



CME 4 Punkte

Kostenlose Teilnahme auf [cme-kurs.de](https://www.cme-kurs.de)

Neues zur Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Prof. Dr. Dr. Philipp Mandel, Hamburg; Dr. med. Jörg Klier, Köln; Prof. Noel Clarke, Manchester, Vereinigtes Königreich

Zusammenfassung

Zur Therapie von Patienten mit einem metastasierten hormonsensiblen Prostatakarzinom (mHSPC) empfiehlt die S3-Leitlinie Prostatakarzinom in Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren entweder eine Doubletten-Therapie mit Androgendeprivation (ADT) und Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (ARPI) oder eine Triplett-Therapie mit der zusätzlichen Gabe von Docetaxel. Positive Studienergebnisse zur Triplett-Therapie liegen für Abirateron/Prednison und Darolutamid vor. Die Einschätzung des Tumolvolumens erfolgt leitlinienkonform mit konventionellen Methoden, obwohl das PSMA-PET/CT eine höhere Sensitivität aufweist. Die Toxizität von Docetaxel ist der wichtigste Einwand gegen die Triplett-Therapie. Die ARASAFE-Studie hat gezeigt, dass eine Triplett-Therapie mit 50 statt 75 mg/m² Docetaxel und einem modifizierten Therapieschema besser verträglich ist. Akademische Plattformstudien wie STAMPEDE haben durch einen gleichbleibenden Standardtherapiearm, breite Einschlusskriterien und flexibel zuschaltbare experimentelle Therapiearme einen großen Beitrag zur Verbesserung der Therapie des Prostatakarzinoms geliefert.

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

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.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die aktuelle Datenlage zur Doubletten- und Triplett-Therapie beim mHSPC,
- ✓ den Stellenwert der Bildgebung zur Einschätzung des Tumolvolumens,
- ✓ erste Daten zu einer flexibleren Triplett-Therapie aus ARASAFE und
- ✓ den Stellenwert von akademischen Plattformstudien zum Prostatakarzinom.

PROF. MANDEL

EINFÜHRUNG

Trotz zahlreicher Studien und Leitlinienempfehlungen werden immer noch viele Patienten mit einem metastasierten hormonsensiblen Prostatakarzinom mit einer ADT-Monotherapie behandelt, obwohl sie von einer Doubletten- oder Triplett-Therapie profitieren würden. Bei der Triplett-Therapie ist es vor allem das bekannte Nebenwirkungsprofil von Docetaxel, das eine frühzeitige Anwendung verzögert. Die Methoden der Bildgebung zur korrekten Einschätzung des Tumorumfanges werden seit Jahren kontrovers diskutiert. In dieser Fortbildung erfahren Sie im Stil einer Oxford-Debatte anhand eines Patientenfalles, welche Argumente für den Einsatz einer Doubletten-Therapie und welche für eine Triplett-Therapie sprechen. Dabei wird die Bildgebung mit einbezogen. Außerdem erhalten Sie einen Überblick darüber, welchen großen Anteil Plattformstudien am stetigen Wissenszuwachs bei der Behandlung des Prostatakarzinoms hatten und haben werden.

PATIENTENFALL

Der 73-jährige Patient ist Rentner und Konditormeister, verheiratet, hat zwei Kinder und ist mit einem „Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status“ von 0 in einem sehr guten Allgemeinzustand. Der Patient ist Raucher, und an Begleiterkrankungen sind Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Hypercholesterinämie bekannt. Die Medikation besteht aus Bisoprolol 5 mg 1-0-0, Losartan 50 mg 2-0-0, Atorvastatin 40 mg 0-0-1, Sitagliptin 50 mg 2-0-0, Metformin 1000 mg 1-0-1 und Pantoprazol 40 mg 1-0-0.

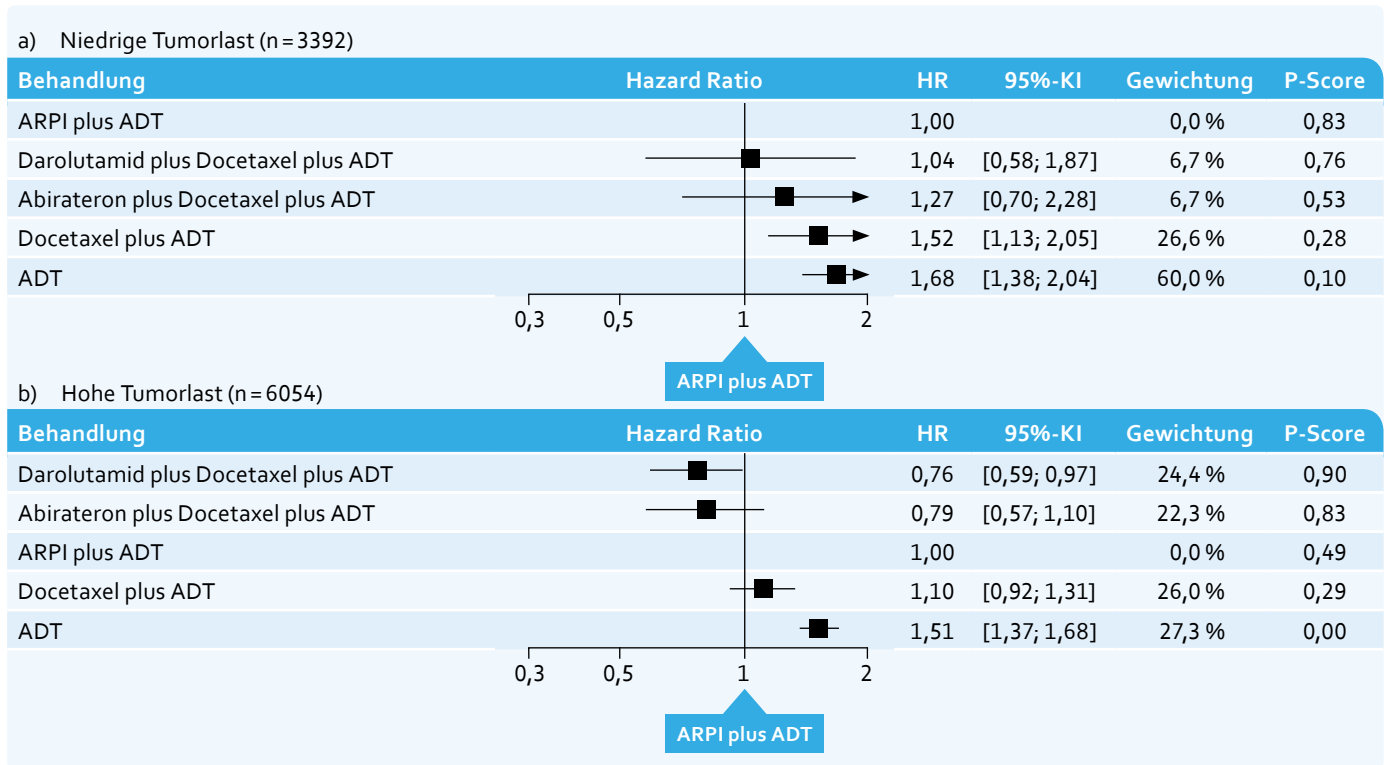
Im September 2025 wurde ein PSA-Wert von 317 ng/ml gemessen. Die anschließend durchgeführte Prostatabiopsie Anfang Oktober ergab ein Adenokarzinom im Stadium cT3a, cM1, G3 mit einem Gleason-Score 7b (4 plus 3) und einem ISUP Grad 3 (International Society of Urological Pathology). Ein PSMA-PET/CT (PMA: prostataspezifisches Membranantigen, PET: Positronen-emissionstomografie/CT: Computertomografie) ergab insgesamt sechs Knochenmetastasen in Wirbelsäule, Becken und Scapula. Lymphknoten- und Viszeralmetastasen wurden nicht festgestellt. Nach den CHAARTED-Kriterien hat der Patient ein „high volume“ metastasiertes hormonsensibles Prostatakarzinom (mHSPC). Die Therapie besteht seit dem 12.10.2025 aus einer Androgendeprivation mit dem Agonisten luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) Leuprorelin und Bicalutamid als Flare-up-Prophylaxe. Ein Screening im Rahmen der EVOpar-1-Studie ergab keinen Nachweis einer homologen Rekombinationsreparatur-(HRR-)Mutation.

Es besteht die Frage, welches weitere Behandlungsregime der Patient erhalten soll.

DOUBLETTEN- ODER TRIPLETT-THERAPIE BEIM mHSPC?

