


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

# PARP-Inhibitoren in der Onkologie: Prostata-, Ovarial- und Mammakarzinom im Fokus

Prof. Dr. med. Gunhild von Amsberg, Hamburg; Univ.-Prof. Dr. med. Elmar Stickeler, Aachen;  
Prof. Dr. med. Axel Hegele, Biedenkopf

## Zusammenfassung

Die Integration genetischer Diagnostik und moderner molekular zielgerichteter Therapien verändert die uroonkologische Versorgung grundlegend. „Breast Cancer gene 1/2“-(*BRCA1/2*-)Mutationen spielen dabei eine zentrale Rolle, da sie Prognose und Therapieoptionen wesentlich beeinflussen. Während in der Gynäkologie standardisierte Teststrategien etabliert sind, erfolgt die Testung in der Uroonkologie derzeit weniger einheitlich und ist stärker von den jeweiligen Versorgungsstrukturen abhängig.

Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibitoren haben sich beim Ovarialkarzinom, Mammakarzinom sowie beim metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (mCRPC) als wirksam erwiesen. Dort zeigen sich in der Gesamtpopulation klinische Vorteile gegenüber der Standardtherapie, wobei die Effekte bei *BRCA*-positiven Patienten besonders deutlich ausgeprägt sind. Die orale Therapieform und das insgesamt gut handhabbare Nebenwirkungsprofil erleichtern die klinische Anwendung. Entscheidend sind strukturierte Aufklärung, engmaschige Kontrollen und ein konsequentes Management relevanter Nebenwirkungen wie Anämie und Fatigue.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die klinische Bedeutung und leitliniengerechte Indikation der „Breast Cancer gene 1/2“-(*BRCA1/2*-)Diagnostik in der Gynäko- und Uroonkologie,
- ✓ den Stellenwert der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibitoren beim metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (mCRPC) sowie bei weiteren „homologous recombination repair“-(*HRR*-)defizienten Tumoren,
- ✓ die leitliniengerechte, patientenorientierte Integration genetischer Testung und PARP-basierter Therapien in den klinischen Alltag,
- ✓ das Monitoring unter PARP-Inhibitoren und das evidenzbasierte Management häufiger Nebenwirkungen wie Anämie und Fatigue.

## Teilnahmemöglichkeiten

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

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



## PARP UND PARP-INHIBITION

Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) ist eine zentrale Enzymfamilie – hauptsächlich bestehend aus PARP1 und PARP2, die für die Reparatur von DNA (Desoxyribonukleinsäure)-Einzelstrangbrüchen („single-strand breaks“, SSB) von zentraler Bedeutung sind. Diese Enzyme erkennen DNA-Schäden im Rahmen der Basenexzisionsreparatur (BER) und der SSB-Reparatur, binden sich an die Läsion und rekrutieren die notwendige Reparaturmaschinerie über einen Prozess namens PARylierung. Auf diese Weise wird die Integrität des DNA-Doppelstranges normalerweise zuverlässig wiederhergestellt. Bleibt ein Einzelstrangbruch unrepariert und trifft während der Replikation auf die Replikationsgabel, kommt es zum Kollaps der Gabel und zur Entstehung eines Doppelstrangbruchs („double-strand break“, DSB). DSB können in gesunden Zellen über die hochpräzise homologe Rekombination (HR) repariert werden (homologe Rekombinationsreparatur, HRR), die maßgeblich von den Tumorsuppressorgenen *BRCA1* („BRCA1, early-onset“) und *BRCA2* („BRCA2, early-onset“) gesteuert wird. Liegt jedoch eine pathogene Keimbahn- oder somatische Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* vor, ist die HRR gestört. In solchen HR-defizienten (HRD-)Zellen können DSB nicht mehr adäquat behoben werden. Wird in diesem Kontext zusätzlich PARP gehemmt, akkumulieren nicht reparierbare DNA-Schäden. Durch den kombinierten Ausfall zweier essenzieller Reparaturwege entsteht synthetische Letalität – ein Mechanismus, der zum selektiven Zelltod der Tumorzellen führt, während Zellen mit intakter HRR überleben. Dieses Prinzip bildet die Grundlage für den klinisch erfolgreichen Einsatz von PARP-Inhibitoren wie Olaparib, Niraparib, Rucaparib und Talazoparib bei *BRCA*-mutierten oder HRD-positiven Tumoren, insbesondere beim Ovarial-, Mamma-, Prostata- und Pankreaskarzinom [1–3].

