



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

Neues zur personalisierten Therapie des Prostatakarzinoms

Prof. Dr. med. Gunhild von Amsberg, Hamburg; Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Tübingen

Zusammenfassung

Die zunehmende Evidenz aus systematisch geplanten klinischen Studien, die auf Subgruppenanalysen bereits vorhandener Daten sowie auf aktuellen molekularpathologischen Erkenntnissen basieren, eröffnet auch beim Prostatakarzinom neue präzisionsmedizinische Behandlungsoptionen. Dazu zählen nicht nur eine verbesserte Abschätzung von Malignität und Prognose im Vorfeld, sondern auch die Möglichkeit einer gezielten, personalisierten Therapie. Eine Inaktivierung des Tumorsuppressors PTEN durch genetische Alteration führt zu einer konsekutiven Aktivierung des PI3K-AKT-Signaltransduktionsweges (PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; AKT: Proteinkinase B). Dieser treibt das Tumorwachstum unabhängig vom bekannten Androgen-Rezeptorsignalweg voran. Hier ergeben sich neue Behandlungsansätze mit AKT-Inhibitoren. Je komplexer die Behandlungsstrategien und je mehr chronische Komorbiditäten vorliegen, desto mehr müssen Arzneimittelwechselwirkungen beachtet werden. Durch Interaktionen ausgelöste pharmakokinetische Veränderungen bedeuten nicht automatisch eine Änderung der Dosierung. Ein engmaschiges Monitoring nach den Vorgaben der Fachinformationen ist zielführend.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den Stellenwert von Immunhistochemie und Molekularpathologie bei der Diagnostik,
- ✓ die Bedeutung von PTEN-Alterationen beim mHSPC und die AKT-Inhibition als Therapieansatz,
- ✓ den aktuellen Kenntnisstand beim mHSPC und mCRPC mit genetischen Alterationen,
- ✓ die Grundlagen der Metabolisierung und Elimination von Arzneimitteln und
- ✓ relevante Arzneimittelinteraktionen bei der Therapie des Prostatakarzinoms.

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.



EINFÜHRUNG

Eine frühzeitige genetische Testung ermöglicht bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eine immer individuellere Vorgehensweise. Klinische Daten hierzu liegen sowohl aus Subgruppenanalysen und Post-hoc-Auswertungen bereits aus verschiedenen „all-comer“-Studien als auch aus prospektiven klinischen Studien mit Patienten vor, die basierend auf bestimmten Biomarkern ausgewählt wurden. Neben immunhistochemischen und molekularpathologischen Analysen gehört aber auch die Berücksichtigung der ebenfalls genetisch determinierten individuellen Metabolisierung bei der Auswahl von Arzneimitteln zu einer personalisierten Behandlungsstrategie. Das gilt insbesondere dann, wenn die Patienten bereits wegen verschiedener Begleiterkrankungen mit mehreren Wirkstoffen behandelt werden. In dieser Fortbildung werden neueste Aspekte der Präzisionsmedizin bei der Therapie von Patienten mit einem Prostatakarzinom sowie der aktuelle Kenntnisstand zu pharmakinetischen Interaktionen vorgestellt, die bei der Behandlung zu berücksichtigen sind.



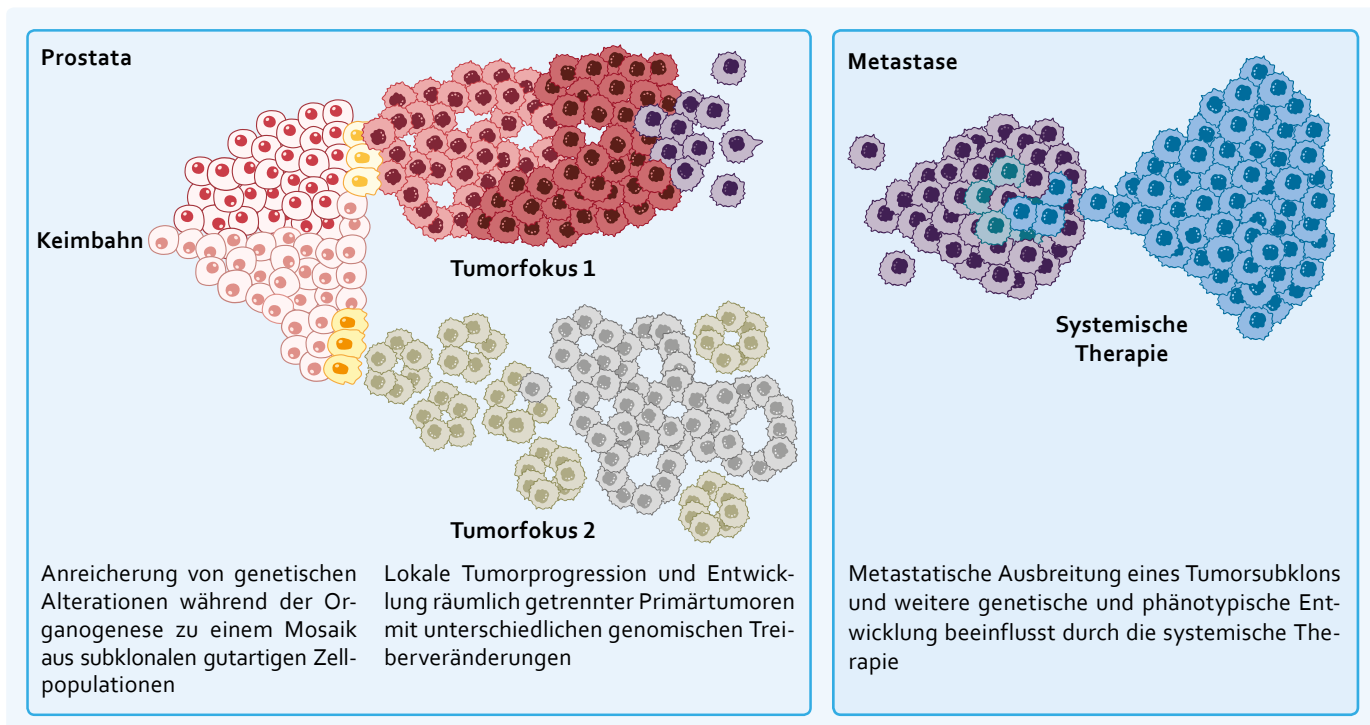
PATIENTENFALL

Ein 43-jähriger Patient stellte sich wegen einer Dysurie urologisch vor. Die transrektale Sonografie ergab einen großen lokal fortgeschrittenen Prostata-tumor mit Gleason 9 in der Biopsie. Der initiale Prostata-spezifische Antigen-(PSA-)Wert betrug 76 ng/ml. In der Familienanamnese waren keine Tumorerkrankungen bekannt, der Patient hatte keine Begleiterkrankungen. Nach Angaben des Patienten habe eine Prostata-spezifische Membranantigen-Positronenemissionstomografie-Computertomografie (PSMA-PET-CT) keinen auffälligen Befund ergeben. Es erfolgte eine radikale Prostatektomie (RP) und Lymphadenektomie. Histologisch zeigte sich ein lokal fortgeschrittenes Karzinom (pT4pN1M0R1) mit positivem Schnitttrand. Drei Monate nach OP bestand eine PSA-Persistenz. Ein daraufhin durchgeführtes PSMA-PET-CT ergab zwei osseäre Metastasen in Becken und Lendenwirbelsäule (LWS). Definitionsgemäß handelte sich mit diesen Befunden um ein metachron metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) mit niedriger Tumormasse („low volume“) und niedrigem Risiko („low risk“) [1].

Fragestellung: Handelt es sich tatsächlich um einen metachron metastasierten Tumor mit niedrigem Risiko? Welche Optionen können genutzt werden, um den Tumor besser beurteilen zu können und die Therapie möglichst optimal zu individualisieren?

KLONALE EVOLUTION BEI DER ENTWICKLUNG DES PROSTATAKARZINOMS

Das Gewebe eines Prostatakarzinoms ist sehr heterogen und enthält zahlreiche Klone mit unterschiedlichen Erbinformationen und Genalterationen, die sich im Laufe der Tumorphase entwickelt haben (■ **Abb. 1**). Nicht jeder dieser Klone zeigt die gleiche Aggressivität und wird im Krankheitsverlauf Tumorzunahme und Metastasierung vorantreiben. Tatsächlich können einzelne Klone zum fatalen Verlauf des Karzinoms beitragen. Einen wichtigen Beitrag zur Einschätzung des Geschehens bietet die Identifikation von Biomarkern über immunhistochemische Färbungen oder Genanalysen [2].



FORTSETZUNG PATIENTENFALL

Eine immunhistochemische Analyse des Tumorgewebes kann ohne Genehmigung der Krankenkassen veranlasst werden. Sie ergab bei dem Patienten folgenden Befund:

- PSMA, PSA und Androgenrezeptor (AR) mit partiellem Expressionsverlust
- PTEN-Verlust in ca. 50 % der Zellen
- Fokale Positivität für die neuroendokrinen Marker Synaptophysin und CD56

Der PSA-Expressionsverlust deutet darauf hin, dass der PSA-Wert bei Diagnosestellung möglicherweise nicht repräsentativ war.