Die ARASENS-Studie hat gezeigt, dass eine Triplett-Therapie mit Darolutamid, ADT und Docetaxel bei Patienten mit einem mHSPC einer Behandlung mit ADT und Docetaxel im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) unabhängig vom Tumorumfang überlegen ist („high volume“: HR 0.69 [95%-KI 0.57–0.82]; „low volume“: HR 0.68 [95%-KI 0.41–1.13]). Die ARASENS-Studie ermöglicht keine Aussage zur Wirksamkeit der Triplett-Therapie im Vergleich zur Doubletten-Therapie mit einer ADT und mit Substanzen, die gegen die Androgen-Rezeptorachse gerichtet sind (Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor, ARPI) [1]. Eine Metaanalyse zum Vergleich der Wirksamkeit von Doubletten- und Triplett-Therapie bestätigte bei High-Volume-Patienten im Vergleich zu Low-Volume-Patienten den Vorteil der Triplett-Therapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS), wenn die Daten auf die durchschnittlichen Ergebnisse von Studien zur Doubletten-Therapie mit ARPI

plus ADT referenziert werden, wobei die Kombination aus ADT, Darolutamid und Docetaxel den höchsten Benefit bringt (■ **Abb. 1**) [2]. Eine Triplet-therapie mit ADT, Darolutamid und Docetaxel ist in Deutschland zugelassen und wird von der aktuellen Leitlinie empfohlen [3]. Insofern müsste die Entscheidung bei dem oben genannten Patienten in Richtung einer Triplet-therapie gehen.



BLICK AUF DIE BILDGEBUNG: KONVENTIONELL ODER PSMA-PET/CT?

Eine andere Perspektive eröffnet sich, wenn die wissenschaftliche Diskussion zur Bildgebung berücksichtigt wird. Das PSMA-PET/CT hat im Vergleich zur konventionellen Bildgebung mit CT, 5 (Magnetresonanztomografie) und Szintigrafie zwar eine höhere Sensitivität bei der Abschätzung der Tumormasse, die Methode ist aber nicht validiert. Die Einschlusskriterien fast aller klinischen Studien zum mHSPC basieren deshalb auf der konventionellen Bildgebung. Die höhere Sensitivität des PSMA-PET/CT könnte die bisherige Einordnung der Patienten in die High- oder Low-Volume-Gruppe deutlich beeinflussen (■ **Abb. 2**). In einer retrospektiven Analyse von 60 Patienten mit einem mHSPC wurden mit konventioneller Bildgebung 44 Patienten als Low-Volume-Gruppe eingestuft (73,3 %) und 16 Patienten als „high volume“ (26,7 %). Wenn die gleiche Patientenkollektive mit einem PSMA-PET/CT untersucht wird, verändert sich die Einstufung: Der Anteil der mit konventioneller Bildgebung als diagnostizierten Low-Volume-Patienten reduziert sich (22 von 60; 36,7 %) und der Anteil der High-Volume-Patienten erhöht sich auf 25 von 60 (41,7 %). Bei 13 von 60 Patienten (21,6 %) wurde die Erkrankung nach dem PSMA-PET/CT als lokal begrenzt (Local/N1) eingestuft [5]. Im Rahmen der ARASENS-Studie wurden die Patienten mit konventioneller Bildgebung rekrutiert. Spekulativ kann angenommen werden, dass in der Low-Volume-Gruppe ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten war, der tatsächlich eine High-Volume-Erkrankung hatte. Da die Wirksamkeit der Triplet-therapie im Vergleich zur Behandlung mit ADT und Docetaxel in der ARASENS-Studie unabhängig von der Tumormasse war, hätte ein PSMA-PET/CT als Einschlussuntersuchung das Ergebnis vermutlich nicht verändert [4, 1].

Abbildung 1

Netzwerkmetaanalyse zur Wirksamkeit der Doubletten- und Triplet-therapie auf das Gesamtüberleben von Patienten (n = 9946; Referenz ARPI plus ADT) mit einem mHSPC in Abhängigkeit von der Tumormasse nach den CHARTED-Kriterien; modifiziert nach [2]

Abkürzungen

ARPI = Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor
 ADT = Androgendeprivationstherapie
 mHSPC = Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall

Abbildung 2

Unterschiedliche Sensitivität von Positronenemissionstomografie (PET) und CI (konventioneller Bildgebung) bei der Differenzierung der Tumorlast (Tumolvolumen nach CHARTED-Kriterien) von Patienten mit einem mHSPC; modifiziert nach [5]

Abkürzungen

HVD = High-Volume-Erkrankung

LVD = Low-Volume-Erkrankung

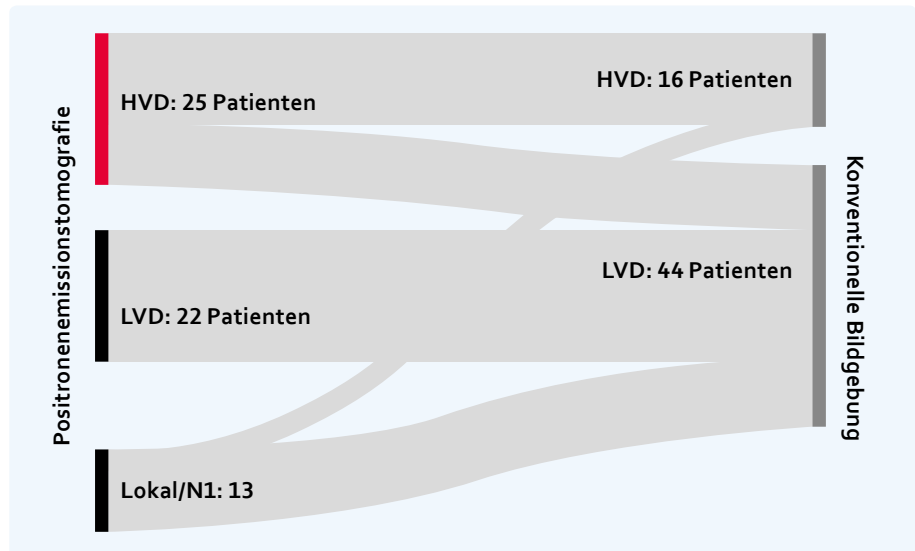


Abbildung 3

Netzwerkmetaanalyse zur Wirksamkeit der Doubletten- und Triplet-Therapie auf das progressionsfreie Überleben (rPFS) von Patienten (n = 9946; Referenz ARPI plus ADT) mit einem mHSPC; modifiziert nach [14]

Abkürzungen

ARPI = Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor

ADT = Androgendeprivationstherapie

mHSPC = Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

GUTE WIRKSAMKEIT DER DOUBLETEN-THERAPIE BEIM mHSPC

Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt bei Patienten mit einem mHSPC eine Doubletten-Therapie mit Androgendeprivation und Apalutamid, Enzalutamid oder Darolutamid. De-novo-Patienten mit hohem Risiko können mit der Kombination aus ADT und Abirateron/Prednisolon behandelt werden. Docetaxel wird im Rahmen einer Triplet-Therapie zusammen mit einer ADT und Darolutamid empfohlen, wenn die Patienten fit für eine Chemotherapie sind – unabhängig davon, ob es sich um eine High- oder Low-Volume-Erkrankung handelt [3].

Die Subgruppenanalyse der TITAN-Studie mit ADT und Apalutamid zeigte keine Unterschiede beim Gesamtüberleben zwischen der High-Volume- (HR 0.68 [95% KI 0.50–0.92]) und der Low-Volume-Gruppe (HR 0.67 [95% KI 0.34–1.32]) [6].

Die aktuelle 5-Jahres-Follow-up-Analyse der ARCHES-Studie hat gezeigt, dass eine Doubletten-Therapie mit ADT und Enzalutamid im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie High-Volume-Patienten mit einem mHSPC im Durchschnitt drei Jahre mehr Lebenszeit bringt [7]. In einer Post-hoc-Analyse aus ARCHES war die gute Wirksamkeit der Doubletten-Therapie mit ADT und Enzalutamid unabhängig von der Anzahl der Metastasen [8].

Die Wirksamkeit der Doubletten-Therapie mit ADT und Darolutamid im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie wurde in der ARANOTE-Studie bei Patienten mit einem mHSPC untersucht. Als primärer Endpunkt war das rPFS (radiologisches progressionsfreies Überleben) definiert, und die Studie war auch auf diesen Endpunkt hin gepowert. 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 Doubletten-Therapie. Das rPFS als primärer Endpunkt wurde signifikant verbessert,

| Behandlung | Hazard Ratio | HR | 95%-KI | Gewichtung | p-Wert |
|-------------------------------------|--------------|------|--------------|------------|--------|
| Darolutamid plus Docetaxel plus ADT | | 0,27 | [0,19; 0,39] | 12,8 % | 0,97 |
| Abitateron plus Docetaxel plus ADT | | 0,33 | [0,21; 0,53] | 10,1 % | 0,86 |
| Apalutamid plus ADT | | 0,48 | [0,35; 0,67] | 13,4 % | 0,58 |
| Abitateron plus ADT | | 0,52 | [0,42; 0,64] | 16,9 % | 0,49 |
| Enzalutamid plus ADT | | 0,53 | [0,43; 0,65] | 16,8 % | 0,47 |
| Darolutamid plus ADT | | 0,54 | [0,37; 0,78] | 12,4 % | 0,44 |
| Docetaxel plus ADT | | 0,66 | [0,55; 0,79] | 17,6 % | 0,19 |
| ADT | | 1,00 | | 0,0 % | 0,00 |

und andere sekundäre Endpunkte wurden unabhängig vom Tumolvolumen klinisch positiv beeinflusst [9–13] (■ **Abb. 3**). Eine neue Netzwerkmetaanalyse zur Wirksamkeit der Doubletten-Therapie mit ADT und ARPI auf das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) von Patienten mit einem mHSPC zeigt, dass es zwischen den einzelnen ARPI keine klinisch relevanten Unterschiede gibt [14].