## WIE ENTSTEHT EINE HRD?

Eine HRD, also der Verlust der Fähigkeit zur hochpräzisen DNA-Reparatur, kann unterschiedliche Gründe haben: Es kann sich um einen permanenten Gendefekt handeln (strukturell), um eine im Laufe der Krankheit erworbene Mutation (erworben) oder um eine vorübergehende Beeinträchtigung der Reparaturproteine (funktionell). Folgende Mechanismen sind relevant:

- Keimbahnmutation: Eine vererbte pathogene Variante in einem HR-relevanten Gen wie *BRCA1* oder *BRCA2* liegt in allen Körperzellen vor, also auch im Tumorgewebe. Tumorzellen verlieren dadurch bereits früh eine zentrale Reparaturfunktion. Dieser Mechanismus ist klassisch für hereditäre Brust- und Ovarialkarzinomsyndrome, aber auch ca. 5 % der mCRPC-Patienten sind betroffen [4, 5].
- Somatische Mutation: Hierbei entsteht der Defekt erst im Laufe des Lebens und betrifft vornehmlich Tumorzellen. Somatische Mutationen können mosaikartig verteilt sein, das heißt, verschiedene Tumorareale sind unterschiedlich stark betroffen. Dennoch kann bereits der Verlust eines HR-Kernfaktors in einem Teil der Tumorzellpopulation zu einem HRD-Phänotyp führen.
- Epigenetische Inaktivierung: Nicht jede Funktionsstörung beruht auf einer Mutation im Gen selbst. Durch epigenetische Mechanismen – häufig Promotor-Methylierung – kann ein Gen wie *BRCA1* „abgeschaltet“ werden. Obwohl die DNA-Sequenz intakt bleibt, wird das Protein nicht mehr exprimiert, was funktionell einer Mutation gleichkommt.



**DIAGNOSTIK: GEWEBE UND LIQUID BIOPSY**

In der uroonkologischen Versorgung erfolgt die Testung bevorzugt am soliden Tumorgewebe. Damit werden somatische und potenzielle Keimbahnveränderungen erfasst. Bei Nachweis einer potenziellen Keimbahnvariante folgt eine gezielte Keimbahndiagnostik (■ **Abb. 2**) [7].

GEWEBE	
<b>Pro</b>	„Goldstandard“ für Diagnosesicherung Ermöglicht ein direktes „Grading“ des untersuchten Gewebes
<b>Kontra</b>	Invasiv, mit möglichen Komplikationen, wie Blutungen, Harnverhalt, Infektionen und Sepsis Knochenmetastasen (die vorherrschenden Metastasen bei Prostatakrebs) können schwierig zu biopsieren sein Unterschätzt möglicherweise den heterogenen Charakter des Tumors/der Metastasen

**Abbildung 2**  
Vor- und Nachteile der Gewebebiopsie; modifiziert nach [7]

Die Liquid Biopsy ist als ergänzendes Verfahren etabliert. Sie ermöglicht eine dynamische Verlaufsbeobachtung und ist weniger invasiv, setzt jedoch eine ausreichende Tumorlast voraus, um somatische Mutationen zuverlässig zu erkennen (■ **Abb. 3**) [8].

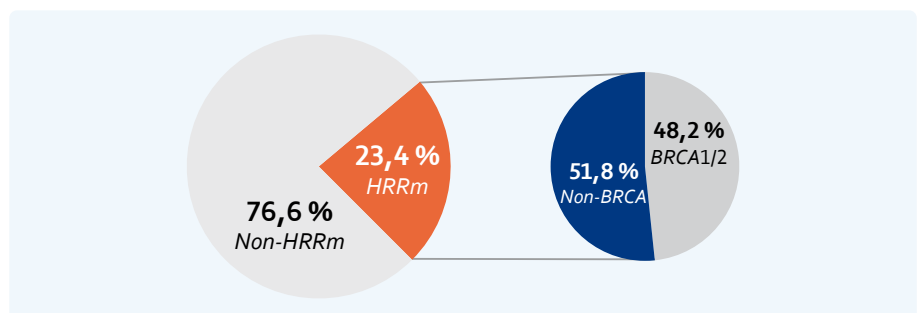
LIQUID BIOPSY	
<b>Pro</b>	Weniger invasives Verfahren zur Probenentnahme; leichtere Entnahme mehrerer Proben bei fortschreitendem Tumor Nachweis aller Gewebe-DNA-Veränderungen in ctDNA aus Proben Kann die Heterogenität des Tumors und die sich entwickelnde genomische Landschaft beim Fortschreiten des metastasierten Prostatakrebses besser widerspiegeln
<b>Kontra</b>	Ein sich schnell entwickelnder Bereich, in dem nur eine kleine Anzahl von Tests validiert ist Die Probe kann eine begrenzte Menge an Tumormaterial für den Nachweis enthalten, insbesondere in frühen Krankheitsstadien Mögliche falsch-negative Ergebnisse aufgrund der kurzen Halbwertszeit der ctDNA und des geringen Signal-Rausch-Verhältnisses

**Abbildung 3**  
Vor- und Nachteile der Liquid Biopsy; modifiziert nach [8]

Abkürzung  
ctDNA = circulating tumor DNA  
(Desoxyribonukleinsäure)