IMMUNHISTOCHEMIE UND PROGNOSE

In der PEACE-1-Studie wurde bei 350 von insgesamt 394 Patienten eine Immunhistochemie durchgeführt. Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer Post-hoc-Analyse. Fünf Patienten mit einem neuroendokrinen Prostatakarzinom (NEPC) hatten mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 1,1 Jahren die schlechteste Prognose. 95 Patienten, bei denen in der immunhistochemischen Untersuchung mindestens ein neuroendokriner Marker nachgewiesen werden konnte, wie zum Beispiel Synaptophysin, hatten mit einem medianen OS von 4,0 Jahren eine deutlich schlechtere Prognose als die 150 Patienten mit einem klassischen Adenokarzinom und einem medianen OS von 5,7 Jahren. Der immunhistochemische Nachweis einer Doppelexpression von neuroendokrinen und Adenokarzinommarkern in der Biopsie eines Prostatakarzinoms weist unabhängig von der PSMA-Expression auf einen ungünstigen Krankheitsverlauf hin [3].

PTEN-ALTERATIONEN BEIM mHSPC

Neben dem Androgen-Rezeptorsignaltransduktionsweg ist der PTEN/PI3K/AKT-Signalweg (PTEN: „phosphatase and tensin homolog on chromosom 10“; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; AKT: Proteinkinase B) einer der bedeutendsten Signal-

Abbildung 1

Darstellung der klonalen Evolution im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms; modifiziert nach [2]



wege für eine alternative Signalweitergabe. Der Tumorsuppressor PTEN („phosphatase and tensin homolog on chromosom 10“) wirkt als direkter PI3K-Antagonist und hemmt die dem PI3K nachgeschalteten Signalwege AKT und „mammalian target of rapamycin“ (mTOR). Eine Inaktivierung von PTEN durch Deletion oder Mutation führt zu unkontrollierten AKT-Aktivierung. Bei 20 bis 50 % der Patienten kommt es durch den Ausfall von PTEN zu einer kontinuierlichen Aktivierung von AKT und dadurch zu einem verstärkten Wachstum und zu einem aggressiveren Verlauf des Prostatakarzinoms (■ **Abb. 2**). Dieser alternative Signalweg ist völlig unabhängig vom Androgen-Rezeptorsignaltransduktionsweg. Wenn bei einem Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) und PTEN-Verlust der Androgen-Rezeptorsignaltransduktionsweg blockiert wird, kann dadurch sogar der AKT-Signalweg zusätzlich intensiviert werden [4–15]. Klinische Studien bei Patienten mit einem De-novo-mHSPC haben gezeigt, dass eine PTEN-Defizienz die Zeit bis zur Kastrationsresistenz verkürzt und unabhängig vom Metastasenvolumen mit einem kürzeren medianen Gesamtüberleben assoziiert ist (■ **Abb. 3**) [14, 15]. In einer retrospektiven Subgruppenanalyse der STAMPEDE-Studie konnte dokumentiert werden, dass bei mit ADT und Docetaxel behandelten mHSPC-Patienten mit inaktivem PTEN-Signalweg im Vergleich zu den Patienten mit aktivem PTEN-Signalweg die Sensitivität gegenüber Docetaxel mit Blick auf das Gesamtüberleben unabhängig vom Tumolvolumen signifikant erhöht ist. mHSPC-Patienten mit PTEN-Defizienz profitieren also mehr von Docetaxel als Patienten ohne PTEN-Defizienz [16].

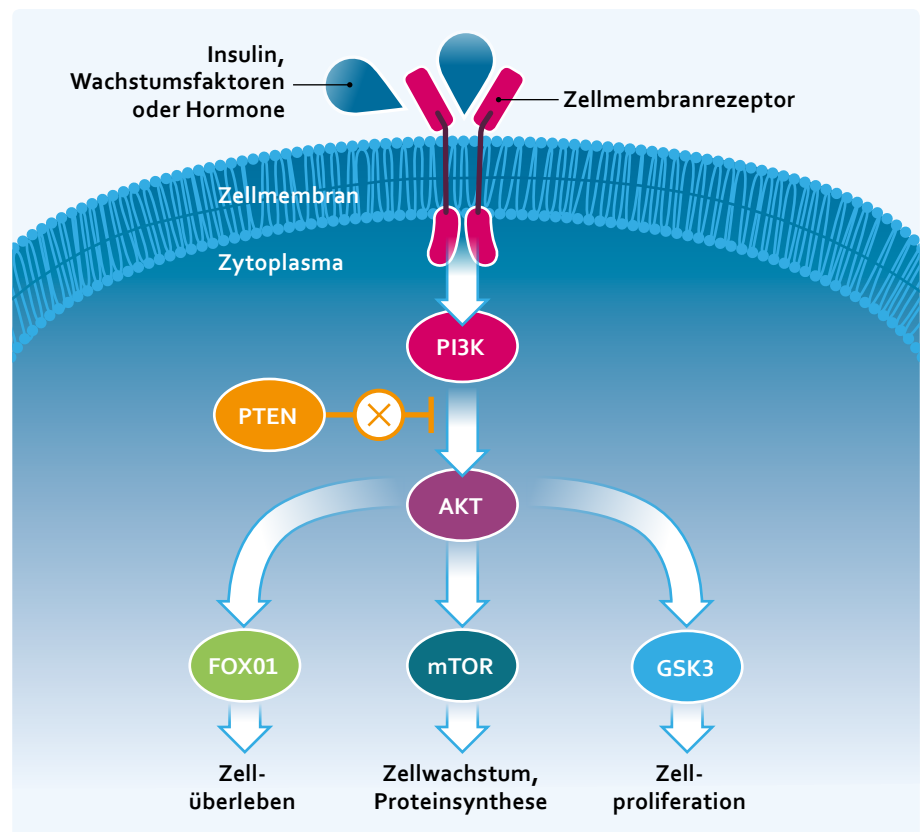
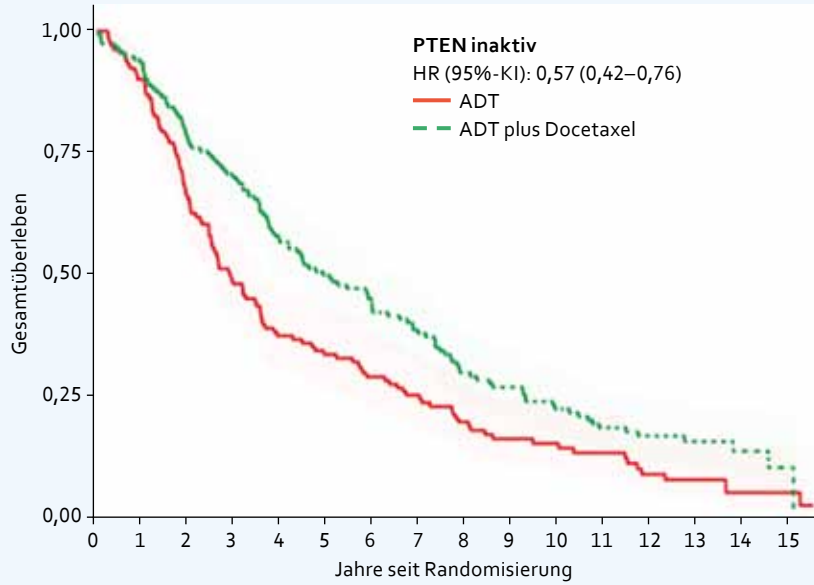


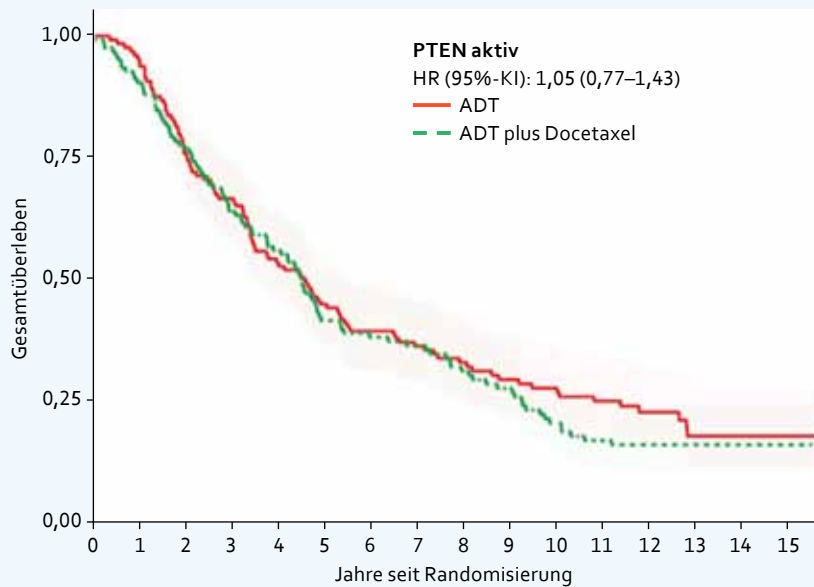
Abbildung 2
Der Verlust des Tumorsuppressors PTEN führt zur Aktivierung des PI3K/AKT-Signaltransduktionsweges; modifiziert nach [7]

- Abkürzungen
 PI3K = Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase
 PTEN = Phosphatase and Tensin Homolog on Chromosom 10
 AKT = Serin/Threonin-Kinase = Protein-kinase B
 FOX01 = Forkhead box protein 01
 mTOR = Mammalian Target of Rapamycin
 GSK3 = Glykogensynthase-Kinase 3

In der CAPItello-218-Studie wurden insgesamt 1000 Patienten mit einem De-novo-mHSPC und nachgewiesener PTEN-Defizienz randomisiert im Verhältnis 1 : 1 entweder mit Capiwasertib und Abirateron/Prednison oder mit Placebo und Abirateron/Prednison behandelt. Primärer Endpunkt war das rPFS (radiologisches progressionsfreies Überleben), das durch die Kombinationstherapie mit dem AKT-Inhibitor Capiwasertib und Abirateron/Prednison statistisch signifikant und klinisch bedeutsam verlängert werden konnte [17].