LEBENSQUALITÄT UNTER EINER DOUBLETEN-THERAPIE

Neben der guten Wirksamkeit im Hinblick auf rPFS und OS (Gesamtüberleben) ist auch eine gute Lebensqualität wichtig. In der ARANOTE-Studie verlängerte Darolutamid die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des „functional assessment of cancer therapy – prostate“- (FACT-P-) Gesamtscores (präspezifizierter explorativer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo um 5,1 Monate (HR 0,76 [95%-KI 0,61–0,94]). Mit der Doubletten-Therapie aus ADT und Darolutamid kann die Lebensqualität der Patienten also nicht nur erhalten, sondern sogar im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie klinisch relevant beeinflusst werden [15] (■ **Tab. 1**). Auch zu Apalutamid und Enzalutamid liegen aus der TITAN- und ARCHES-Studie Daten zur medianen Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores vor, die aber keinen Trend zur Verbesserung der Lebensqualität erkennen lassen [15, 16, 17].

| Studie | Behandlungsarm | Median, Monate | HR (95%-KI) |
|--------------|----------------|------------------|------------------|
| ARANOTE [15] | DARO + ADT | 16,6 (12,5–19,5) | 0,76 (0,61–0,94) |
| | Placebo + ADT | 11,5 (8,7–14,0) | |
| TITAN [16] | APA + ADT | 8,9 (4,7–11,1) | 1,02 (0,85–1,22) |
| | Placebo + ADT | 9,2 (7,4–12,9) | |
| ARCHES [17] | ENZA + ADT | 11,3 | 0,96 (0,81–1,14) |
| | Placebo + ADT | 11,1 | |

ANWENDUNGSSICHERHEIT DER DOUBLETEN-THERAPIE IM VERGLEICH ZUR TRIPLETT-THERAPIE

Die ARANOTE-Studie bestätigte die gute Verträglichkeit von Darolutamid. Es kam zu keiner Zunahme klinisch relevanter Nebenwirkungen durch Darolutamid gegenüber einer ADT. Die Inzidenz für Fatigue war in der Gruppe mit der Doubletten-Therapie mit 5,6 % sogar etwas geringer als unter der ADT-Monotherapie (8,1 %). Unter der Doubletten-Therapie gab es außerdem weniger nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche (6,1 %) als unter der ADT-Monotherapie (9 %) [11, 12]. Das Hinzufügen von Docetaxel in das Behandlungsregime ist automatisch mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko verbunden. Die Leitlinie empfiehlt deshalb eine Triplett-Therapie nur bei den Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet und körperlich fit sind [3]. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Anwendungssicherheit ist das Interaktionspotenzial der eingesetzten Arzneimittel mit Blick auf die individuelle Komedikation der Patienten aufgrund von Begleiterkrankungen. Die Unterschiede bei der ARPI wurden in einer für den klinischen Alltag gut strukturierten Übersichtsarbeit zusammengestellt. Bei einer Triplett-Therapie muss zusätzlich das Interaktionspotenzial von Docetaxel berücksichtigt werden [18].

FAZIT PROF. MANDEL

Die Doubletten-Therapie mit ADT und ARPI verlängert bei Patienten mit mHSPC unabhängig von der Tumormasse und der verwendeten Substanz das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS). Einschränkungen in der körperlichen Fitness

Tabelle 1

Darstellung der Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores als Parameter für die Lebensqualität von Patienten mit einem mHSPC unter der Doubletten-Therapie mit ARPI und ADT. Die Studien zeigen unterschiedliche klinische Szenarien, schließen unterschiedliche Patientenpopulationen ein und sind nicht dazu gedacht, Therapien zu vergleichen; modifiziert nach [15, 16, 17]

Abkürzungen
 ARPI = Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor
 FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
 mHSPC = Metastasiertes hormonsensibles Prostatakarzinom
 DARO = Darolutamid
 APA = Apalutamid
 ENZA = Enzalutamid
 ADT = Androgendeprivationstherapie
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall

DR. KLIER

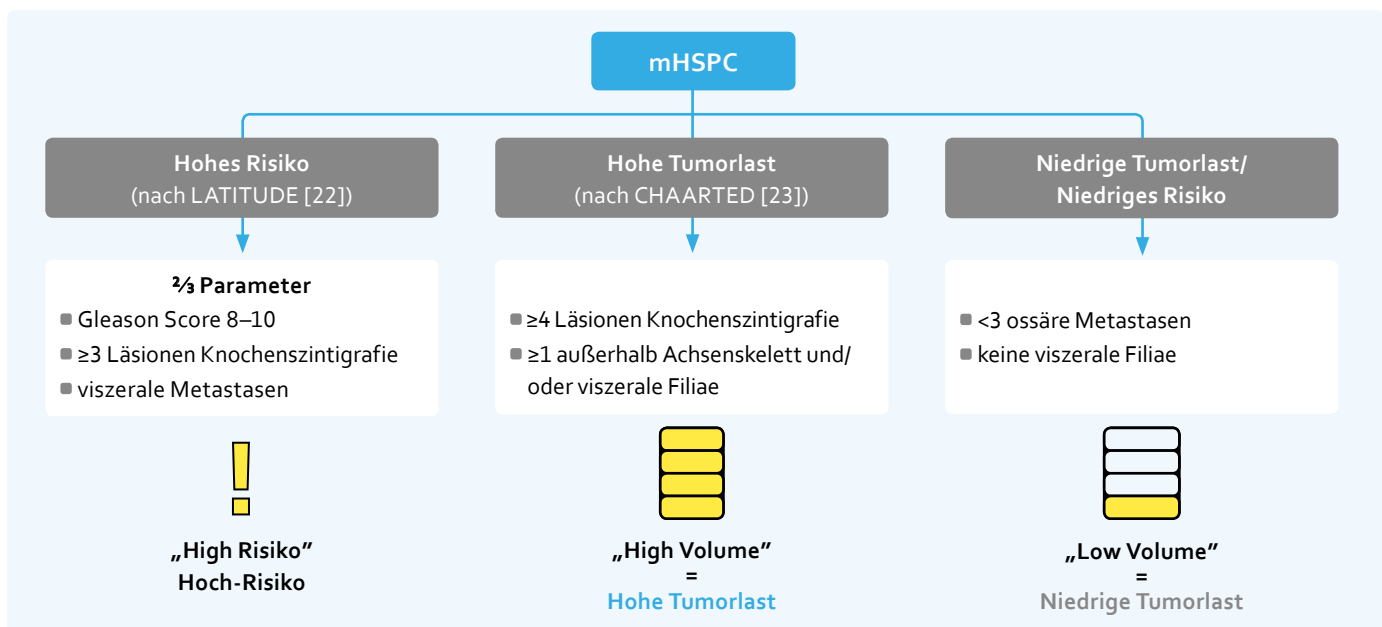
DOUBLETTEN- ODER TRIPLETT-THERAPIE BEIM mHSPC?

Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms haben in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht. Der Anteil der verlorenen Lebensjahre bei den Betroffenen geht ständig zurück, und die Patienten leben mit der Erkrankung deutlich länger als früher. Das metastasierte hormonsensible Stadium steht relativ weit vorn in der Krankheitsentwicklung und bietet gute Chancen für eine wirksame und lebensverlängernde Therapie. Bei 70 % der Patienten mit einem mHSPC handelt es sich um Neuerkrankungen („de novo“) mit primärer Metastasierung und bei 30 % um ein Rezidiv nach vorheriger Therapie. Der prognostische Verlauf hinsichtlich Gesamtüberleben und Kastrationsresistenz ist bei einer De-novo-Erkrankung ungünstiger als bei einem Rezidiv. Der oben beschriebene Patient hat ein De-novo-mHSPC und damit ein höheres Risiko. Mit einer wirksamen und lebensverlängernden Therapie sollte deshalb so früh wie möglich begonnen werden [19, 3, 20].

BILDGEBUNG IM PRAXISALLTAG

Die Patienten mit einem mHSPC werden mithilfe der LATITUDE- und CHARTED-Kriterien klassifiziert in die Gruppen „high risk“, „high volume“ und „low volume/ low risk“ (■ **Abb. 4**) [21, 22]. Nahezu alle bisher durchgeführten klinischen Studien zur Doubletten- und Triplett-Therapie beim mHSPC nutzten zur Abschätzung des Tumolvolumens oder der Tumorlast die konventionelle Bildgebung, die auch heute noch Standard im Praxisalltag ist. In den meisten Regionen Deutschlands ist ein PSMA-PET/CT nicht verfügbar. Die Abschätzung der Tumorlast sollte immer individuell und sehr differenziert erfolgen und kann nicht nur an der Anzahl der Metastasen festgemacht werden. Die aktuelle S3-Leitlinie macht außerdem die Empfehlung einer Triplett-Therapie mit ADT, Darolutamid und Docetaxel nicht von einer bestimmten Tumorlast abhängig [23, 3].