**HRR-ALTERATIONEN BEIM METASTASIIERTEN KASTRATIONSREFRAKTÄREN PROSTATAKARZINOM**

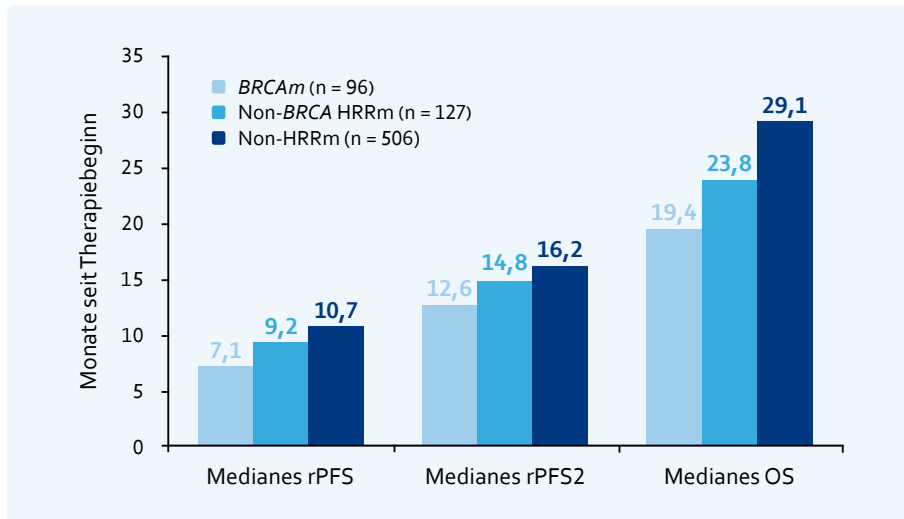
Etwa 20 bis 30 % der Patienten mit metastasiertem kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom (mCRPC) weisen eine pathogene Alteration der HRR auf. Ungefähr die Hälfte dieser Veränderungen betrifft die beiden *BRCA*-Gene (anders als bei den gynäkologischen Tumoren sind meist *BRCA1/2* betroffen). Jede zweite HRR-Alteration ist in der Keimbahn lokalisiert (■ **Abb. 4**) [9–11].



**Abbildung 4**  
Häufigkeit von Alterationen der HRR bei metastasiertem kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom; modifiziert nach [9–11]

Abkürzungen  
HRRm = mutierte homologe Rekombinationsreparatur  
*BRCA1/2* = BRCA1/2

Bei Prostatakarzinompatienten mit HRR-Defekten, insbesondere *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen, sind sowohl progressionsfreies als auch das Gesamtüberleben unter Standardtherapien ungünstiger als bei Patienten ohne entsprechende Genveränderungen (■ **Abb. 5**). Dies begründet die hohe Relevanz der PARP-Inhibition als zielgerichtete Therapieoption. Das schlechtere Outcome betrifft dabei sowohl niedrig- als auch hochvolumige Tumorlast und ist unabhängig von der eingesetzten zytotoxischen oder Androgen-Rezeptor-(AR-)gerichteten Therapie [12].



**Abbildung 5**

Behandlungsergebnisse bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC); Daten basieren auf der Analyse von 729 Patienten mit mCRPC, zusammengeführt aus vier multizentrischen Beobachtungsstudien (CAPTURE); modifiziert nach [12]

Abkürzungen  
*BRCAm* = *BRCA*-(*BRCA1/2*-) Mutation  
 Non-*BRCA* HRRm = nicht *BRCA* betreffende Mutation der homologen Rekombinationsreparatur  
 rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben  
 rPFS2 = zweites radiologisches progressionsfreies Überleben  
 OS = Gesamtüberleben

AR-gerichtete Therapeutika („androgen receptor pathway inhibitors“, ARPI) führen in den Tumorzellen zu intrazellulären Veränderungen, die einen funktionellen *BRCA*-Defekt imitieren (die sogenannte „*BRCAness*“). In diesem Zustand ist die DNA-Reparatur, insbesondere von Einzel- und Doppelstrangbrüchen, bereits unzureichend. Dieser Effekt wird gegenseitig verstärkt, denn die PARP-Blockade selbst inhibiert im Gegenzug zentrale Komponenten des Androgen-Rezeptorsignalweges. Dieses synergistische Zusammenspiel beider Mechanismen bildet die solide Grundlage für kombinierte Behandlungsansätze beim mCRPC [12].

### HRR-ALTERATIONEN BEI GYNÄKOLOGISCHEN MALIGNOMEN

Alterationen im HRR-System treten bei gynäkologischen Tumoren relativ häufig auf. Beim Ovarialkarzinom finden sich HRR-Defekte in etwa 50 % der Fälle, beim Mammakarzinom in rund 40 % und beim Endometriumkarzinom in ca. 20 %. Speziell *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen lassen sich beim Ovarialkarzinom in etwa 15 % der Fälle nachweisen, anteilig somatisch. Beim Mammakarzinom dominieren hingegen Keimbahnmutationen, während *BRCA*-Alterationen beim Endometriumkarzinom mit rund 4 % selten sind [13–16]. Im Gegensatz zum Prostatakarzinom haben Patientinnen mit *BRCA*-positivem Mammakarzinom kein schlechteres Outcome. Diese Tumoren gelten zudem als chemosensibel. Beim Ovarialkarzinom gehören sowohl somatische als auch Keimbahnmutationen mittlerweile zum Standard, während beim Mammakarzinom die Testung primär auf die Keimbahn fokussiert bleibt. Neben unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen ergeben sich prophylaktische Implikationen, etwa hinsichtlich des Risikos für Zweitumoren wie Ovarialkarzinome bei *BRCA*-assoziiertem Mammakarzinom.