Risikopat.	131	118	87	63	49	44	38	33	25	18	16	14	8	5	2	2
Ereignisse	0	13	44	68	82	87	93	98	105	109	110	112	116	117	118	118
Risikopat.	154	144	121	106	85	72	63	52	40	36	29	24	20	11	5	1
Ereignisse	0	10	33	46	65	76	85	93	104	108	114	119	121	122	123	124



Risikopat.	129	123	98	86	69	57	50	44	38	34	31	28	17	11	6	5
Ereignisse	0	6	31	43	60	71	78	82	86	90	92	95	97	100	100	100
Risikopat.	125	113	96	80	70	50	44	42	35	31	23	19	10	6	4	2
Ereignisse	0	12	29	45	55	73	77	79	85	89	97	101	102	102	102	102

Abbildung 3
 STAMPEDE-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von Patienten mit einem mHSPC unter einer Therapie mit ADT und Docetaxel abhängig von der Aktivierung des Tumorsuppressors PTEN; modifiziert nach [16]

Abkürzungen
 PTEN = Phosphatase and Tensin Homolog on Chromosom 10
 ADT = Androgendeprivationstherapie
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 Risikopat. = Risikopatienten



FORTSETZUNG PATIENTENFALL

Die molekularpathologische Diagnostik der Tumorbiopsie mit einem Tumorzellgehalt von 40 % bestätigte die immunhistochemisch bereits festgestellte PTEN-Deletion und ergab zusätzlich folgenden Befund:

- Mutationen
 - PALB2 c.509_510delGA AF 52 %
 - RAD50 c.2165delA, p.K722Rfs*14, AF 8 %
 - TP53 c.455dupC, p.P153Afs*28, AF 38 %
- Amplifikationen: keine
- VUS:
 - BRCA1 p.R133H
 - BRCA2 p.A1109T

Abkürzungen

PALB2 = Partner and localizer of BRCA2
 RAD50 = DNA-Reparaturprotein RAD50
 TP53 = Tumorprotein 53
 VUS = Variants of uncertain significance
 BRCA = Breast Cancer Antigen

MOLEKULARPATHOLOGIE VON GENETISCHEN ALTERATIONEN

Die Definition von Keimbahnmutationen und somatischen Mutationen folgt einer international standardisierten Nomenklatur. Am Beispiel der im Patientenfall genannten TP53-Mutation wird die genaue Definition erläutert. Zunächst wird das Gen genannt, das den Code für das entsprechende Protein enthält, in diesem Fall das Gen für das als Tumorsuppressor agierende Tumorprotein 53. Danach folgt die Angabe der genauen Lokalisation der genetischen Veränderungen innerhalb der DNA (Desoxyribonukleinsäure) und die Art der Mutation: „c.455dupC“ bedeutet, dass in der „coding DNA-sequence“ (c.) an Position 455 eine duplizierte Cytosin-Base (dupC) vorliegt. Durch die zusätzlich eingefügte Cytosin-Base kommt es bei der Ablesung des Gens an dieser Stelle zu einem sogenannten Frameshift. „p.P153Afs*28“ bedeutet, das ursprüngliche Protein (p.) hatte an Position 153 die Aminosäure Prolin (P). Aufgrund der duplizierten Base kommt es zu einem Frameshift (fs), wodurch sich die Lesart des Proteins ab Position 153 komplett ändert. Ab hier wird eine falsche (nicht native) Aminosäure, in diesem Fall Alanin (A), eingebaut. „*28“ markiert ein Stoppcodon (*), wodurch nach 28 veränderten Aminosäuren ein vorzeitiger Stopp erfolgt. Das resultierende Protein TP53 ist in diesem Fall verkürzt und dadurch in der Regel funktionslos oder instabil. Bei dieser Mutation führt also eine einzige zusätzlich eingefügte Cytosin-Base zu einer pathogenen Veränderung in der Zelle. Eine wichtige Angabe ist die Allelfrequenz (AF), die in diesem Fall mit 38 % relativ hoch ist. Bei einer Frequenz von ca. 50 % liegt der Verdacht auf eine sog. Keimbahnalteration nahe. Keimbahnmutationen sind in jeder Körperzelle vorhanden und haben ein 50%iges Risiko, von den Eltern an die Kinder vererbt zu werden. Der Nachweis erfolgt im Blut oder Speichel. Somatische Veränderungen sind erworben und sind meist nur im Tumorgewebe vorhanden. Sie werden typischerweise im Tumorgewebe nachgewiesen, können mittlerweile aber auch als „circulating tumor DNA“ (ctDNA) im Blut detektiert werden [18–24].

Die Gewebetestung ist der Goldstandard für die Diagnosesicherung und ermöglicht ein direktes Grading des untersuchten Gewebes. Nachteilig sind mögliche Komplikationen durch die invasive Vorgehensweise und Schwierigkeiten bei der Biopsie von Knochenmetastasen. Ein wichtiger Nachteil mit Blick auf Abbildung 1 ist, dass mit einer Biopsie immer nur ein kleiner Teil des Tumors entnommen wird, in dem möglicherweise der prognostisch relevante bösartige Zellklon nicht enthalten ist. Die Biopsie kann folglich das Tumorgeschehen nicht umfassend, sondern nur partiell darstellen [25, 26].

Die Liquid Biopsy mit der Analyse des ctDNA im Blut ist weniger invasiv und kann im Prinzip die Heterogenität des Tumors beim Fortschreiten des metastasierten Prostatakarzinoms besser widerspiegeln. Die Validierung der Analysen ist jedoch noch lückenhaft und kann aufgrund der kurzen Halbwertszeit der ctDNA auch zu falsch negativen Ergebnissen führen. Die Untersuchung wird derzeit von den Krankenkassen in Deutschland noch nicht bezahlt. Bei der Liquid Biopsy kommt es darauf an, nur die aus den Tumorzellen freigesetzten Fragmente der Tumor-DNA zu erfassen. Die Blutproben enthalten neben dieser ctDNA weitere Bestandteile, die auch DNA und RNA (Ribonukleinsäure) enthalten, wie zum Beispiel zirkulierende Tumorzellen, Exosomen und Thrombozyten [27, 25, 22, 23, 26].

Genetische Alterationen werden gemäß einer Einteilung dem American College of Genetics and Genomics (ACMG) klassifiziert (■ **Tab. 1**). Die Klassen V und IV kennzeichnen pathogene oder wahrscheinlich pathogene Veränderungen, die für den Patienten bedeutsam sind. Die Klassen I und II sind benigne Varianten und haben keine therapeutische Bedeutung. Die Klasse III mit Varianten unklarer Signifikanz (VUS) kennzeichnet Veränderungen, denen eine pathogene oder benigne Rolle noch nicht eindeutig zugeordnet werden kann [28, 29].

ACMG-Klassifikation	Bewertung	Erläuterung
V	Bösartig	Genetische Varianten, deren pathogenes bzw. onkogenes Potenzial bereits oder im Rahmen präklinischer Studien berichtet wurde.
IV	Wahrscheinlich bösartig	Hierbei handelt es sich um Genvarianten, bezüglich derer (bspw. basierend auf In-silico-Daten) Hinweise auf ein pathogenes Verhalten bestehen, abschließende präklinische Studien noch fehlen.
III	Unklare klinische Signifikanz	Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS) sind Varianten, die zwar mögliche funktionelle Auswirkungen haben könnten, für die es aber keine ausreichende Evidenz für eine pathogene oder benigne Rolle gibt.
II	Wahrscheinlich gutartig	Hier weist der Großteil der verfügbaren Evidenz darauf hin, dass es sich um eine gutartige Genvariante handelt.
I	Gutartig	Diese Varianten haben aufgrund klinischer oder präklinischer Daten keinen Einfluss auf die Genexpression oder -funktion.