Abbildung 4
 Klassifizierung der Patienten mit einem mHSPC nach Risiko und Tumorlast; modifiziert nach [22, 23]
 Abkürzungen
 mHSPC = Metastasiertes hormonsensibles Prostatakarzinom



GUTE WIRKSAMKEIT UND ANWENDUNGSSICHERHEIT DER TRIPLETT-THERAPIE BEIM mHSPC

Die Netzwerkmetaanalyse zur Wirksamkeit einer Doubletten- oder Triplett-Therapie auf das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) von Patienten mit einem mHSPC zeigt zwar ein gleich gutes Abschneiden der Doubletten-Therapie unabhängig von der eingesetzten ARPI, aber die Triplett-Therapie zeigt im Vergleich zur Doubletten-Therapie ein bessere Hazard Ratio (Abb. 3). Die Triplett-Therapie hat bei dieser Patientenklientel die höchste Effektivität [14].

Mit der CHAARTED-Studie wurde erstmals eine Chemotherapie (ADT und Docetaxel) mit einer ADT-Monotherapie beim mHSPC verglichen. Die Chemotherapie war der Hormontherapie deutlich überlegen mit einer Reduktion des Sterberisikos um 39 % (HR 0.61 [95%-KI 0.47–0.80; P = 0.0003]). In der Docetaxel-Gruppe (n = 397) wurden nur bei einem Patienten Nebenwirkungen vom Grad 5 dokumentiert und bei sechs Patienten eine febrile Neutropenie vom Grad 3 bis 4 [24].

Die ARASENS-Studie hat den Vorteil der Triplett-Therapie mit Darolutamid, ADT und Docetaxel im Vergleich zum vorherigen Therapiestandard mit ADT und Docetaxel dokumentiert. Das Risiko, zu versterben, wurde durch die Triplett-Therapie um weitere 32,5 % reduziert. Die Triplett-Therapie verbesserte nicht nur das OS, sondern auch die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, die Zeit bis zur Schmerzprogression, die Zeit bis zum ersten Skelett ereignis und die Zeit bis zur nächsten Therapielinie. 56 % der Patienten erhielten auch nach der Triplett-Therapie noch weitergehende Behandlungen. Nach einer Chemotherapie mit Docetaxel sind also noch weitere Therapieoptionen einsetzbar [4, 25].

WICHTIGE KLINISCHE FAKTOREN FÜR DIE THERAPIEENTSCHEIDUNG

Die Nebenwirkungen von Docetaxel sind ein entscheidender Faktor, und deshalb empfehlen die Leitlinien den Einsatz der Triplett-Therapie auch nur bei den Patienten, die körperlich ausreichend fit sind. Körperliche Gebrechlichkeit, eine hohe Belastung durch Komorbiditäten oder eine Lebenserwartung von <3 bis fünf Jahren sind mögliche Argumente gegen den Einsatz einer Chemotherapie. Weitere Faktoren sind Metastasierungstyp und Tumolvolumen: Metachron metastasierte High-Volume-Patienten, synchron metastasierte Low-Volume-Patienten oder synchron metastasierte High-Volume-Patienten, die nicht fit für eine Chemotherapie sind, kommen für eine Doubletten-Therapie und gegebenenfalls zusätzlich für eine Radiotherapie infrage. Primär synchron metastasierte High-Volume-Patienten mit einem mHSPC, die fit für eine Chemotherapie sind, könnten in der Regel die Triplett-Therapie erhalten. In der täglichen Praxis ist dabei die konventionelle Bildgebung Methode der Wahl zur Abschätzung des Tumolvolumens [3, 26].

Das Alter der Patienten kann für die Wirksamkeit einer Doubletten-Therapie relevant sein. Eine Metaanalyse der Studien zur Doubletten-Therapie mit ADT und Abirateron hat gezeigt, dass über 75-jährige Patienten bezüglich des rPFS nur wenig und bezüglich des OS überhaupt nicht profitieren [27]. Die Post-hoc-Analyse der ARANOTE-Studie zur Wirksamkeit einer Doubletten-Therapie aus ADT und Darolutamid zeigte hingegen keine Altersabhängigkeit beim rPFS, der Zeit bis zur Kastrationsresistenz, der Zeit bis zum Fortschreiten des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) und der Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores [28].

ARASAFE-STUDIE: MEHR FLEXIBILITÄT BEI DER TRIPLETT-THERAPIE

Um trotz der Toxizität von Docetaxel eine besser verträgliche Triplett-Therapie ohne Verluste bei der Wirksamkeit zu ermöglichen, wurde die ARASAFE-Studie aufgesetzt (■ **Abb. 5**). Es handelt sich um eine randomisierte, open Label, multi-zentrische Phase-III-Studie mit insgesamt 250 Patienten mit einem mHSPC, die

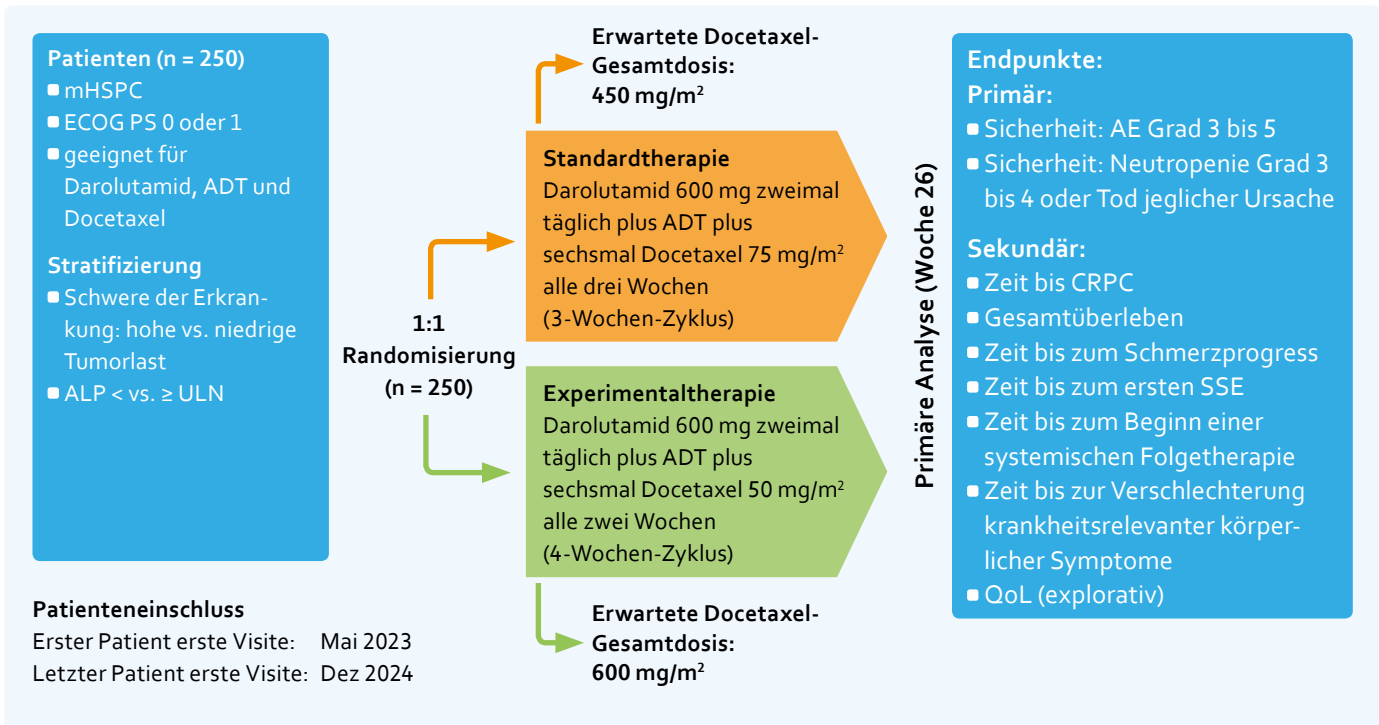


Abbildung 5

ARASAFE-Studie: Darstellung von Einschlusskriterien, Stratifizierung, Studiendesign und Endpunkten; modifiziert nach [29]

Abkürzungen

- mHSPC = Metastasiertes hormonsensibles Prostatakarzinom
- ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
- ADT = Androgendeprivationstherapie
- ALP = Alkalische Phosphatase
- ULN = Upper Limit of Normal, oberer Normalwert
- AEs = Adverse Events, Nebenwirkungen
- CRPC = Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
- SSE = Symptomatisches Skelettereignis
- QoL = Quality of Life

Tabelle 2

ARASAFE-Studie: Daten zum primären Endpunkt der Studie; modifiziert nach [29]