Die aktuellen diagnostischen Algorithmen in der gynäkologischen Onkologie unterscheiden sich je nach Tumorstadium. Bei frühem triple-negativen Mammakarzinom („triple-negative breast cancer“, TNBC) wird in definierten Hochrisikosituationen eine Keimbahn-*BRCA*-Testung empfohlen, da der Nachweis einer pathogenen Mutation eine Indikation für eine einjährige adjuvante Therapie mit Olaparib begründet [17]. Ein ähnliches Vorgehen gilt für hormonrezeptorpositive, HER2(human epidermal growth factor receptor 2)-negative Mammakarzinome in

Hochrisikosituationen. Im metastasierten Stadium gewinnt die molekulare Diagnostik an Komplexität. Sowohl der PD-L1 (programmed death-ligand 1)-Status als auch der *BRCA*-Mutationsstatus sind therapieentscheidend, unabhängig vom Subtyp. Beim TNBC bildet der PD-L1-Status die Grundlage für den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren, während der Nachweis einer pathogenen Keimbahn-*BRCA*-Mutation, beim TNBC wie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom, die Indikation zur PARP-Inhibition begründet. Die Keimbahn-*BRCA*-Testung wird daher im metastasierten Setting unabhängig von der familiären Belastung empfohlen. Somatische *BRCA*-Alterationen stellen beim Mammakarzinom derzeit keine zugelassene Indikation zur PARP-Inhibition dar. Liquid Biopsies gewinnen insbesondere beim metastasierten hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom zunehmend an Bedeutung, da sie eine dynamische Erfassung therapierelevanter molekularer Veränderungen ermöglichen und zur Steuerung weiterer systemischer Therapien beitragen können [18]. Beim „high grade“ Ovarialkarzinom erfolgt gemäß aktuellem Standard zunächst eine Keimbahn-*BRCA*-Testung. Ist diese negativ, kann ergänzend eine tumorgewebebasierte HRD-Testung durchgeführt werden, die inzwischen etabliert ist. So können weitere rund 25 % der Patientinnen identifiziert werden, deren Tumoren Merkmale einer HRR aufweisen und wahrscheinlich von einer PARP-Inhibition profitieren. Im Gegensatz dazu besitzt die HRD-Testung beim Mammakarzinom derzeit keinen Stellenwert; hier erfolgt die therapeutische Zuordnung primär über die Keimbahn-*BRCA*-Diagnostik und über weitere tumorspezifische Marker [19].

#### VERSORGUNGSLAGE UND UMSETZUNG DER TESTUNG

Die Testung sollte frühzeitig im Patientenpfad verankert werden, insbesondere beim metastasierten Prostatakarzinom und in allen klar definierten Situationen der gynäkologischen Onkologie. Trotz klarer Leitlinienempfehlungen, wann eine Testung z. B. stadienabhängig erfolgen soll, wird ein erheblicher Anteil der Patientinnen nicht getestet. Registerdaten zeigen, dass beim TNBC etwa 40 % der indizierten Testungen nicht durchgeführt werden. Gründe liegen überwiegend auf Ebene der Behandelnden, nicht der Patientinnen. Unterschiede in der Versorgungsstruktur (Universitätskliniken, onkologische Praxen, Brustzentren) tragen dazu bei. Tumorboards sollten die Testung systematisch prüfen („Testung erfolgt – ja/nein“) [20, 21]. Bei Vorliegen einer von der Zulassung geforderten Therapieindikation gilt die genetische Untersuchung als Companion-Diagnostik und kann von allen Ärzten veranlasst werden [22]. Eine humangenetische Zusatzqualifikation ist hierfür nicht erforderlich. Bei unklaren Konstellationen oder Beratungsbedarf zum familiären Risiko bleibt die Einbindung der Humangenetik essenziell. In der urologischen Praxis bestehen praktische Hürden, insbesondere bei der somatischen Testung. Umfangreiche Panelanalysen sind über pathologische Standardstrukturen häufig nicht adäquat abbildbar, weshalb Kooperationen mit spezialisierten Zentren erforderlich sind [23]. Eine enge Anbindung an Zentren mit entsprechender Ausstattung und Expertise verbessert die diagnostische Qualität und die konsequente Umsetzung therapeutischer Implikationen [24].

Die Mitteilung möglicher pathogener HRR-Alteration stellt häufig eine Herausforderung dar. Eine strukturierte Aufklärung betont

- die therapeutische Relevanz der Testung,
- die Chance auf effektivere, teils lebensverlängernde Optionen,
- die Möglichkeit, prophylaktische Maßnahmen abzuleiten,
- die individuelle Entscheidungsfreiheit bezüglich der Weitergabe von Informationen an Angehörige bei Vorliegen einer Keimbahnmutation [25].