Tabelle 1
Klassifikation von genetischen Alterationen beim Prostatakarzinom; modifiziert nach [28]

Abkürzungen
ACMG = American College of Genetics and Genomics



FORTSETZUNG PATIENTENFALL

Die bei dem Patienten im Rahmen der molekularpathologischen Untersuchung detektierten Mutationen wurden als Klasse-V-Veränderungen eingestuft. Die PALB2-Alteration in der Keimbahn ist relativ selten, die Mutation des Tumorsuppressorgens TP53 wird dagegen häufiger gefunden.

TP53-ALTERATIONEN UND LI-FRAUMENI-SYNDROM

Das Li-Fraumeni-Syndrom ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom, verursacht durch eine Keimbahnmutation im TP53-Tumorsuppressorgen. Klinische Schlüsselmerkmale sind ein auffällig frühes Erkrankungsalter häufig vor dem 30. Lebensjahr, multiple Primärtumoren in einer Person und eine Familienanamnese über mehrere Generationen. Jeder zweite männliche

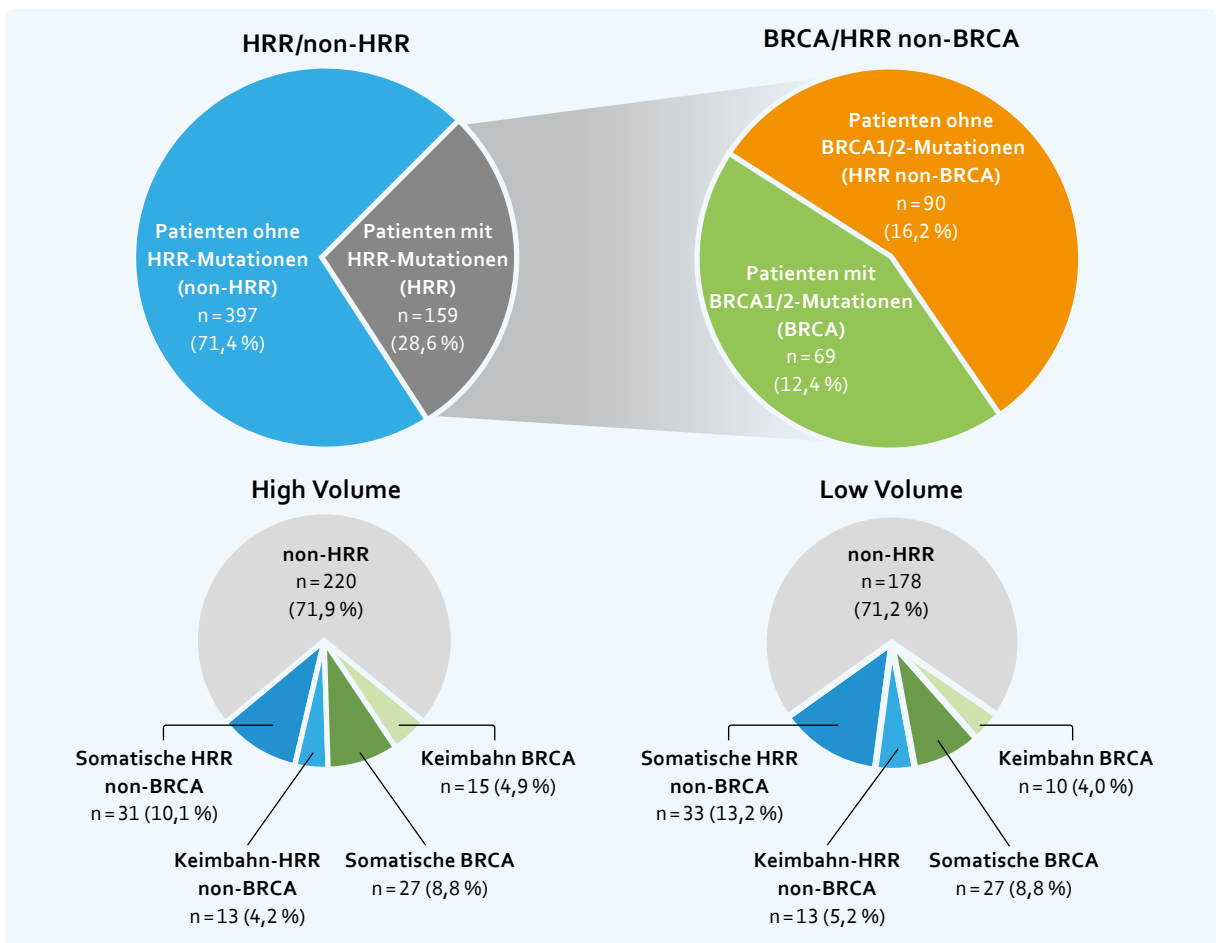
Patient mit einem Li-Fraumeni-Syndrom, der älter wird als 50 Jahre, entwickelt ein Prostatakarzinom. Das Lebenszeitrisiko für ein Prostatakarzinom ist bei diesen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung neunfach erhöht. Auch andere hereditäre Tumorerkrankungen sind mit einem Prostatakarzinom assoziiert, wie das hereditäre Brust- und Ovarialkarzinomsyndrom (HBOC-Syndrom) und das Lynch-Syndrom, deren genetische Ursachen identifiziert sind [30, 31].

HRR-ALTERATIONEN BEIM MHSPC

Neue Daten zeigen, dass bei 28,6 % der Patienten mit einem mHSPC HRR-Mutationen (Homologe Rekombinationsreparatur) nachweisbar sind, darunter 12,4 % mit und 16,2 % ohne BRCA1/2-Alterationen (■ Abb. 4). Wie beim mCRPC (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom) haben auch die Patienten mit einem hormonsensitiven Karzinom eine deutlich schlechtere Prognose, wenn BRCA1/2-Mutationen vorliegen. Auch wenn HRR-Alterationen ohne BRCA1/2-Mutationen vorliegen, ist der Krankheitsverlauf ungünstiger als ohne Veränderungen der homologen Rekombinationsreparatur. Die Wirksamkeit von Androgen-Rezeptorsignalweginhibitoren (ARPI) und Docetaxel im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben ist bei Patienten mit einem mHSPC besser, wenn keine BRCA1/2-Mutationen vorliegen [32].

Abbildung 4
Häufigkeitsverteilung der HRR-Alterationen bei Patienten mit einem mHSPC; modifiziert nach [32]

Abkürzungen
HRR = Homologe Rekombinationsreparatur
BRCA = Breast Cancer Antigen



THERAPEUTISCHE INTERVENTIONEN BEIM mHSPC MIT GENETISCHEN ALTERATIONEN

In der AMPLITUDE-Studie wurde die Wirksamkeit einer Dreifachkombination bestehend aus dem PARP-Inhibitor Niraparib (Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase), Abirateron/Prednison und ADT bei Patienten mit einem mHSPC und mindestens einer

HRR-Alteration untersucht. Die Patienten profitierten von Niraparib, insbesondere die Subgruppe mit BRCA1/2-Alterationen. Bei anderen HRR-Mutationen, insbesondere bei der seltenen PALB2-Alteration, war dieser günstige Effekt allerdings nicht in diesem Ausmaß nachweisbar. Das Ergebnis ist allerdings durch die geringen Fallzahlen nur eingeschränkt verwertbar [33].

THERAPEUTISCHE INTERVENTIONEN BEIM mCRPC MIT GENETISCHEN ALTERATIONEN

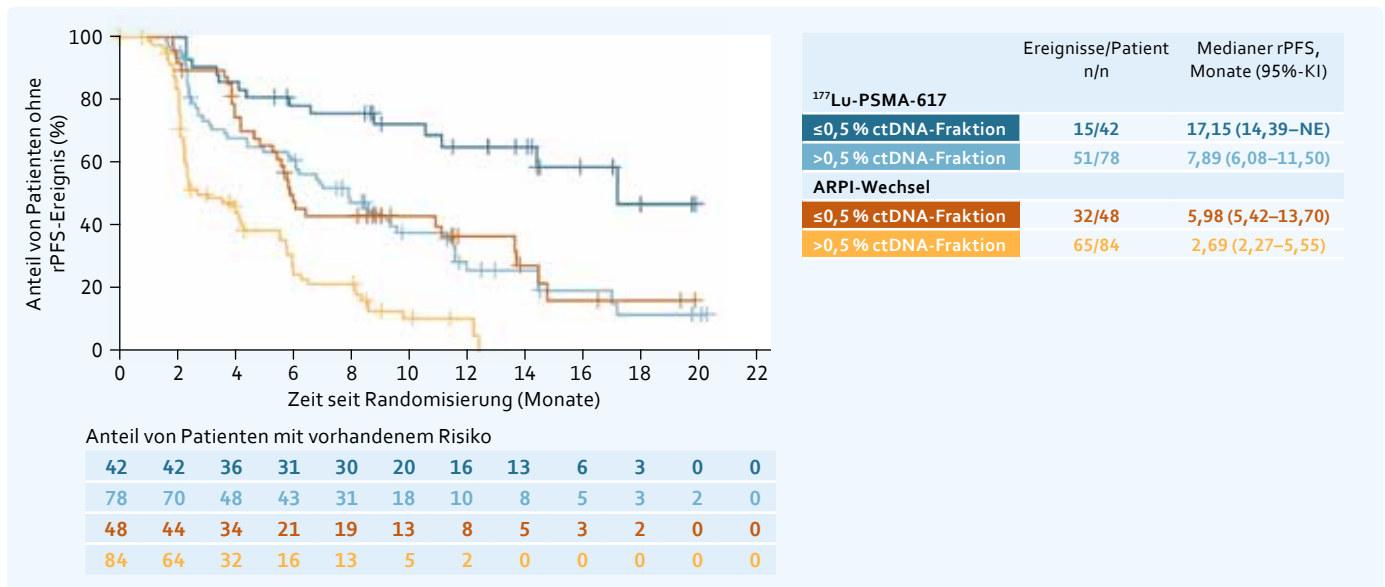
Bei Patienten mit einem mCRPC und bekanntem HRR-Mutationsstatus liegen bereits Daten aus drei Studien vor, die in einer gepoolten Analyse ausgewertet wurden. Patienten mit BRCA1/2-, CDK12- oder PALB2-Mutation profitieren von einer Kombinationstherapie mit PARP-Inhibitoren und einem ARPI. Bei einer ATM-Mutation (Ataxia Teleangiectasia Mutated) oder CHEK2-Mutation (Checkpoint Kinase 2) ist der PARP-Inhibitor hingegen nicht wirksam. Bei den insgesamt 41 Patienten mit einer PALB2-Mutation war wiederum ein günstiger Effekt nachweisbar [34, 35].