Abkürzungen

- Q3W = Alle drei Wochen
- Q2W = Alle zwei Wochen
- KI = Konfidenzintervall

im Verhältnis 1 : 1 auf zwei Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Patienten im Standardtherapiearm erhalten eine ADT, 600 mg Darolutamid zweimal täglich und Docetaxel in einer Dosierung von sechsmal 75 mg/m² alle drei Wochen (dreiwöchiger Zyklus). Im Experimentarm besteht die Behandlung aus ADT, 600 mg Darolutamid zweimal täglich und Docetaxel in einer Dosierung von sechsmal 50 mg/m² alle zwei Wochen (vierwöchiger Zyklus). Als primärer Endpunkt wurden Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 5, Neutropenie Grad 3 bis 4 sowie Tod jedweder Ursache festgelegt. Im Vergleich zur ARASENS-Studie, in der die Hormontherapie bis zu drei Monate vor der Chemotherapie startete, wurden bei ARASAFE die Hormontherapie und Chemotherapie gleichzeitig begonnen (■ Tab. 2). Der primäre Endpunkt wurde zugunsten des Schemas mit der niedrigeren Dosis von Docetaxel (50 mg/m²) im Experimentarm erreicht, obwohl sowohl die mittlere Anzahl der Docetaxel-Dosen als auch die mittlere kumulative Docetaxel-Dosis im Experimentarm höher war als im Standardarm der Studie (■ Tab. 3). Die Docetaxel-Dosis von 50 mg/m² alle zwei Wochen hat also eine deutlich geringere Toxizität als die 75-mg/m²-Dosis alle drei Wochen. Die Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten liegen noch nicht vor [29].

| Endpunkt | Docetaxel 75 mg/m ² Q3W, n=128 | Docetaxel 50 mg/m ² Q2W, n=121 | p-Wert |
|---|---|---|----------|
| Nebenwirkungsraten Grad 3 bis 5, % (95%-KI) | 78,9 (70,8; 85,6) | 61,2 (51,9; 69,9) | 0,0024 |
| Neutropenie Grad 3 bis 4/ Tod, % (95%-KI) | 64,1 (55,1; 72,3) | 24,0 (16,7; 32,6) | <0,00001 |

Tabelle 3

ARASAFE-Studie: Darstellung der Docetaxel-Exposition; modifiziert nach [29]

Abkürzungen

- Q3W = Alle drei Wochen
- Q2W = Alle zwei Wochen
- SD = Standardabweichung

| Endpunkt | Docetaxel 75 mg/m ² Q3W, n=129 | Docetaxel 50 mg/m ² Q2W, n=121 |
|--|---|---|
| Mittlere Anzahl der Docetaxel-Dosen (SD) | 5,6 (1,1) | 10,7 (2,2) |
| Kumulative Docetaxel-Dosis (SD), mg | 842,8 (181,7) | 1073,5 (240,4) |

FAZIT DR. KLIER:

Eine Triplett-Therapie mit Darolutamid oder Abirateron, ADT und Docetaxel verlängert das Gesamtüberleben. In Metaanalysen ist die Triplett-Therapie beim progressionsfreien Überleben einer Doubletten-Therapie überlegen. Wenn die Patienten fit für eine Chemotherapie sind, sollte diese möglichst frühzeitig eingesetzt werden. Eine niedrigere Docetaxel-Einzeldosis verringert die Toxizität der Triplett-Therapie. Weitere Effizienzdaten stehen noch aus. Der oben genannte Patient sollte mit einer Triplett-Therapie, möglicherweise mit dem in der ARASAFE-Studie verwendeten Schema mit der 50-mg/m²-Dosis von Docetaxel, behandelt werden.

STELLENWERT VON PLATTFORMSTUDIEN IN DER KLINISCHEN ENTWICKLUNG

Der Großteil der aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur ist von industriellen Studien geprägt, bei denen es sich meistens um Vergleichsstudien handelt, in der die Standardtherapie mit einer Standardtherapie plus Intervention verglichen wird, wie zum Beispiel in der PROpel-Studie. Die klinische Entwicklung von neuen Arzneimitteln durchläuft im Laufe von etwa 15 Jahren die klassischen Phasen I bis III, an deren Ende die Zulassung steht, wenn die geplanten Studienendpunkte erreicht wurden. Die Patienten, die im Rahmen dieser Studien gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert werden, repräsentieren nicht unbedingt die Klientel in der täglichen Praxis. Sie sind tendenziell jünger und körperlich in einem besseren Allgemeinzustand [30].

Akademische Plattformstudien, wie das PEACE-Programm, das STAMPEDE-Programm und das „South Western Oncology“-Programm sind vergleichsweise selten, haben aber einen hohen Stellenwert, weil sie als Ergänzung zu den industriellen Studien nicht nur die tatsächliche Patientenklientel in der Praxis besser abbilden können und höhere Fallzahlen einschließen, sondern oft auch deutlich längere Beobachtungszeiten aufweisen. Als Beispiel sei die RADICALS-HD-Studie genannt [31].

DIE STAMPEDE-PLATTFORMSTUDIE

Die erste Idee zu diesem neuartigen Design für mehrarmige Studien entstand 2002 [32]. Als Therapiearm für die Standardtherapie beim Prostatakarzinom wurde für alle Patienten die ADT festgelegt. Der heute bekannte Unterschied zwischen Hochrisiko-M0-Tumoren und metastasierten Erkrankungen war zum damaligen Zeitpunkt noch nicht bekannt. Gleichzeitig wurden mehrere weitere Studienarme definiert mit der Möglichkeit, diese jederzeit aufgrund von Toxizitäten oder fehlender Wirksamkeit abzubrechen und durch einen neuen Therapiearm zu ersetzen. In der Anfangsphase von STAMPEDE im Jahr 2006 wurden fünf Studienarme jeweils als Monotherapie mit Docetaxel, Zoledronsäure oder Celecoxib sowie den Kombinationen von Zoledronsäure mit Docetaxel und Zoledronsäure mit Celecoxib gestartet. Der Standardtherapiearm mit einer ADT wurde ohne Unterbrechung fortgeführt. Ein- und Ausschlusskriterien für die Therapiearme wurden relativ breit gefasst. Dieses flexible Vorgehen hat den Vorteil, dass sehr schnell viele Patienten für einen neuen Therapiearm rekrutiert werden können. Wenn Ein- und Ausschlusskriterien nicht eng formuliert sind, entspricht die Studienklientel eher den Patienten in der täglichen Praxis. Die langen Laufzeiten der Studie liefern auch wertvolle Informationen über den natürlichen Verlauf der Erkrankung [33, 34].

Das flexible Studiendesign, innovative und ungewöhnliche Wirkstoffkombinationen und ein Therapiestandard, der für einen langen Zeitraum unverändert weitergeführt wird, bringen aber auch Herausforderungen mit sich. Es werden sehr viele Studienzentren benötigt, die viele Patienten rekrutieren können. Wenn sich die Standardtherapie aufgrund von neuen Studiendaten ändert, müssen Anpas-

PROF. CLARKE

sungen erfolgen oder ein neuer Standardtherapiearm aufgesetzt werden. Diskussionen über die Sicherheit eines Arzneimittels, wie die kardiovaskulären Risiken bei Celecoxib, können die Rekrutierung um ein Jahr verzögern. Die frühzeitige Behandlung des Prostatakarzinoms mit Docetaxel war zum Studienbeginn von STAMPEDE keine gängige Praxis und benötigte in den Studienzentren viel Überzeugungsarbeit bei den Urologen, die eher mit der Radiotherapie vertraut waren. Um eine Plattformstudie über Jahrzehnte mit Erfolg voranzubringen, ist neben viel Engagement und Motivation die regelmäßige Publikation von Studienergebnissen notwendig. STAMPEDE hat durch das innovative Studiendesign zum Beispiel den ersten Hinweis zur Wirksamkeit der Chemotherapie des Prostatakarzinoms mit Docetaxel in Kombination mit einer ADT geliefert [35, 36].

OSTEOPOROSE-PROPHYLAXE UNTER ADT: ERGEBNIS DER VERKNÜPFUNG VON KLINIK- UND STAMPEDE-DATEN

Durch die Auswertung von Statistiken des National Health Service (NHS) in Großbritannien, Daten der Krankenhausaufenthalte und des National Prostate Cancer Audits konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit einer ADT bei Patienten mit einem Prostatakarzinom das Frakturrisiko erhöht. Im fortgeschrittenen Stadium des Karzinoms liegt das Risiko bei etwa 40 % [37].

Wenn Patienten die STAMPEDE-Studie beenden, kehren sie in den klinischen Alltag zurück. Dort werden alle weiteren Erkrankungsereignisse über ein Kodierungssystem dokumentiert. In einem weiteren Schritt wurden Frakturen, die bei den Patienten mit einem Prostatakarzinom nach dem Ausscheiden aus STAMPEDE auftraten, den entsprechenden Studienarmen zugeordnet, in denen die Patienten vorher behandelt wurden. Dadurch konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Zoledronsäure die Frakturrate unter einer ADT halbiert. In der STAMPEDE-Studie lag die 5-Jahres-Inzidenz von Frakturen bei 12 % in der M0-Gruppe und bei 24 % in der M1-Gruppe [38]. Heute ist die Osteoporose-Prophylaxe unter einer ADT klinischer Standard.