Viele Patienten reagieren nach Beratung offen und zustimmend; die eigentliche Hürde liegt in der Initiierung der Testung durch die Behandelnden.

**PARP-INHIBITOREN BEIM METASTASIIERTEN KASTRATIONRESISTENTEN PROSTATAKARZINOM**

Bei mCRPC gewinnt die Präzisionsonkologie eine zunehmend zentrale Bedeutung. Hierbei spielt die Interaktion zwischen dem AR-Signalweg und der PARP-Aktivität eine Schlüsselrolle, was durch die Wirksamkeit kombinierter Therapien mit PARP- und AR-Inhibitoren demonstriert wird. Die etablierten neuen hormonellen Therapien (NHT), wie Abirateron und Enzalutamid, erreichen in Zulassungsstudien ein Gesamtüberleben (OS) von etwa drei Jahren – etwa 34,7 Monate für Abirateron und 35,3 Monate für Enzalutamid in der PREVAIL-Studie. Trotz dieser Fortschritte sind langfristige Remissionen selten, weshalb ergänzende zielgerichtete Ansätze notwendig sind, um die Prognose weiter zu verbessern [26, 27]. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Kombinationstherapien mit PARP-Inhibitoren für mCRPC untersucht und teilweise zugelassen, basierend auf Studien wie PROpel, TALAPRO-2 und MAGNITUDE. Der Zulassungsstatus variiert jedoch zwischen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), was eine fehlende Harmonisierung regulatorischer Bewertungen trotz identischer Evidenzgrundlage unterstreicht. Für die PROpel-Studie (Olaparib plus Abirateron) hat die EMA eine Zulassung für die Gesamtpopulation („all-comer“) erteilt, während die FDA die Kombination nur bei BRCA-mutiertem mCRPC genehmigt hat. Ähnlich ist bei TALAPRO-2 (Talazoparib plus Enzalutamid) die EMA-Zulassung für „all-comer“ erfolgt, wohingegen die FDA die Indikation auf HRR-mutierte Tumoren beschränkt hat. Die MAGNITUDE-Studie (Niraparib plus Abirateron) fokussierte sich auf HRR-mutierte Tumoren, und die Zulassung durch EMA und FDA gilt nur für diese mutierte Subpopulation, speziell bei BRCA1/2-Mutationen. Eine HRR-Wildtypkohorte wurde frühzeitig wegen fehlender Effektivität gestoppt. Schließlich ist Olaparib als Monotherapie basierend auf den Ergebnissen der PROfound-Studie in Europa für BRCA1/2+-mCRPC nach ARPI-Vortherapie zugelassen, die FDA berücksichtigt auch die anderen HRR-mutierten mCRPC-Patienten [28–30].

Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit zeigen die Studien in der Gesamtpopulation („all-comer“) für das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) konsistente Vorteile gegenüber der Standardtherapie: In PROpel beträgt die Hazard Ratio (HR) 0,66, in TALAPRO-2 0,63. Besonders ausgeprägte Effekte treten bei BRCA-mutierten Tumoren auf, mit HR-Werten von 0,20 bis 0,29, auch bei HRR-mutierten Tumoren ist der Vorteil größer (■ **Abb. 6**).

**Abbildung 6**  
Übersicht Ergebnisse für PARP-Inhibitoren in Zulassungsstudien; zusammengefasst nach [31–34]

- Abkürzungen  
 Abi = Abirateron  
 Enza = Enzalutamid  
 HR = Hazard Ratio  
 HRR = Homologe Rekombinationsreparatur  
 KI = Konfidenzintervall  
 NA = Nicht vorhanden  
 Nira = Niraparib  
 Ola = Olaparib  
 rPFS = Radiologisches progressionsfreies Überleben  
 Tala = Talazoparib

	PROPEL (Ola+Abi)	MAGNITUDE (Nira+Abi)	TALAPRO-2 (Tala+Enza)
rPFS („all comer“) HR (95%-KI); p-Wert	0,66 (0,54–0,81) p<0,0001	NA	0,63 (0,51–0,78) p < 0,001
rPFS (HRR +) HR (95%-KI); p-Wert	0,50 (0,34–0,73)	0,73 (0,56–0,96) p = 0,0217	0,45 (0,33; 0,61); p<0,0001
rPFS (BRCA1/2) HR (95%-KI); p-Wert	0,23 (0,12–0,43)	0,55 (0,39–0,78) p = 0,0007	0,20 (0,11–0,36) p<0,0001
rPFS (HRR-) HR (95%-KI); p-Wert	0,76 (0,12–0,97)	NA	0,69 (0,54–0,89) p = 0,004

Aber auch Patienten mit nicht HRR-mutierten Tumoren weisen moderate Vorteile im Vergleich zur Standardtherapie auf. Die beobachtete Verbesserung des Gesamtüberlebens variiert abhängig vom Studiendesign deutlich und reicht von rund drei Monaten in MAGNITUDE (in der mutierten Subpopulation) über etwa sieben Monate in PROpel bis hin zu 14 Monaten in TALAPRO-2 [31–34]. Diese Ergebnisse übertreffen die historischen OS-Werte unter NHT-Monotherapie und stellen somit eine wesentliche Verbesserung für die Patienten dar.