In der PSMAfore-Studie wurden Taxan-naive mCRPC-Patienten entweder mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oder einem Wechsel des ARPI (Abirateron/Prednison oder Enzalutamid) behandelt. Stratifikationsfaktoren waren eine ctDNA-Fraktion ≤0,5 % oder >0,5 %. Patienten mit einer ctDNA-Fraktion ≤0,5 %, also einer niedrigeren Tumormast, profitierten in beiden Studienarmen von der Therapie, wobei ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 das beste Ergebnis zeigte. Wenn die ctDNA-Konzentration im Laufe der Therapie nicht sank, ist das unabhängig vom Verlauf des PSA-Wertes ein belastbarer Hinweis auf das Nichtansprechen der Behandlung (■ Abb. 5). mCRPC-Patienten mit TP53-Alteration, 8q oder AR-Amplifikationen profitierten in der PSMAfore-Studie weder von der Radioligandentherapie noch vom ARPI-Wechsel. Diese Mutation ist also unabhängig von der Hormonsensitivität nach wie vor eine therapeutische Herausforderung beim Prostatakarzinom [36].

Abbildung 5

PSMAfore-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung des Anteiles von mCRPC-Patienten mit einer schädlichen TP53-Veränderung (TP53del) ohne rPFS-Ereignis unter einer Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oder ARPI-Wechsel in Abhängigkeit von der ctDNA-Konzentration; modifiziert nach [36]

Abkürzungen
 LU = Lutetium
 PSMA = Prostata-spezifisches Membranantigen
 mCRPC = Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
 rPFS = Radiologisches progressionsfreies Überleben
 TP53 = Tumorsuppressorprotein 53
 ctDNA = circulating tumor-DNA
 ARPI = Androgen-Rezeptorsignalweg-inhibitor



ABSCHLUSS PATIENTENFALL

Elf Monate nach einer Tripeltherapie kam es bei dem Patienten zum PSA-negativen Progress mit der Entwicklung von Lebermetastasen. Die histologische Untersuchung der Biopsie ergab ein neuroendokrines Prostatakarzinom (NEPC).



ZUKÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN

Zur Behandlung aggressiver Prostatakarzinome können durch molekulare Tumorboards weitere Targets identifiziert werden, wo bei anderen Karzinomarten bereits Erfahrungen mit entsprechend gerichteten Therapieoptionen mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) vorliegen. Beim Mammakarzinom ist das gegen TROP2-gerichtete ADC Sacituzumab-Govitecan eine zugelassene Option. Bei einzelnen TROP2-positiven Patienten mit einem NEPC oder „aggressive variant prostate cancer“ (AVPC) konnte mit diesem ADC off Label bereits ein Therapieansprechen dokumentiert werden [37].

METABOLISIERUNG UND ELIMINATION VON ARZNEIMITTELN

Um lipophile Substanzen oder Arzneimittel aus dem Körper eliminieren zu können, müssen diese zunächst zu hydrophilen Molekülen umgebaut werden, die dann abhängig von ihrer Größe über Galle oder Nieren ausgeschieden werden können. Die Metabolisierung erfolgt dabei meist zunächst über eine Phase-I-Reaktion durch verschiedene Cytochrom-P450-Isoenzyme und im Anschluss daran über eine Phase-II-Reaktion durch UDP-Glucuronosyltransferase (UDP: Uridindiphosphat), Sulfotransferasen oder Glutathion-S-Transferasen. Das mengenmäßig wichtigste Isoenzym der Cytochrom-P450-Familie ist CYP3A4. Etwa 50 % aller Arzneimittel werden darüber metabolisiert, um sie leichter ausscheiden zu können. Cytochrom-P450-Enzyme befinden sich in der Leber und im Darm. Die relativ geringe Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels nach oraler Gabe kann durch einen hohen First-Pass-Effekt durch rasche Metabolisierung in Enterozyten oder Hepatozyten bedingt sein. Neben Enzymen der Phasen I und II sind zahlreiche Influx- und Effluxpumpen in den Membranen von Leber, Darm und Nierenzellen bekannt, die den aktiven Transport der Arzneimittel und deren Metabolite sicherstellen [38–41].

Die ARPI Enzalutamid und Apalutamid werden durch CYP2C8 metabolisiert. Wenn der Patient gleichzeitig mit einem Medikament behandelt wird, das CYP2C8 inhibiert, kann die Metabolisierung von Enzalutamid oder Apalutamid verzögert werden, was zu einem Anstieg der Plasmaspiegel führt. Ein möglicher Inhibitor ist zum Beispiel ein Metabolit von Clopidogrel [42, 43, 44].

Docetaxel wird intravenös verabreicht, oral wird der Wirkstoff in die Enterozyten aufgenommen, aber anschließend durch die Effluxpumpen ABCB1 (P-Glykoprotein) fast vollständig wieder zurück in das Darmlumen transportiert. Das Antiarrhythmikum Dronedaron ist ein sehr potenter ABCB1-Inhibitor und kann die biliäre Ausscheidung des ABCB1-Substrates Docetaxel deutlich verzögern, was zu einer kritischen Wirkstoffkumulation des Zytostatikums im systemischen Kreislauf führt [41, 45].

Enzalutamid ist ein Inhibitor des P-Glykoproteins. Talazoparib wird über dieses Protein ausgeschieden. Deshalb sollte bei einer Kombination von Enzalutamid und Talazoparib die Dosis des PARP-Inhibitors halbiert werden. Abirateron und Darolutamid beeinflussen das P-Glykoprotein nicht, sodass keine Reduktion der Talazoparib-Dosis erforderlich ist [47, 46, 48, 43].

Apalutamid und Enzalutamid können als starke Induktoren von CYP3A die Plasmaspiegel von verschiedenen Immunsuppressiva deutlich senken (■ **Tab. 2**). Darolutamid führt durch die leichte Induktion nur zu einer geringen Absenkung der Plasmaspiegel. Bei Abirateron sind keine CYP3A-assoziierten Interaktionen zu erwarten [49, 50].

Die gleichzeitige Induktion von CYP3A und Inhibition des P-Glykoproteins (P-gp) sollte auch bei antikoagulierten Patienten mit einem Prostatakarzinom berücksichtigt werden, die mit Enzalutamid behandelt werden (■ **Tab. 3**). Auch bei einer Anwendung von Apalutamid sind durch die Induktion von CYP3A Wechselwirkungen bei Patienten zu erwarten, die antikoaguliert sind. Bei Darolutamid ist die Interaktion deutlich geringer ausgeprägt und bei Abirateron sind keine zu erwarten [50].