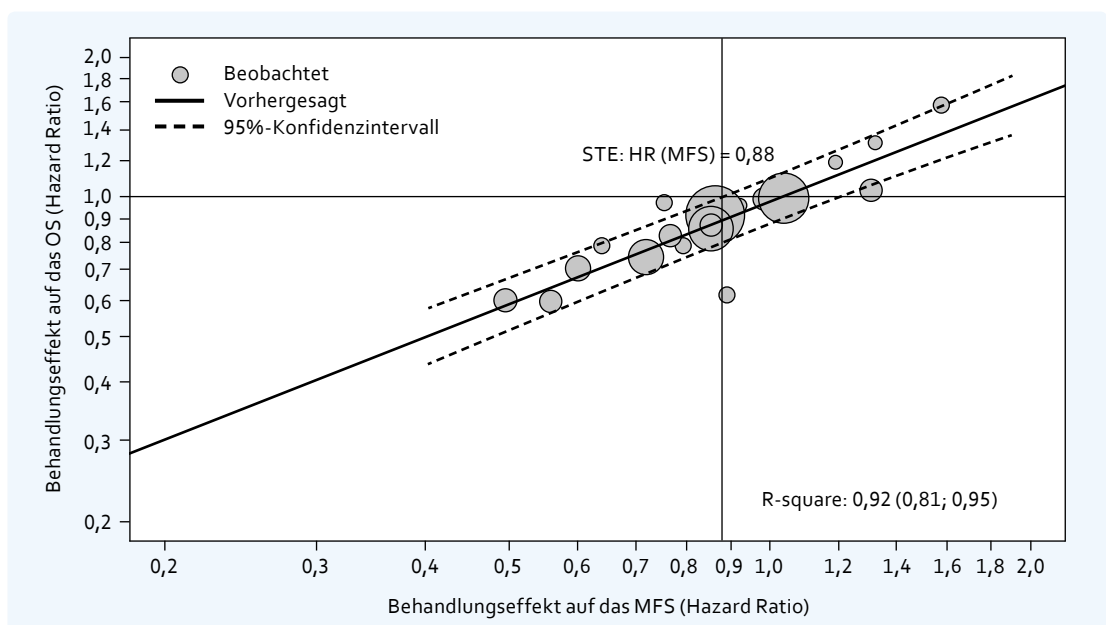
MFS ALS SURROGAT-ENDPUNKT FÜR DAS OS BEIM LOKALEN PROSTATAKARZINOM

Als das STAMPEDE-Programm begann, war noch nicht genau bekannt, dass das lokale Prostatakarzinom (M0) einen sehr langen natürlichen Verlauf bis zur Metas-

Abbildung 6

STAMPEDE-Studie: ICECaP und MFS als Surrogat-Endpunkt für das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom (M0); modifiziert nach [39]

- Abkürzungen
- ICECaP = Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate
- MFS = Metastasenfreies Überleben
- OS = Gesamtüberleben
- HR = Hazard Ratio
- STE = Surrogat Threshold Effect



tasierung (M1) und zum Tod haben kann. Da einzelne Studienarme in STAMPEDE für sehr lange Beobachtungszeiten angelegt sind, können aus den Daten auch Anhaltspunkte für neue Studienendpunkte berechnet werden, die neue Forschungsprojekte deutlich effizienter machen können, weil sie nach einem kürzeren Zeitraum auswertbar sind (■ **Abb. 6**). Durch das Zusammenführen von Patientendaten mit einem lokalen Prostatakarzinom (M0) im Rahmen einer IceCaP- und StopCaP-Metaanalyse ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem metastasenfreien Überleben (MFS) und dem Gesamtüberleben (OS). Diese Erkenntnisse flossen zum Beispiel in die Auswertung zur Wirksamkeit der Kombination von ADT und

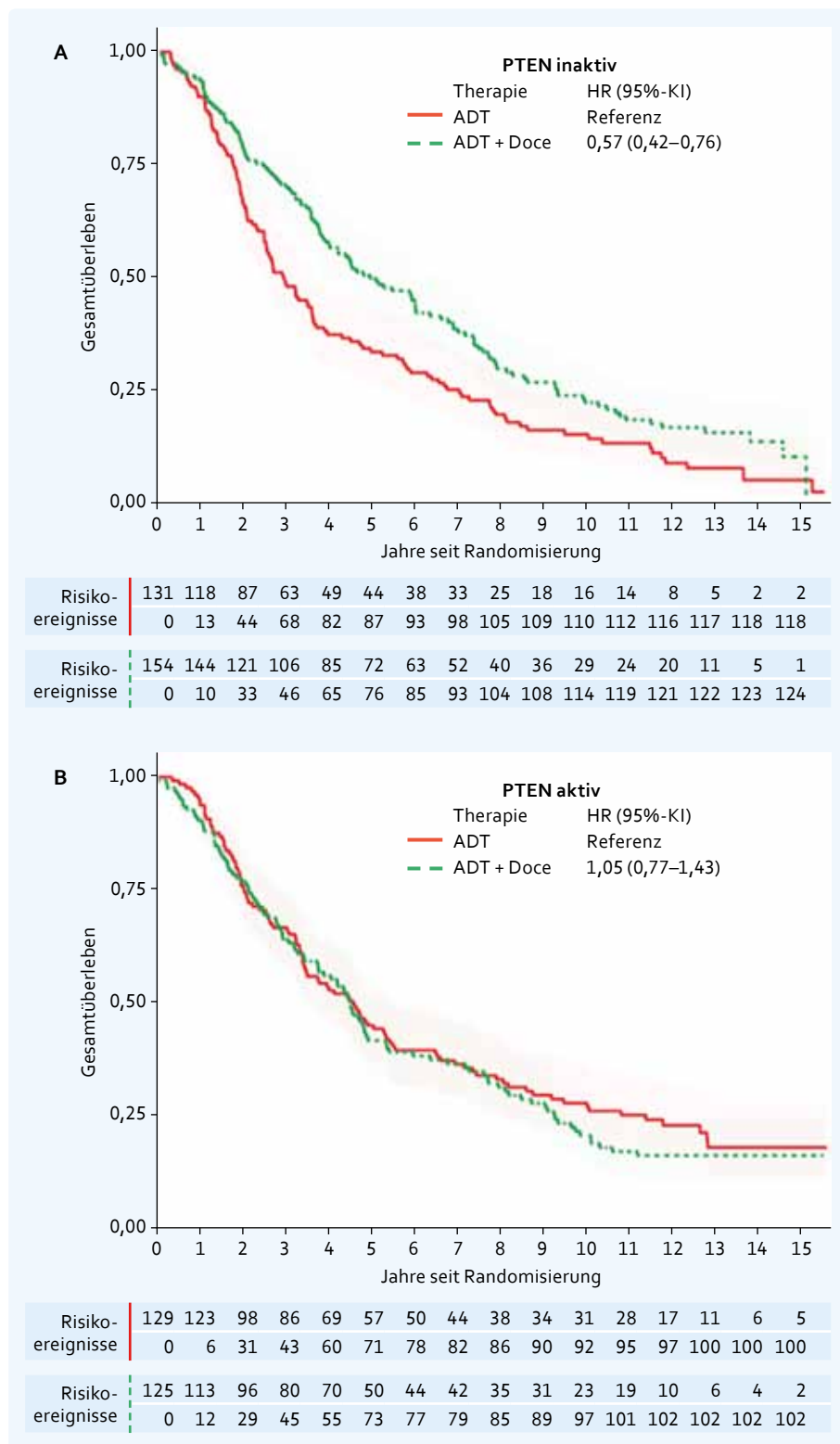


Abbildung 7

STAMPEDE-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung zur Wirksamkeit von Docetaxel auf das Gesamtüberleben nach 14 Beobachtungsjahren von Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinomen unter ADT (n = 1523, davon 832 metastasiert) in Abhängigkeit von der Aktivierung des Tumorsuppressorgens PTEN; modifiziert nach [41]

Abkürzungen

- ADT = Androgendeprivationstherapie
- PTEN = Phosphatase and tensin homolog
- Doce = Docetaxel
- HR = Hazard Ratio
- KI = Konfidenzintervall

Abirateron/Prednisolon im Vergleich zu ADT, Abirateron/Prednisolon und Enzalutamid beim nicht metastasierten Hochrisikoprostatakarzinom ein [39, 40].

WIRKSAMKEIT VON DOCETAXEL BEI PTEN-MUTATION

Die langen Beobachtungszeiten und das große Netzwerk an beteiligten Studienzentren in der Plattformstudie STAMPEDE ermöglichen auch Aussagen zur langfristigen Wirksamkeit von Arzneimitteln bei Patienten mit Mutationen, die das Tumorwachstum beeinflussen (■ Abb. 7). Die fehlende Aktivierung des Tumorsuppressors „phosphatase and tensin homolog“ (PTEN) ist bei mit einer ADT und Docetaxel behandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert. Der Verlust von PTEN verschlechtert zwar die Prognose, verbessert aber das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Docetaxel [41].