### NEBENWIRKUNGSPROFIL UND KLINISCHES MANAGEMENT VON PARP-INHIBITOREN

Das Nebenwirkungsprofil der PARP-Inhibitoren in Kombination mit ARPI entspricht den typischen Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen und ist in der Regel gut beherrschbar. Die häufigste und klinisch relevanteste Toxizität ist die Anämie, die meist innerhalb der ersten vier Wochen auftritt. Empfohlen wird ein engmaschiges hämatologisches Monitoring mit wöchentlichen Blutbildkontrollen zu Therapiebeginn, später individuell angepasst, sowie Dosisreduktion oder Therapiepause bei relevanter Toxizität. Erythropoese-stimulierende Substanzen sind individuell abzuwägen; bei symptomatischer Anämie sind Bluttransfusionen erforderlich. Ein aktuelles Delphi-Konsensuspapier gibt hierzu praxisnahe Handlungsempfehlungen [35, 36]. Übelkeit und Erbrechen sind ebenfalls häufig, bleiben aber meist mild bis moderat (Grad 1 bis 2) und sprechen gut auf bedarfsorientierte Antiemese an; eine Prophylaxe ist in der Regel nicht erforderlich, kann aber Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren oder einer entsprechenden Anamnese angeboten werden. Fatigue kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, wird durch die fortgesetzte Androgendeprivation verstärkt und wird primär nicht medikamentös behandelt (Aktivitätsstrukturierung, Bewegung, supportive und interdisziplinäre Begleitung). Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) können ergänzend hilfreich sein, stoßen bei älteren Patienten jedoch oft auf Akzeptanzgrenzen [36]. Trotz dieser Nebenwirkungen zeigen „functional assessment of cancer therapy – prostate“- (FACT-P-)Analysen aus den Zulassungsstudien keine relevante Verschlechterung der Lebensqualität unter der Kombinationstherapie [32]. Der erfolgreiche Einsatz von PARP-Inhibitoren setzt eine onkologisch erfahrene Versorgungsstruktur voraus. Praxen oder Zentren ohne eigene Transfusionsmöglichkeit benötigen verlässliche Kooperationen mit Kliniken oder ambulanten onkologischen Einheiten. Eine isolierte Verordnung außerhalb etablierter uroonkologischer Netzwerke ist nicht praktikabel. Offene Fragen betreffen vor allem die optimale Sequenzierung, den Stellenwert und das Timing molekularer Testungen sowie die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf ältere und stark komorbide Patienten im Real-World-Setting. Der weitere Ausbau regionaler Versorgungsnetzwerke mit klaren Abläufen für Monitoring, Transfusionslogistik und Nebenwirkungsmanagement sowie die Generierung prospektiver Real-World-Daten sind daher zentrale Zukunftsaufgaben.

## FAZIT

- Die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren basiert auf dem Prinzip der synthetischen Letalität bei Tumoren mit Defekten in der DNA-Reparatur.
- *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen sind wichtige Biomarker für die Indikation der PARP-Inhibition beim mCRPC.
- Die genetische HRR-Testung sollte frühzeitig im Krankheitsverlauf des mCRPC erfolgen, da insbesondere *BRCA1/2*-Positivität beim Prostatakarzinom mit einer schlechteren Prognose sowie einer verminderten Ansprechwahrscheinlichkeit auf Standardtherapien einhergeht.
- Als Probenmaterial eignen sich Tumorgewebe (Primärtumor/Metastase) und Liquid Biopsy (ctDNA). Für Letztere muss in Deutschland meist eine Kostenübernahme beantragt werden.
- In der Erstlinie des mCRPC zeigt die Kombination eines PARP-Inhibitors mit einem ARPI synergistische Effekte und ist ein neuer Therapiestandard, insbesondere bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation und ohne ARPI-Vortherapie.
- Beim Ovarialkarzinom sind PARP-Inhibitoren primär als Erhaltungstherapie nach platinhaltiger Chemotherapie etabliert.
- Beim frühen Mammakarzinom mit pathogener Keimbahn-*BRCA*-Mutation verbessert Olaparib das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben signifikant; die adjuvante PARP-Inhibition ist damit ein etablierter Therapiestandard in dieser Hochrisikokonstellation.
- Beim metastasierten Mammakarzinom sind PARP-Inhibitoren (Olaparib, Talazoparib) bei Patientinnen mit pathogener Keimbahn-*BRCA*-Mutation zugelassen und verbessern das progressionsfreie Überleben gegenüber der Standardchemotherapie.
- Wichtige Nebenwirkungen der PARP-Inhibitoren sind Anämie und Fatigue.
- Engmaschige Blutbildkontrollen sind für das Monitoring der Patienten unter PARP-Inhibition essenziell.