Immunsuppressiva (Abbauwege)	Abirateron	Apalutamid	Enzalutamid	Darolutamid
Kortikosteroide (z. B. Dexamethason) (CYP3A)		↓↓↓	↓↓↓	↓
Cyclosporin (CYP3A, PgP)		↓↓↓	↓↓↓	↓
Everolimus (CYP3A, 2C8, PgP)		↓↓↓	↓↓↓	↓
MMF/MPA (UGT1A9)				
Sirolimus (CYP3A, PgP)		↓↓↓	↓↓↓	↓
Tacrolimus (CYP3A, PgP)		↓↓↓	↓↓↓	↓
↓ = Folge einer schwachen Induktion ↓↓↓ = Folge einer starken Induktion				

Antikoagulanzen (Abbauwege)	Abirateron	Apalutamid	Enzalutamid	Darolutamid
Apixaban (CYP3A, BCRP > PgP)		↓↓↓	↓↓↓	↓
Clopidogrel [†] (Prodrug) (CYP2C19 u. a.)		↓↓↓† (Prodrug-Aktivierung ↑↑)	↓↓↓† (Prodrug-Aktivierung ↑↑)	
Dabigatran (PgP)		↓-↓↓ (PgP)	↑ (PgP)	
Edoxaban (PgP)		↓-↓↓ (PgP)	↑ (PgP)	
Phenprocoumon (CYP3A > 2C9)		↓↓↓	↓↓↓	↓
Prasugrel* (Prodrug) (CYP3A, 2B6 u. a.)				
Rivaroxaban (CYP3A, BCRP, PgP)		↓↓↓	↓↓↓	↓
Ticagrelor (CYP3A)		↓↓↓	↓↓↓	↓
Tinzaparin (NHM) (-)				
RS-Warfarin (CYP3A, 2C9, 1A2)		↓↓↓	↓↓↓	↓
↓ = Folge einer schwachen Induktion ↓↓ = Folge einer mäßigen Induktion ↓↓↓ = Folge einer starken Induktion				

Arzneimittelinteraktionen beschränken sich nicht nur auf verordnungspflichtige Wirkstoffe. Auch rezeptfrei erhältliche Wirkstoffe wie zum Beispiel das in einem bekannten Erkältungssaft enthaltene Dextromethorphan können interagieren. Abirateron ist ein CYP2D6-Inhibitor und hemmt die Metabolisierung von Dextro-

Tabelle 2

Mögliche Wechselwirkungen von Immunsuppressiva mit Androgen-Rezeptorsignalweginhibitoren (ARPI). Die Darstellung dient nicht dem Direktvergleich; modifiziert nach [50]

Abkürzungen

CYP = Cytochrom-P450

MMF = Mycophenolat mofetil

MPA = Mycophenolsäure

PgP = P-Glycoprotein

UGT = UDP-Glucuronosyltransferase

Tabelle 3

Mögliche Wechselwirkungen von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK), Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) und niedermolekularen Heparinen (NMH) mit Androgen-Rezeptorsignalweginhibitoren (ARPI). Die Darstellung dient nicht dem Direktvergleich; modifiziert nach [50]

*Keine relevante Veränderung der pharmakodynamischen Eigenschaften unter dem Einfluss von CYP3A-Induktoren zu erwarten
†Die Abnahme an Clopidogrel ist mit einer stärkeren Bioaktivierung und Bildung aktiver Metaboliten verbunden, was mit einer stärkeren Thrombozytenaggregationshemmung einhergehen kann, wenn man Analogschlüsse zum CYP3A/2C-Induktor Rifampicin zieht

Abkürzungen

BCRP = Breast Cancer Resistance Protein

CYP = Cytochrom-P450

NHM = niedermolekulare Heparine

PgP = P-Glycoprotein

methorphan, sodass dessen Plasmaspiegel auf das Doppelte ansteigt. In der Folge verlängert sich nicht nur die hustenstillende Wirkung, sondern auch der Schlaf. Enzalutamid kann als starker Induktor von CYP3A4 die Ausscheidung von Midazolam und Amlodipin deutlich beschleunigen. Die Area under the Curve (AUC) von Midazolam sinkt um 87 %. Die Plasmakonzentration von Amlodipin sinkt voraussichtlich ebenfalls um >85 %, was bei zuvor gut eingestellten Bluthochdruckpatienten zu einem relevanten Blutdruckanstieg führen kann [42, 49, 48, 43].

EINTEILUNG VON INDUKTOREN UND INHIBITOREN

Bei allen Induktoren und Inhibitoren ist zu beachten, dass die durch sie ausgelöste Beschleunigung oder Verzögerung der Metabolisierung eines anderen Wirkstoffes nicht immer in gleichem Maße erfolgt. Man unterscheidet deshalb zwischen leichten (milden), moderaten und starken Induktoren oder Inhibitoren. Bei einem leichten Induktor würde die AUC eines über das gleiche Cytochrom-P450-Enzym metabolisierten Wirkstoffes ≥ 20 bis 50 % abnehmen. Bei einem starken Induktor würde die Abnahme ≥ 80 % betragen, was als klinisch relevant einzustufen ist. Umgekehrt würde sich bei einem leichten Inhibitor die AUC eines über das gleiche Cytochrom-P450-Enzym metabolisierten Wirkstoffes maximal verdoppeln, bei einem starken Inhibitor aber um mehr als das Fünffache ansteigen [50].

Darolutamid wird über CYP3A4 metabolisiert und über das P-Glykoprotein eliminiert. Rosuvastatin wird selektiv über das ABCG2-Effluxprotein (BCRP) ausgeschieden. Da Darolutamid dieses Protein sehr potent hemmt, steigt der Rosuvastatin-Spiegel bei gleichzeitiger Verabreichung mit Darolutamid um das Vier- bis Fünffache an. In diesem Fall sollte auf ein anderes Statin (z. B. Atorvastatin) ausgewichen werden, das nicht über ABCG2 ausgeschieden wird [50, 46].

Ein wichtiger Aspekt für den klinischen Alltag ist der Wirkungseintritt und die Dauer einer Interaktion (■ **Abb. 6**). Die Wirkung eines Inhibitors beginnt sofort und endet ab dem Zeitpunkt des Absetzens nach vier bis fünf Halbwertszeiten. Die Wirkung eines Induktors auf die Pharmakokinetik der Komedikation tritt hingegen erst verzögert ein, oftmals erst nach ≥ 5 bis sieben Tagen. Die entsprechenden CYP-Isoenzyme und Pumpen werden durch den Induktor erst verzögert vermehrt gebildet. Das bedeutet aber auch, dass die Wirkung nach dem Absetzen des Induktors nicht nach vier bis fünf Halbwertszeiten aufhört. Die Substanz ist dann zwar nicht mehr im Plasma nachweisbar, aber die unter der Induktion neu gebildeten Enzyme und Pumpen arbeiten noch eine Zeit lang weiter, bis sie wieder abgebaut sind [51].

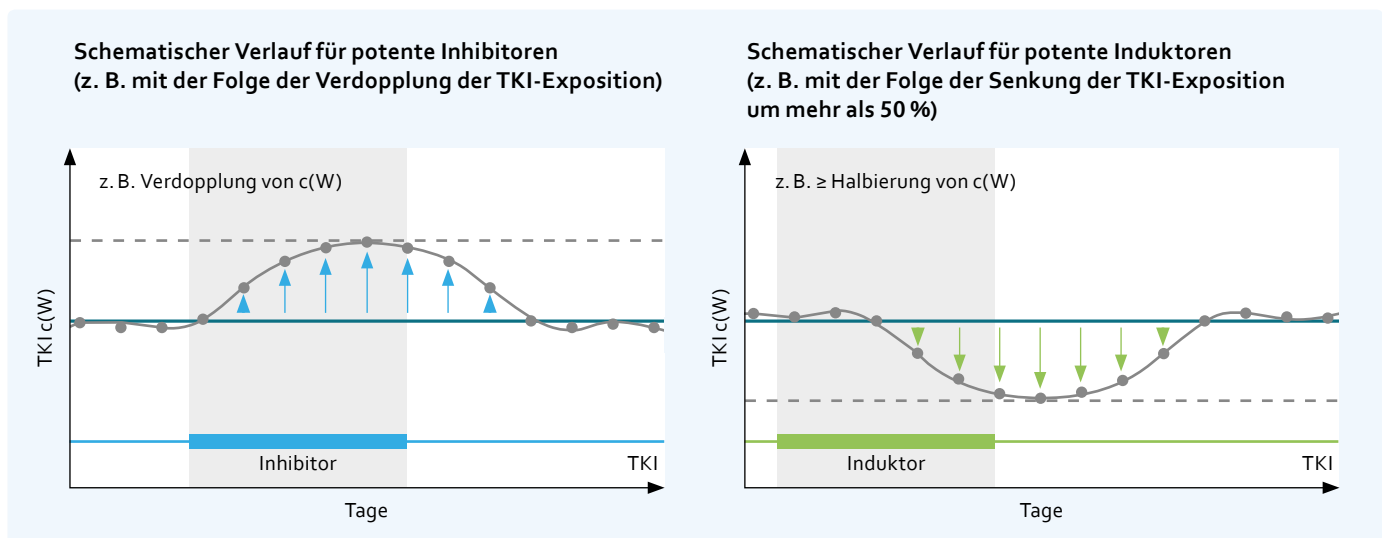
Abbildung 6

Darstellung des Zeitverlaufes einer Cytochrom-P450/Carrier-Inhibition und Induktion am Beispiel eines Tyrosinkinaseinhibitors z. B. Sunitinib mit Ketoconazol (Inhibitor) oder Rifampicin (Induktor); modifiziert nach [51]

Abkürzungen

TKI = Tyrosinkinaseinhibitor

c(W) = Konzentration des Wirkstoffes im Plasma



KLINISCH-PHARMAKOKINETISCHE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN ARPI

Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid weisen klinisch-pharmakokinetische Unterschiede auf (■ **Tab. 4**). Darolutamid sollte möglichst in Verbindung mit Nahrung aufgenommen werden, um die Absorption zu verbessern. Enzalutamid hat eine lange Halbwertszeit, was zum Beispiel beim Absetzen berücksichtigt werden sollte. Der starke induktive Effekt von Enzalutamid auf CYP3A4 kann dementsprechend auch bis zu vier bis sechs Wochen andauern. Darolutamid hat einen besonders niedrigen Verteilungsquotienten zwischen ZNS und Blut [50, 43, 46, 44].

