal N et al. Prospective Evaluation of Bone Metabolic Markers as Surrogate Markers of Response to Radium-223 Therapy in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(9):2104–2110
8. Parker C et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369: 213–223
9. A Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Enzalutamide vs. a Combination of Ra223 and Enzalutamide in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Castration Resistant-Prostate Cancer Patients Metastatic to Bone; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02194842
10. Gillessen S et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis, *J Clin Oncol* 2021;39(15) Suppl.5002
11. Hofman MS et al. 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: updated results including progression free survival (PFS) and patient-reported outcomes (PROs) (TheraP ANZUP 1603). *J Clin Oncol* 2021;39(6) Suppl.6
12. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci* 2015;19:605–618
13. Winter C et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol* 2016; 27:1532–1538
14. De Bono JS et al. PROfound: A randomized Phase III trial evaluating olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and a deleterious homologous recombination DNA repair aberration. *J Clin Oncol* 2017;35(15) Suppl.TPS5091
15. De Bono JS et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091–2102
16. Hussain M et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Engl J Med* 2020;383:2345–2357
17. De Bono J et al. Exploratory gene-by-gene analysis of olaparib efficacy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): PROfound. *J Clin Oncol* 2021;39(6) Suppl.126

**Autor**

Dr. Stefan Machtens  
Chefarzt der Abteilung für Urologie  
Marien-Krankenhaus  
Dr.-Robert-Koch-Straße 18  
51465 Bergisch Gladbach

**Veranstalter**

CME-Verlag, Bruchhausen

**Fortbildungspartner**

Bayer Vital GmbH

**Transparenzinformation**

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

**Bildnachweis**

Titelbild: David Pereiras – stock.adobe.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](http://www.cme-kurs.de)



# 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 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Welche Aussage zur S3-Leitlinie Prostatakarzinom 6.0 vom Mai 2021 ist richtig?**

- mCRPC Patienten sollten darüber informiert werden, dass ihre Erkrankung nicht heilbar ist.
- Abirateron/Prednison, Docetaxel, Enzalutamid und Radium 223 sind mögliche Therapieoptionen des mCRPC.
- Docetaxel kann bei symptomatischen Patienten mit mCRPC in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.
- Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon angewandt werden.
- Alle Aussagen sind richtig

**? Mit welcher Substanzkombination wurde in der ACIS-Studie bei Patienten mit einem mCRPC der primäre Endpunkt rPFS erreicht, ohne jedoch einen Vorteil beim Gesamtüberleben dokumentieren zu können?**

- Enzalutamid plus Abirateron/Prednison
- Apalutamid plus Abirateron/Prednison
- Olaparib plus Prednison
- Docetaxel plus Apalutamid
- Radium-223 plus Enzalutamid

**? Welche Aussage zur Anwendung von <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 bei Patienten mit einem mCRPC mit Progress nach Docetaxel ist falsch?**

- <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 senkt bei über 66 % der Patienten den PSA-Wert um mindestens 50 %.
- Bei den Patienten muss vor der Gabe von <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ein PSMA-PET-CT gemacht werden.
- Bei Männern mit Krankheitsprogress nach Behandlung mit Docetaxel konnten für <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 keine Vorteile gegenüber Cabazitaxel dokumentiert werden.
- <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 verlängert das radiografische und biochemische progressionsfreie Überleben gegenüber Cabazitaxel.
- Unter <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 muss vermehrt mit Thrombozytopenien gerechnet werden.

**? Welcher Androgenrezeptor-Antagonist wird in der PEACE-III-Studie in Kombination mit Radium-223 geprüft?**

- Apalutamid
- Darolutamid
- Enzalutamid
- Bicalutamid
- In der PEACE-III-Studie wird kein Androgenrezeptor-Antagonist geprüft.

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

- Der primäre Endpunkt des rPFS wurde erreicht.
- Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.
- Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen vergleichbar.
- Die Kombination von Apalutamid und Abirateron/Prednison führte nach einer Nachbeobachtungszeit von 54,8 Monaten im Vergleich zu Placebo und Abirateron/Prednison zu einer signifikant besseren Gesamtüberlebensrate.
- Die Kombination von Apalutamid und Abirateron/Prednison führte zu einer etwas höheren Rate an unerwünschten Ereignissen.

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

- Es handelt sich um eine internationale multizentrische nicht interventionelle Studie.
- Ziel der Studie ist die Dokumentation von Wirksamkeit und Sicherheit von Radium-223 unter Praxisbedingungen.
- Es wurden insgesamt 1465 Patienten eingeschlossen.
- Im Rahmen einer aktuellen Analyse der Daten von 182 Patienten wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Chemotherapie mit Taxanen untersucht, die im Anschluss an eine Radium-223-Behandlung begonnen wurde.
- Alle Aussagen sind richtig.

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Anwendung von Radium-223 bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist *falsch*?

- Radium-223 kann in Kombination mit einer ADT als Monotherapie bei Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen eingesetzt werden.
- Radium-223 kann eingesetzt werden, wenn die Erkrankung nach mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien fortschreitet.
- Radium-223 ist insbesondere indiziert bei viszeralen Metastasen.
- Eine parallele knochenschützende Therapie kann das Frakturrisiko unter Radium-223 deutlich senken.
- In der Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon ist Radium-223 kontraindiziert, weil sich das Frakturrisiko deutlich erhöht.

? Welche Zusatzmedikation ist bei mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen sinnvoll, die für einen längeren Zeitraum mit Enzalutamid behandelt werden, um die Inzidenz von Frakturen zu senken?

- Calciumantagonisten
- Betablocker
- Bisphosphonate oder RANK-Ligand-Inhibitoren
- Glucocorticoide
- SGLT2-Inhibitoren

? Welche Aussage zur Anwendung von <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 im Rahmen der Behandlung von Patienten mit mCRPC ist richtig?

- Die Patienten sollten vorab ein positives PSMA-PET haben.
- In den Leitlinien ist der Einsatz von <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ein Therapieversuch ohne Zulassung.
- In der TheraP-Studie konnte keine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens für <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 gezeigt werden.
- <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ist besser wirksam als Cabazitaxel, wenn die Patienten unter Docetaxel einen Progress entwickelt haben.
- Alle Aussagen sind richtig.

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

- Eine PARP-Inhibition ist bei Tumorzellen mit bestimmten HRR-Mutationen wirksam.
- Die Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase ist ein essentielles Enzym zur Reparatur von RNA-Einzelstrangbrüchen.
- Olaparib hat sich bei Patienten mit mCRPC und BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Mutation als wirksam erwiesen, die zuvor unter Abirateron oder Enzalutamid einen Progress entwickelt haben.
- PARP-Inhibitoren hemmen die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen.
- Die Leitlinien empfehlen eine Testung auf BRCA1-/BRCA2-Mutationen, wenn Patienten unter einer Vortherapie mit einer neuen hormonellen Substanz einen Progress entwickeln.