## LITERATUR

1. Farmer H et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434:917–21
2. Bryant HE et al. Specific killing of *BRCA2*-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005;434:913–7
3. Sonnenblick A et al. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:27–41
4. National Cancer Institute. Germline mutation. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/germline-mutation>; abgerufen im Dezember 2025
5. National Cancer Institute. Somatic mutation. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/somatic-mutation>; abgerufen im Dezember 2025
6. Incorvaia L et al. Theranostic biomarkers and PARP-inhibitors effectiveness in patients with non-*BRCA* associated homologous recombination deficient tumors: Still looking through a dirty glass window? *Cancer Treat Rev*. 2023;121:102650
7. American Cancer Society. Tests to diagnose and stage prostate cancer. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>; abgerufen im Dezember 2025
8. Foundation Medicine. FoundationOne®Liquid CDx. <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-liquid-cdx>; abgerufen im Dezember 2025
9. Chung JH et al. Prospective Comprehensive Genomic Profiling of Primary and Metastatic Prostate Tumors. *JCO Precis Oncol*. 2019;1–23
10. Pritchard CC et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:443–53
11. Zhu H et al. Prognostic value of genomic mutations in metastatic prostate cancer. *Heliyon*. 2023;9:e13827
12. Olmos D et al. Impact of somatic and germline homologous recombination repair (HRR) alterations on outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) by disease volume. Abstract 5094. Presented at: ASCO Annual Meeting; 2025
13. Yoshihara K et al. Homologous recombination inquiry through ovarian malignancy investigations: JGOG3025 Study. *Cancer Sci*. 2023;114:2515–23
14. Ataseven B et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Patients with Primary Ovarian Cancer - Does the German Checklist for Detecting the Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Adequately Depict the Need for Consultation? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80:932–40
15. Kast K et al. Prevalence of *BRCA1/2* germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016;53:465–71
16. Quesada S et al. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: Global expert consensus on testing and a comparison of companion diagnostics. *Eur J Cancer*. 2025;215:115169
17. Fachinformation Lynparza; Stand: Dezember 2025
18. Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care*. 2021;16:228–35
19. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:4
20. Pederson HJ, Narod SA. Commentary: Why is genetic testing underutilized worldwide? The case for hereditary breast cancer. *BJC Reports*. 2024;2:73
21. Beitsch PD et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol*. 2019;37:453–60
22. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Therapiebegleitende Diagnostika (CDx). [https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Aufgaben/Spezialthemen/Therapiebegleitende-Diagnostika/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/Aufgaben/Spezialthemen/Therapiebegleitende-Diagnostika/_node.html); abgerufen im Dezember 2025
23. Szymaniak BM et al. Practical Considerations and Challenges for Germline Genetic Testing in Patients With Prostate Cancer: Recommendations From the Germline Genetics Working Group of the PCCTC. *JCO Oncol Pract*. 2020;16:811–9

24. Tuffaha H et al. Guidelines for genetic testing in prostate cancer: a scoping review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27:594–603
25. Hamilton KV et al. How I Communicate with Patients and Families about Germline Genetic Information. *Blood.* Published Online First: 6 April 2023
26. Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:152–60
27. Mateo J et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Annals of Oncology.* 2019;30:1437–47
28. Schiewer MJ et al. Dual Roles of PARP-1 Promote Cancer Growth and Progression. *Cancer Discov.* 2012;2:1134–49
29. Polkinghorn WR et al. Androgen Receptor Signaling Regulates DNA Repair in Prostate Cancers. *Cancer Discov.* 2013;3:1245–53
30. Asim M et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8:374
31. Clarke NW et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evidence.* 2022;1
32. Clarke N. ASCO GU 2023: Final Overall Survival in PROpel: Abiraterone and Olaparib Versus Abiraterone and Placebo as First-Line Therapy for mCRPC
33. Agarwal N et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023;402:291–303
34. Efstathiou E et al. ASCO GU 2023: Niraparib with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Homologous Recombination Repair Gene Alterations: Second Interim Analysis of MAGNITUDE
35. Dereme J et al. Intersecting Anemias: PARP Inhibitor-Induced Toxicity and Autoimmune Hemolysis—A Case Report. *EJHaem.* 2025;6
36. Shore ND et al. Expert Consensus Recommendations on the Management of Treatment-emergent Adverse Events Among Men with Prostate Cancer Taking Poly-ADP Ribose Polymerase Inhibitor + Novel Hormonal Therapy Combination Therapy. *Eur Urol Oncol.* 2025;8:94–104

### 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: MSD Sharp & Dohme GmbH mit 33.700 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 39.900 EUR.

### Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Gunhild von Amsberg erhielt Honorare von Roche, BMS, Astellas, Janssen, MSD, Ipsen, Pfizer, AstraZeneca, Merck, Sanofi und Bayer.

Univ.-Prof. Dr. med. Elmar Stickeler erhielt Honorare von Pfizer, Apogepha, Ipsen, BMS, MSD, Janssen, Amgen, Merck, Dr. Pflieger, AstraZeneca.