Parameter	Apalutamid	Darolutamid	Enzalutamid
Absorption	f: ca. 100 % c(max): 5,9 µg/ml	f: (30–)60 % c(max): 4,8 µg/ml Einnahme zum Essen	f: ≥84 % c(max): 16,6 µg/ml
Distribution	V(d): 276 L PPB: 95–96 %* c(ZNS/Blut): 0,85	V(d): 119 L PPB: 92–99,8 %* c(ZNS/Blut): < 0,2	V(d): 110 L PPB: 95–98 %* c(ZNS/Blut): 0,81
Metabolismus	Via CYP2C8, CYP3A4, CES Aktiver Metabolit: N-Desmethyl- Apalutamid (ca. 1:1)	Via CYP3A, UGT1A9, UGT1A1, AKR1C Aktiver Metabolit: Keto-Darolutamid (ca. 1,7:1)**	Via CYP2C8 (CYP3A) Aktiver Metabolit: N-Desmethyl- Enzalutamid (1:1)
Elimination	65 % renal 24 % fäkal HWZ: ca. 3 Tage	63 % renal 32 % fäkal HWZ: ca. 20 Std.	71 % renal 14 % fäkal HWZ: 6 (3–10) Tage HWZ: ca. 8–9 Tage***

HERAUSFORDERUNG POLYPHARMAZIE

Mehr als die Hälfte der Patienten mit einem Prostatakarzinom hat mindestens eine chronische Begleiterkrankung, die mit entsprechenden Medikamenten behandelt wird. Eine Polypharmazie liegt vor, wenn mindestens fünf Arzneimittel/Tag eingenommen werden. Die Prävalenz liegt altersabhängig zwischen 13 und 92 % [52, 53]. Um die möglichen Arzneimittelinteraktionen der ARPI in der täglichen Praxis besser einschätzen zu können und um relevante Interaktionen zu vermeiden, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Tabellen veröffentlicht. Es fällt auf, dass Darolutamid ein vergleichsweise geringes Interaktionspotenzial aufweist [43, 50, 54, 55, 56].

FAZIT

- Immunhistochemische und molekularpathologische Analysen des Tumorgewebes ermöglichen nicht nur eine Abschätzung von Malignität und Prognose, sondern auch eine zielgerichtete und personalisierte Therapie.
- Alterationen des Tumorsuppressors PTEN führen zu einer Aktivierung eines alternativen Signalweges, der das Tumorstadium unabhängig vom bekannten Androgen-Rezeptorsignalweg vorantreibt.
- Die Liquid Biopsy mit ctDNA bietet die Chance, die Heterogenität des Tumorgewebes besser zu erfassen als eine klassische Biopsie. Außerdem kann die ctDNA-Konzentration unabhängig vom PSA-Wert als belastbarer Parameter für das Therapieansprechen genutzt werden.

Tabelle 4

Klinisch-pharmakokinetische Eigenschaften der ARPI. Diese Darstellung dient nicht dem Direktvergleich; modifiziert nach [50, 44, 43, 46]

*Ausgangssubstanz und aktiver Metabolit
**Quotient aus Metaboliten/Ausgangssubstanz

***N-Desethylenzalutamid

Abkürzungen

f = Bioverfügbarkeit

V(d) = Verteilungsvolumen

PPB = Plasmaproteinbindung

c = Konzentration

ZNS = Zentralnervensystem

CYP = Cytochrom P450

UGT = Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase

AKR1C = Aldo-Keto-Reduktasefamilie

Isoform 1C

HWZ = Halbwertszeit

- Alterationen des Tumorsuppressors TP53 stellen eine besondere Herausforderung bei der Behandlung von Patienten mit mHSPC und mCRPC dar.
- Für alle ARPI sind Wechselwirkungen mit unterschiedlich stark ausgeprägten induktiven und inhibierenden Effekten bekannt, aber In-vivo-Daten stehen nur sehr begrenzt zur Verfügung.
- Durch Interaktionen ausgelöste pharmakokinetische Veränderungen bedeuten nicht automatisch eine Änderung der Dosierung. Ein engmaschiges Monitoring ist zielführend.
- Konzepte zur Visualisierung von ARPI-Interaktionen sind in der Praxis hilfreich, um leichte/moderate und starke pharmakokinetische Auswirkungen einer Interaktion im Vorfeld besser abschätzen zu können.

LITERATUR

1. Francini E et al. Time of metastatic disease prevention and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018; 78(12):889–895
2. Haffner MC et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2021;18:79–92
3. Pobel C et al. Phenotypic and genomic characterization of de novo metastatic prostate cancer: An ancillary study of the PEACE-1 phase III trial. *Ann Oncol* 2024;35:1595MO
4. Adrikopoulou A et al. „The emerging role of capivasertib in breast cancer“. *Breast* 2022; 63:157–167
5. Brown JS, Banerji U. Maximising the potential of AKT inhibitors as anti-cancer treatments. *Pharmacol Ther* 2017;172:101–115
6. Davies BR et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther* 2012;11:873–887
7. Pompura SL, Dominguez-Villar M. The PI3K/AKT signaling pathway in regulatory T-cell development, stability, and function. *J Leukoc Biol* 2018;103(6):1065–1076
8. Glaviano A et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer* 2023;22:138
9. Altomare DA, Testa JR. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene* 2005;24(50):7455–7464
10. Liu P et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:627–644
11. Taylor BS et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010;18(1):11–22
12. Jamaspishvili T et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15:222–234
13. Song MS et al. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13(5):282–296
14. Zhang JY et al. Prognostic value of PTEN in de novo diagnosed metastatic prostate cancer. *Asian J Androl* 2022;24(1):50–55
15. Thouvenin J et al. 624P Prevalence and clinical impact of PTEN status in patients (pts) with de novo metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Ann Oncol* 2021; 32(S5):S661
16. Grist E et al. Transcriptome classification of PTEN inactivation to predict survival benefit from docetaxel at start of androgen deprivation therapy (ADT) for metastatic prostate cancer (PC): An ancillary study of the STAMPEDE trials. *J Clin Oncol* 2025;43(16): suppl.5003
17. Fizazi K et al. Capivasertib plus abiraterone in PTEN-deficient metastatic hormone-sensitive prostate cancer: CAPitello-281 phase III study. *Ann Oncol* 2025;37:53–68

18. National Cancer Institute. Germline mutation. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/germline-mutation>. Letzter Zugriff am: 16.08.2025
19. National Cancer Institute. Somatic mutation. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/somatic-mutation>. Letzter Zugriff am: 16.08.2025
20. Dentre SC et al. Principles of Reconstructing the Subclonal Architecture of Cancers. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(8):a026625
21. Medline Plus. How is genetic testing done? <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/testing/procedure>. Letzter Zugriff am: 16.08.2025
22. National Cancer Institute. BRCA gene changes: Cancer Risk and Genetic Testing. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#q1>. Letzter Zugriff am: 16.08.2025
23. Foundation Medicine. FoundationOne® Liquid CDx. https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-liquid-cdx?gclid=CjwKCAiAzNj9BRBDEiwAPsL0d8b-QIB8OLKmkZl3YvKVIUEpsFbZq1_8rpk9-tqLkQXvNYget_t7ZR0C-EcQAvD_BwE. Letzter Zugriff am: 16.08.2025
24. Cimadamore A et al. Circulating Tumor DNA Testing for Homology Recombination Repair Genes in Prostate Cancer: From the Lab to the Clinic. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5522
25. American Cancer Society. Tests to diagnose and stage prostate cancer. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>. Letzter Zugriff am: 17.08.2025
26. Boerrigter E et al. Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:219–230
27. Joosse SA, Pantel K. Tumor-Educated Platelets as Liquid Biopsy in Cancer Patients. *Cancer Cell* 2015;28(5):552–554
28. Plon SE et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008;29(11):1282–1291
29. Richards S et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and genomics and the Association of Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–424
30. Maxwell et al. Inherited TP53 Variants and Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2022;81(3): 243–250
31. Von Amsberg G, Paulsen F-O. Molekulare Testung des Prostatakarzinoms: wann, wie und mit welcher Konsequenz? *Aktuelle Urol* 2024;55(02):123–133
32. Olmos D et al. Impact of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) alterations on metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) outcomes by disease volume. *J Clin Oncol* 2025;43(16):suppl.5094
33. Attard G et al. Phase 3 AMPLITUDE trial: Niraparib (NIRA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) patients (pts) with alterations in homologous recombination repair (HRR) genes. *J Clin Oncol* 2025;43:suppl17; abstr LBA5006
34. Jaleh Fallah et al. Efficacy of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors by Individual Genes in Homologous Recombination Repair Gene-Mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A US Food and Drug Administration Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 2024;42(14):1687–1698
35. Carreira S et al. Biomarkers Associating with PARP Inhibitor Benefit in Prostate Cancer in the TOPARP-B Trial. *Cancer Discov* 2021;11(11):2812–2827
36. De Bono JS et al. Baseline ctDNA analyses and associations with outcomes in taxane-naïve patients with mCRPC treated with 177Lu-PSMA-617 versus change of ARPI in PSMAfore. *J Clin Oncol* 2024;42:suppl.16,abstr.5008
37. Von Amsberg G et al. Targeting TROP2 in aggressive variant and neuroendocrine prostate cancer. *J Clin Oncol* 2025;5 suppl. 171
38. Lipp, H-P. Arzneimittelwirkungen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik; Definitionen. In: Merseburger AS, Kramer MW (Hrsg.) *Medikamente in der Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2021
39. Paine MP et al. The Human Intestinal Cytochrome P450 „Pie“. *Drug Metab Disp* 2006; 34(5):880–886
40. Gundert-Remy U et al. Extrahepatic metabolism at the body's internal-external interfaces. *Drug Metab Rev* 2014;4(6):291–234