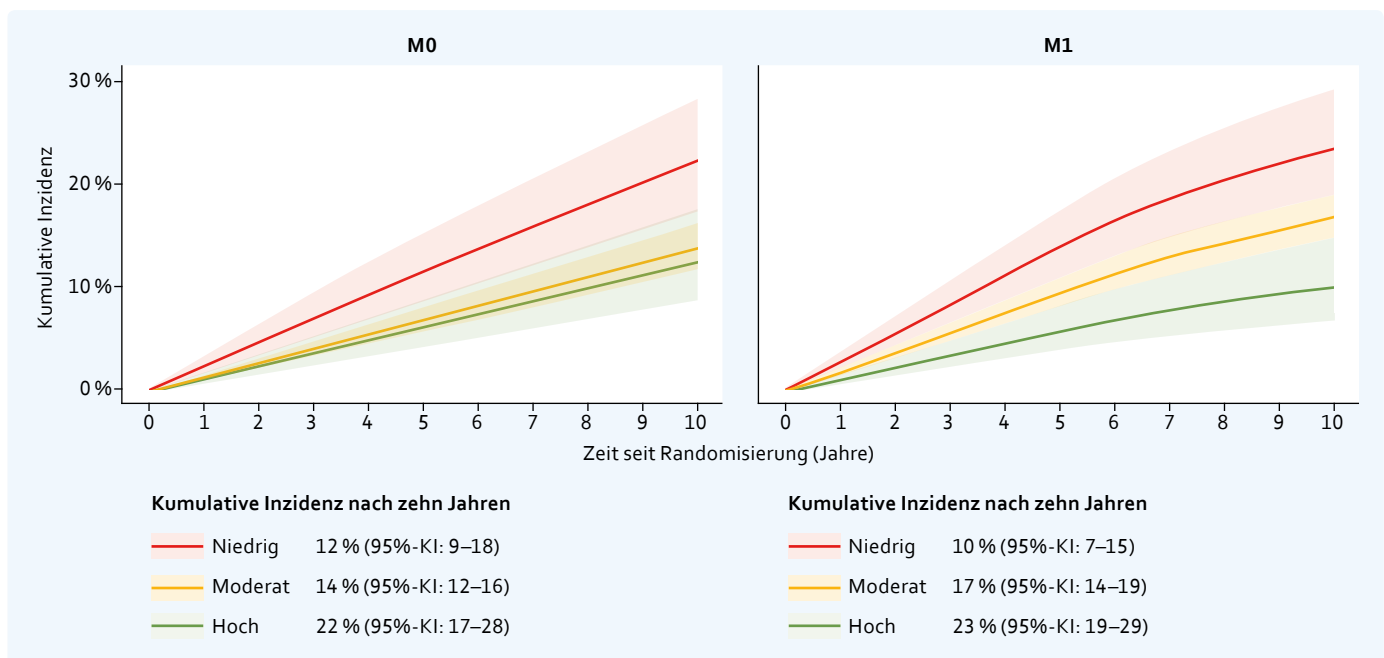
STAMPEDE: SCORE-2 ALS PROGNOTISCH RELEVANTES PROGRAMM FÜR DAS MACE-RISIKO

Die Inzidenz von schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom ist klinisch äußerst relevant und wurde in der STAMPEDE-Kohorte untersucht. Unter einer ADT-Monotherapie liegt die MACE-Inzidenz in der M0-Gruppe nach zehn Jahren bei 16 % und in der M1-Gruppe bei 12 %. Die zusätzliche Gabe eines ARPI hatte in der Gesamtpopulation keinen Einfluss auf die MACE-Inzidenz (■ Abb. 8). Wenn die Patienten im Hinblick auf ihr kardiovaskuläres Risiko nach „systematic coronary risk evaluation 2“ (SCORE2) stratifiziert werden, ergibt sich bei den Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko ein um den Faktor 2,5 erhöhtes MACE-Risiko, was bei der weiteren Therapieplanung berücksichtigt werden sollte [42].

Abbildung 8

STAMPEDE-Studie: Darstellung der kumulativen MACE-Inzidenz bei Patienten mit Prostatakarzinom in einer „all comer“-Kohorte (n = 6292, M0 = 1595, M1 = 2644) in Abhängigkeit von SCORE2-Risikoklassifikation und Metastasierungsstatus; modifiziert nach [42]

Abkürzungen
 M0 = Keine Fernmetastasen
 M1 = Fernmetastasen vorhanden
 SCORE2 = Systematic coronary risk evaluation 2



FAZIT

- Bei der Entscheidung, ob ein Patient mit einem mHSPC eine Doubletten- oder eine Triplett-Therapie erhält, ist die Einschätzung des Tumorumfanges mit konventioneller Bildgebung und den CHARTED-Kriterien sinnvoll, weil Therapiestudien diese nutzen und Leitlinien sich darauf beziehen.
- Ein PSMA-PET/CT hat im Vergleich zur konventionellen Bildgebung bei der Abschätzung des Tumorumfanges eine höhere Sensitivität, wodurch mehr Patienten mit einer High-Volume-Erkrankung identifiziert werden können. Eine Validierung fehlt bislang.
- Sowohl eine Doubletten-Therapie mit ADT und ARPI als auch eine Triplett-Therapie mit ADT, ARPI (Abirateron/Prednison oder Darolutamid) und Docetaxel verbessern die Prognose von Patienten mit einem mHSPC. Patienten sollten aber körperlich fit genug für eine Chemotherapie sein, deren Toxizität die Rate an schweren Nebenwirkungen erhöhen kann.
- Darolutamid ist sowohl im Rahmen einer Doubletten- als auch einer Triplett-Therapie im Vergleich zum Kontrollarm bei Patienten mit einem mHSPC wirksam, gut verträglich, kann einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben und hat ein günstiges Interaktionspotenzial.
- Die ARASAFE-Studie hat gezeigt, dass eine Triplett-Therapie mit Docetaxel in einer niedrigeren Einzeldosis von sechsmal 50 mg/m² alle zwei Wochen (vierwöchiger Zyklus) weniger toxisch ist als in einer Dosis von sechsmal 75 mg/m² alle drei Wochen (dreiwöchiger Zyklus).
- Akademische Plattformstudien wie STAMPEDE ermöglichen durch einen gleichbleibenden Standardtherapiearm, breite Einschlusskriterien und flexibel zuschaltbare experimentelle Therapiearme eine rasche Rekrutierung und können schnelle Antworten auf aktuelle Fragestellungen liefern. Durch den langen Beobachtungszeitraum und einen großen Datenbestand von Patienten können auch Aussagen zu Risikofaktoren, Endpunktparametern und der Relevanz von Mutationen generiert werden.

LITERATUR

1. Hussain M et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(20):3595–3607
2. Hoeh B et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume. *Eur Urol Focus* 2023; 9(5):838–842
3. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 8.0, Juli 2025, AWMF-Registernummer 043-0220L
4. Smith MR et al. Darolutamide and Survival in Metastatic-Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132–1142
5. Unterrainer LM et al. Low- and high-volume disease in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): from CHARTED to PSMA-PET – An International Multi-center Retrospective Study. *J Nucl Med* 2025;66(1):54–60
6. Chi KN et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13–24
7. 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 2025

8. Armstrong AJ et al. The Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Oligometastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of ARCHES. *Eur Urol* 2023;84(2):229–241
9. ARANOTE: Clinicaltrials.gov identifier: NCT04736199, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04736199> (Letzter Zugriff am 14.01.2026)
10. Haresh KP et al. A randomized, controlled, phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ARANOTE). The American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium; 17.-19. Februar 2022. Abstract TPS200
11. Saad F et al. Efficacy and Safety of Darolutamide plus ADT in Patients with mHSPC from the Phase 3 ARANOTE Trial. ESMO 2024. 13.-17. September 2024; Barcelona, Spanien. Abstract LBA68
12. 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
13. Fachinformation Darolutamid (NUBEQA®), Stand Juli 2025
14. Hoeh B et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: An Updated Network Meta-analysis Including ARANOTE Data. *Eur Urol Focus* 2025;11(2):386–390
15. Morgans A et al. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes with darolutamide in the phase 3 ARANOTE trial. ARANOTE ASCO 2025, Abstract 5004
16. Agarwal N et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1518–1530
17. Armstrong AJ 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
18. Lipp HP et al. Androgenrezeptor-gerichtete Therapien – klinisch relevante Interaktionen vermeiden. *Akt Urol* 2025
19. Barnes B. Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, <https://edoc.rki.de> (Letzter Zugriff am 23.01.2026)
20. Finianos A et al. Characterization of Differences Between Prostate Cancer Patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:85–89
21. Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:352–360
22. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–746
23. Morris MJ et al. Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(15):1521–1539
24. Sweeney C et al. CHAARTED: ChemoHormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer. ASCO 2014
25. Smith MR et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial, ASCO GU 2022, Abstract Nr. 13
26. Dorff T. Personalizing Prostate Cancer Care from HSPC to mCRPC. ASCO GU 2025
27. Fisher D. Which Patients with mHSPC Benefit More from Androgen Receptor Pathway Inhibitors? STOPCAP Meta-Analyses of Individual Participant Data. ASCO GU 2025
28. Saad F et al. Darolutamide Efficacy, Quality of Life, and Safety Outcomes by Age Subgroup: ARANOTE Post Hoc Analyses. ESMO Berlin 2025, Abstract 2459P
29. Grimm MO et al. 3Weekly Docetaxel 75mg/m² vs. 2-Weekly Docetaxel 50 mg/m² in Combination with Darolutamide + ADT in Patients with mHSPC, Results from the randomized Phase 3 ARASAFE Trial. ESMO Berlin 2025
30. Saad F et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate Cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094–1108
31. Parker CC et al. RADICALS-HD: Reflections before the results are known. *Clin Oncol* 2022