Prof. Dr. med. Axel Hegele erhielt Honorare von Janssen, BMS, MSD, Merck, Amgen, Apogepha, Roche, AstraZeneca, Pfizer.

### Referenten

Prof. Dr. med. Gunhild von Amsberg  
Martini-Klinik am UKE GmbH  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

Univ.-Prof. Dr. med. Elmar Stickeler  
Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin  
Universitätsklinikum Aachen (UKA)  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Axel Hegele  
Urologisches Zentrum Mittelhessen  
Obermühlsweg 1  
35216 Biedenkopf

### 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: ©Yanisa – 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)

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.



## Lernfragen



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).

**? Welcher biologische Mechanismus bildet die Grundlage für die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei Tumoren mit *BRCA*-Mutationen?**

- Hemmung der Angiogenese im Tumorgewebe
- Direkte Zerstörung der Zellmembran von Tumorzellen
- Prinzip der synthetischen Letalität durch Blockade der Basenexzisionsreparatur
- Aktivierung des Immunsystems durch Checkpoint-Inhibition
- Hemmung der Hormonrezeptoren an der Zelloberfläche

**? Was ist beim metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (mCRPC) laut aktuellen Leitlinien die Voraussetzung für eine Monotherapie mit Olaparib?**

- Nachweis einer Fernmetastasierung in der Leber
- Vorliegen einer pathogenen Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2*
- Ein PSA-Wert von über 100 ng/ml
- Versagen einer vorangegangenen Chemotherapie mit Docetaxel
- Das Alter des Patienten muss über 75 Jahre liegen

**? In welcher klinischen Situation werden PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom primär eingesetzt?**

- Nur bei fortgeschrittenen Rezidiven im Endstadium
- Als Erstlinientherapie zur Reduktion der Tumormasse vor der Operation
- Als Erhaltungstherapie nach dem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie
- Ausschließlich bei Patientinnen ohne genetische Vorbelastung
- Als Ersatz für eine operative Tumor-Debulking-Operation

**? Welche therapeutische Kombination wird beim metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (mCRPC) in der Erstlinie eingesetzt, um eine Defizienz der homologen Rekombination (HRD) zu adressieren?**

- Kombination aus Androgen-Rezeptorsignalweg-Inhibitor mit einem Taxan
- Kombination zweier verschiedener PARP-Inhibitoren
- Kombination eines Antiandrogens mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon
- Kombination eines PARP-Inhibitors mit einem Androgen-Rezeptorsignalweginhibitor
- Kombination aus einem Bisphosphonat und einem Radiopharmakon

**? Welche Rolle spielt die genetische Diagnostik beim metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (mCRPC) primär in Bezug auf die Therapie?**

- Sie dient ausschließlich der Risikostratifizierung für eine Chemotherapie.
- Sie ist nur relevant für die Beurteilung der Knochenmetastasierung.
- Sie bestimmt die Notwendigkeit einer sofortigen Prostatektomie.
- Sie unterstützt die Indikationsstellung einer zielgerichteten Therapie mit PARP-Inhibitoren.
- Sie ist nur bei Patienten mit negativer Familienanamnese notwendig.

**? Was ist eine der häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen unter der Therapie mit PARP-Inhibitoren?**

- Massive Erythrozytose
- Schwere Anämie
- Lymphreizsyndrom
- Akute Leukämie in >50 % der Fälle
- Erhöhung der Thrombozytenzahl (Thrombozytose)

## Lernfragen (Fortsetzung)

**? Welche Empfehlung wird für das Monitoring der Patienten unter PARP-Inhibition ausgesprochen?**

- Monatliche Ganzkörper-MRT-Untersuchung
- Tägliche Messung des Blutdruckes durch den Patienten
- Engmaschige Blutbildkontrollen (insbesondere in den ersten Monaten)
- Regelmäßige EKG-Kontrollen
- Keine speziellen Kontrollen notwendig, da die Therapie oral erfolgt

**? Wann sollte die genetische Testung beim mCRPC idealerweise erfolgen?**

- Erst nach dem Versagen aller verfügbaren Chemotherapien
- Ausschließlich wenn der Patient <50 Jahre ist
- Frühzeitig im Krankheitsverlauf
- Nur bei Patienten mit positiver Familienanamnese für Mammakarzinom
- Nur wenn der Patient ausdrücklich nach einer experimentellen Therapie fragt

**? Welches nicht hämatologische Symptom tritt unter PARP-Inhibitoren häufig auf und erfordert ein entsprechendes Management (z. B. Pausen oder Dosisanpassung)?**

- Haarausfall (Alopezie)
- Fatigue (Erschöpfung/Müdigkeit)
- Akutes Nierenversagen
- Schwerer Hörverlust
- Chronischer Schluckauf

**? Welches Material eignet sich primär für die molekulargenetische Untersuchung auf HRR-Mutationen beim Prostatakarzinom?**

- Ausschließlich frischer Urin
- Nur Speichelproben
- Tumorgewebe (Primärtumor oder Metastase) oder Liquid Biopsy (ctDNA)
- Haarfollikel
- Stuhlproben zur Mikrobiomanalyse