41. Gay C et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: a focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol* 2017;35(3):259–280
42. Lennep BW et al. Enzalutamide: Understanding and Managing Drug Interactions to Improve Patient Safety and Drug Efficacy. *Drug Saf* 2024;47(7):617–641
43. Fachinformation Enzalutamid (XTANDI®), Stand Juni 2025
44. Fachinformation Apalutamid (ERLEADA®), Stand Januar 2025
45. Fachinformation Docetaxel (TAXOTERE®), Stand November 2023
46. Fachinformation Darolutamid (NUBEQUA®), Stand Juli 2025
47. Fachinformation Talazoparib (TALZENNA®), Stand Juni 2025
48. Fachinformation Abirateron (ZYTIGA®), Stand Juni 2022
49. Del Re M et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamid. *Cancer Treat Rev* 2017;55:71–82
50. Lipp H-P et al. Androgenrezeptor-gerichtete Therapien – klinisch relevante Interaktionen vermeiden. *Akt Urol* 2025
51. Lipp H-P. Wechselwirkungsrisiken mit zielgerichtet wirksamen, niedermolekularen Arzneistoffen in der klinischen Onkologie. *Arzneimitteltherapie* 2019;37:200–210
52. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol* 2011;12(13):1249–1257
53. Jamani R et al. High prevalence of potential drug-drug interactions in patients with castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(11):1391–1399
54. Bolek H et al. Androgen receptor pathway inhibitors and drug-drug interactions in prostate cancer. *ESMO Open* 2024;9(11):1–16
55. Zurth C et al. Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019;44(6):747–759
56. Lee CA et al. Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design. *Drug Metab Disp* 2015;43(4):490–505

Referenten

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

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp
Chefapotheker a. D.
Lehrbeauftragter der Universität Tübingen
Fachapotheker für klinische Pharmazie

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: Navaporn – 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.



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 16.900 EUR

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 21.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

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

Prof. Dr. Hans-Peter Lipp erhielt Honorare von Amarin, Alexion, Almiral, Amgen, AstraZeneca, Bayer-Vital, BeiGene, CSL, Daiichi-Sankyo, FomF, Fresenius, Hexal-Sandoz, Novartis, Pfizer, Pharma Cosmos, Roche Pharma, P&G, Sanofi, Servier, Sobi, Samsung, Takeda und Vifor.

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 klonalen Evolution im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms ist falsch?

- Während der lokalen Tumorprogression entwickeln sich mehrere Zellklone mit unterschiedlichen genetischen Alterationen.
- Durch den Selektionsdruck einer systemischen Therapie wird die genetische und phänotypische Evolution der Tumorzellklone beeinflusst.
- Alle therapeutisch relevanten Mutationen sind bereits in den Stammzelllinien der Organogenese angelegt.
- Während der Organogenese entwickelt sich ein Mosaik von gutartigen subklonalen Zellpopulationen.
- Während der lokalen Tumorprogression entwickelt sich immer nur der bösartigste Zellklon weiter, während die anderen Klone absterben.

? Bei einem Patienten mit mHSPC ergibt die Immunhistochemie einen PTEN-Verlust. Welche Implikationen hat dieser Befund für die Beratung zur Prognose und zum weiteren Krankheitsverlauf?

- Ein AKT-Inhibitor kommt zur Verbesserung der Prognose nicht infrage, da unwirksam.
- Bessere Wirksamkeit der Hormontherapie
- Erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt
- Verkürzte Zeit bis zur Kastrationsresistenz und schlechtere Prognose
- Keine Auswirkungen, da PTEN nicht relevant ist.

? Ein Patient mit einem mHSPC wird mit einer ADT und einem ARPI behandelt. Welche Interaktionen sind zu beachten, wenn der Patient antikoaguliert werden muss?

- Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A eliminiert. Bei gleichzeitiger Applikation mit Enzalutamid und Apalutamid muss mit einer beschleunigten Elimination gerechnet werden.
- Für Abirateron sind keine Interaktionen mit Antikoagulanzen bekannt.
- Prasugrel kann ohne Dosisanpassungen eingesetzt werden.
- Wenn der Patient mit Darolutamid behandelt wird, ist die CYP3A-Induktion im Vergleich zu Enzalutamid und Apalutamid nur schwach ausgeprägt.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zur Interpretation von molekulargenopathologischen Befunden ist falsch?

- Ein Stoppcodon (*) kennzeichnet eine Position im genetischen Code, aus der durch einen vorzeitigen Stopp der Auslesung ein verkürztes und nicht funktionsfähiges Protein resultiert.
- Je niedriger die Allelfrequenz einer Alteration, desto höher dessen klinische Relevanz.
- „c.455dupC“ bedeutet, dass in der coding DNA-Sequenz (c.) an Position 455 eine duplizierte Cytosin-Base (dupC) vorliegt.
- Bei einem Frameshift ändert sich an einer definierten Stelle des Genoms die Lesart des Proteins.
- Die hohe Allelfrequenz einer Alteration passt zu einer Keimbahnmutation.

? Genetische Alterationen beim Prostatakarzinom werden nach der ACMG-Einteilung klassifiziert. Welche Klasse hat die höchste Pathogenität?

- II
- III
- IV
- V
- VII

? Ein Patient mit Prostatakarzinom nimmt Rosuvastatin ein. Welche Maßnahme ist angezeigt, wenn eine Behandlung mit Darolutamid geplant wird?

- Es sind keine Maßnahmen zu beachten, da keine Interaktion bekannt ist.
- Es besteht ein erhöhtes Allergierisiko, deshalb sollte prophylaktisch Prednisolon verordnet werden.
- Darolutamid hemmt potent das ABCG2-Effluxprotein (BCRP), über das Rosuvastatin ausgeschieden wird, sodass auf z. B. Atorvastatin ausgewichen werden sollte.
- Die Rosuvastatin-Dosis muss erhöht werden, da Darolutamid die Elimination steigert.
- Darolutamid und Rosuvastatin hemmen sich gegenseitig, sodass zusätzlich eine Chemotherapie zu erwägen ist, um das Prostatakarzinom zu behandeln.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Bei einem Patienten besteht der Verdacht auf ein hereditäres Prostatakarzinom (z. B. Li-Fraumeni-Syndrom). Welcher Rat im Rahmen der Familienberatung ist richtig?

- Es besteht ein 50%iges Vererbungsrisiko bei Keimbahnmutationen, deshalb ist eine genetische Beratung zu empfehlen.
- Für die Familienberatung sind grundsätzlich nur somatische Mutationen relevant.
- Es ist ein sofortiges Screening aller Verwandten angezeigt.
- Die Familienberatung ist nicht erforderlich, da für die Nachkommen kein Risiko besteht.
- Da die Erkrankung sehr selten ist, kann der Verdacht ignoriert werden.

? Welche Aussage zu Wechselwirkungen von ARPI ist richtig?

- Enzalutamid hemmt das ABCG2-Effluxprotein (BCRP).
- Darolutamid ist ein starker CYP3A4-Induktor.
- Enzalutamid kann die Elimination von Amlodipin deutlich beschleunigen und dadurch zum Blutdruckanstieg führen.
- Darolutamid hat keinen Einfluss auf die Elimination von Rosuvastatin.
- Abirateron kann als CYP2D6-Induktor die Ausscheidung von Dextromethorphan beschleunigen.

? Nach wie vielen Halbwertszeiten ist nach Absetzen eines Inhibitors der Wirkstoff eliminiert und keine Interaktion mehr zu erwarten?

- 0,5 Halbwertszeiten
- Eine Halbwertszeit
- Zwei Halbwertszeiten
- Drei Halbwertszeiten
- Vier bis fünf Halbwertszeiten

? Welche Vorgehensweise ist richtig, wenn ein Patient mit einem Prostatakarzinom mehr als fünf Medikamente gleichzeitig einnimmt (Polypharmazie)?

- Sofortiges Absetzen aller Medikamente
- Nur ein engmaschiges Monitoring des PSA-Wertes
- Dosisanpassungen sind grundsätzlich nicht erforderlich.
- Interaktionen können ignoriert werden.
- Engmaschiges Monitoring und Nutzung von Interaktionstabellen, da bei mehr als 50 % der Patienten Komorbiditäten vorliegen