32. Royston P et al. Novel designs for multi-arm clinical trials with survival outcomes with an application in ovarian cancer. *Statist Med* 2003;22:2239–2256
33. Sydes M et al. Flexible trial design in practice – dropping and adding arms in STAMPEDE: a multi-arm multi-stage randomized controlled trial. *Trials* 2011;13(12) (Suppl 1):A3
34. Clarke NW et al. How to Compose Platform Trials. *Eur Urol Focus* 2023;9(5):715–718
35. James ND et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an active, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–1177
36. Vale CL et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localized or metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243–256
37. Parry MG et al. Identifying skeletal-related events for prostate cancer patients in routinely collected hospital data. *Cancer Epidemiol.* 2019;63:101628
38. Jones C et al. Fracture-related hospitalisations in newly diagnosed high-risk localized or metastatic hormone-sensitive prostate cancer: secondary analysis of the STAMPEDE phase III trials of docetaxel and zoledronic acid using healthcare systems data. *Ann Oncol* 2025;36(11):1331–1341
39. Xie W et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(27):3097–3104
40. Attard G et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomized controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 2022;399(10323):447–460
41. Grist E et al. Tumor transcriptome-wide expression classifiers predict treatment sensitivity in advanced prostate cancers. *Cell* 2025;188:1–18
42. El-Taji O et al. Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) in High-Risk Localized and Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (PCa) in Four Phase III STAMPEDE Platform Protocol Trials. *ESMO* 2025

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf:
Bayer Vital GmbH mit 14.900 EUR

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 21.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. Dr. Philipp Mandel erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von J&J, Astellas, Bayer, AZ, Orion, Novartis, Ipsen, Amgen, MSD

Dr. med. Jörg Klier erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von Bayer Vital, Janssen, Astellas

Referenten

Prof. Dr. Dr. Philipp Mandel
Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Dr. med. Jörg Klier
UROLOGISCHE PARTNERSCHAFT KÖLN (UPK)
Bernhardstraße 110
50968 Köln

Prof. Noel Clarke, MBBS, FRCS (Eng), ChM, FRCS (Urol)
University of Manchester
Division of Cancer Sciences - School of Medical Sciences,
Manchester, Vereinigtes Königreich

Veranstalter

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

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: Peakstock – 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

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
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Wirksamkeit einer Doubletten-Therapie (ADT und ARPI) des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms ist falsch?

- Die Wirksamkeit einer Doubletten-Therapie auf das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) ist unabhängig von der Wahl des ARPI.
- Eine Doubletten-Therapie verbessert die Prognose der Patienten im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie.
- Eine Doubletten-Therapie verschlechtert im Vergleich zu einer ADT die Lebensqualität der Patienten so massiv, dass viele Patienten diese ablehnen.
- Metaanalysen zeigen, dass eine Doubletten-Therapie aus ARPI und ADT mit Blick auf die Verlängerung des rPFS besser wirkt als eine Kombination von Docetaxel und ADT.
- Die Doubletten-Therapie mit ADT und Darolutamid hat in der ARANOTE-Studie nicht nur das rPFS im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie verlängert, sondern auch die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores als Parameter für die Lebensqualität.

? Welche Aussage zu Risikofaktoren im Rahmen der Planung einer Triplett-Therapie ist richtig?

- Durch die bekannte Toxizität von Docetaxel ist die körperliche Fitness von Patienten eine wichtige Voraussetzung für die Triplett-Therapie.
- Eine hohe Belastung durch Komorbiditäten spricht gegen den Einsatz einer Triplett-Therapie mit Docetaxel.
- Patienten >75 Jahre profitieren weniger von einer Triplett-Therapie mit ADT, Abirateron/Prednison und Docetaxel als Patienten ≤75 Jahre.
- Bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung von <3 bis fünf Jahren sollte eine Triplett-Therapie sorgfältig abgewogen werden.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zum Stellenwert der Bildgebung zur Einschätzung des Tumorzvolumens und zum möglichen Einsatz einer Triplett-Therapie bei einem Patienten mit mHSPC ist richtig?

- Wenn das Prostatakarzinom in der konventionellen Bildgebung als High-Volume-Erkrankung eingestuft wird, bleibt es in den meisten Fällen auch im PSMA-PET/CT eine High-Volume-Erkrankung.
- Eine Triplett-Therapie wirkt nicht bei Patienten mit niedrigem Tumorzvolumen.

- Ein PSMA-PET/CT ist zwingend notwendig, bevor eine Triplett-Therapie gestartet wird.
- Wenn ein Patient in der konventionellen Bildgebung eine Low-Volume-Erkrankung hat, wird das PSMA-PET/CT zu keiner Änderung der Einstufung führen.
- Wer laut konventioneller Bildgebung ein Low-Volume-mHSPC hat, darf nicht mit einer Triplett-Therapie behandelt werden.

? Welche Aussage zur Lebensqualität von Patienten mit einem mHSPC während einer Doubletten-Therapie mit ADT und ARPI ist falsch, wenn man die Ergebnisse von ARANOTE, TITAN und ARCHES gegenüberstellt?

- Für die ARPI Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid liegen Daten aus den genannten Einzelstudien für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores vor.
- Alle drei ARPI verschlechtern die Lebensqualität im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie, weil sie die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores verkürzen.
- Der FACT-P-Gesamtscore dient als Parameter zur Beurteilung der Lebensqualität.
- Die einzelnen genannten Studien zeigen unterschiedliche klinische Szenarien, wurden zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführt, schließen unterschiedliche Patientenpopulationen ein und wurden nicht dazu angelegt, Unterschiede bei der Wirkung auf die Lebensqualität zu dokumentieren.
- Darolutamid verlängerte in der ARANOTE-Studie die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores um fünf Monate im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie.

? Wann wird ein mHSPC nach den CHARTED-Kriterien als High-Volume-Erkrankung eingestuft?

- Wenn eine Läsion im Bone Scan und eine Metastase außerhalb des Achsenskeletts gefunden werden
- Bei ≥4 Läsionen im Bone Scan und ≥1 Metastase außerhalb des Achsenskeletts und/oder viszerale Metastasen
- Bei zwei Läsionen im Bone Scan
- Bei einer Metastase außerhalb des Achsenskeletts
- Wenn eine viszerale Metastase gefunden wird, ist es eine High-Volume-Erkrankung.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? **Welches experimentelle Docetaxel-Dosierungsschema führte in der ARASAFE-Studie im Vergleich zum Standardschema von sechsmal 75 mg/m² alle drei Wochen (3-Wochen-Zyklus) im primären Endpunkt zu einer niedrigeren Rate an schweren Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 5 und zu weniger Neutropenien vom Grad 3 bis 4 oder zu Todesfällen?**

- Dreimal 75 mg/m² alle drei Wochen (3-Wochen-Zyklus)
- Sechsmal 60 mg/m² alle drei Wochen (3-Wochen-Zyklus)
- Sechsmal 50 mg/m² alle vier Wochen (4-Wochen-Zyklus)
- Sechsmal 50 mg/m² alle zwei Wochen (4-Wochen-Zyklus)
- Dreimal 50 mg/m² alle zwei Wochen (4-Wochen-Zyklus)

? **Welche Aussage zur Behandlung von Patienten mit einem mHSPC ist falsch?**

- Bei Patienten mit einem De-novo-mHSPC besteht ein höheres Risiko, was den frühzeitigen Einsatz einer Triplett-Therapie nahelegt, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.
- Bei allen Patienten sollte vor Therapiebeginn das Tumolvolumen abgeschätzt werden.
- Alle Patienten sollten mit einer Triplett-Therapie behandelt werden, weil diese nachweislich das Gesamtüberleben verlängert.
- Synchron metastasierte Low-Volume-Patienten profitieren von einer Doubletten-Therapie.
- Für die Wirksamkeit einer Doubletten-Therapie auf das rPFS ist es unerheblich, welcher ARPI gewählt wird.

? **Welchen Stellenwert haben akademische Plattformstudien wie STAMPEDE für die Weiterentwicklung der Therapie des Prostatakarzinoms?**

- Weil ein Standardtherapiearm konstant weitergeführt wird, können Patienten für neue experimentelle Therapiearme rasch rekrutiert werden.
- Da die Einschlusskriterien nicht eng definiert werden, entspricht die untersuchte Patientenklientel eher dem Patientenaufkommen in der täglichen Praxis.
- Die langen Studienlaufzeiten ermöglichen auch Aussagen über den natürlichen Krankheitsverlauf.
- Die Auswahl der untersuchten Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen ist auch unabhängig von klinischen Entwicklungsplänen der Industrie möglich.
- Alle Aussagen sind richtig.

? **Zu welchem Surrogat-Endpunkt konnte in STAMPEDE ein linearer Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben von Patienten mit einem lokalen Prostatakarzinom dokumentiert werden?**

- Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)
- Zeit bis zur Schmerzprogression
- Metastasenfreies Überleben (MFS)
- Zeit bis zum Fortschreiten des PSA-Wertes
- Zeit bis zum mCRPC

? **Welcher Parameter ist geeignet, um das MACE-Risiko während der Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom abzuschätzen?**

- TIMI
- CHA₂DS₂-Vasc
- PROCAM
- SCORE2
- API