



# State-of-the-Art und Neues zum Prostatakarzinom

Prof. Dr. Christian Schwentner, Stuttgart

## Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland bei Männern die dritthäufigste Tumorerkrankung und zugleich die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache. Der Anteil an Patienten, bei denen die Erkrankung erst im metastasierten Stadium entdeckt wird, ist vergleichsweise hoch, die Therapie dann entsprechend herausfordernd.

In den letzten Jahren wurden einige neue Optionen zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen, sowohl für Patienten, deren Tumoren noch auf eine Androgendeprivationstherapie (ADT) ansprechen, als auch für solche, die kastrationsresistent geworden sind. Die Vielfalt an neu zugelassenen Behandlungsoptionen macht die Planung der Therapie und der Therapiesequenz anspruchsvoll. Die vorliegende CME-Fortbildung bietet einen Überblick über die aktuellen Behandlungsoptionen und über mögliche neue Therapiestrategien.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms,
- ✓ aktuelle Therapiestandards beim metastasierten Prostatakarzinom,
- ✓ Möglichkeiten zur Behandlung von Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom,
- ✓ die Vor- und Nachteile verschiedener Therapiekonzepte,
- ✓ vielversprechende neue Optionen zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

## Redaktionelle Leitung/Realisation

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



**DAS PROSTATAKARZINOM – EINE HÄUFIGE ERKRANKUNG**

Mit jährlich über 60.000 Neuerkrankungen ist das Prostatakarzinom noch vor Tumoren der Lunge und des Darms das häufigste Krebsleiden bei Männern in Deutschland [1]. Unter den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht der Prostatakrebs bei Männern mit einem prozentualen Anteil von 11,3 % an dritter Stelle, bei der Betrachtung sämtlicher Todesursachen mit 3,1 % an sechster Stelle [2].

Seit der Etablierung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Screeningmarker werden Prostatakarzinome immer häufiger in frühen und potenziell kurablen Tumorstadien erkannt. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und einer verbesserten Primärdiagnostik muss in Zukunft deshalb mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz dieser Erkrankung gerechnet werden [2].

**DER NATÜRLICHE VERLAUF DER ERKRANKUNG**

Unbehandelt hat das Prostatakarzinom normalerweise einen langsamen, natürlichen Verlauf, sodass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn bis 15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren [2]. Eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms ist allerdings nur im organbegrenzten Stadium möglich, das metastasierte Prostatakarzinom ist normalerweise nicht mehr heilbar.

Zwar kann heute bei einem großen Teil der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit den verfügbaren Behandlungsoptionen Operation und Strahlentherapie eine Heilung erreicht werden, bei einem Teil der Betroffenen tritt jedoch im Lauf der Zeit ein biochemisches Rezidiv auf, also ein erneuter, durch ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung bedingter, Anstieg des PSA-Wertes.

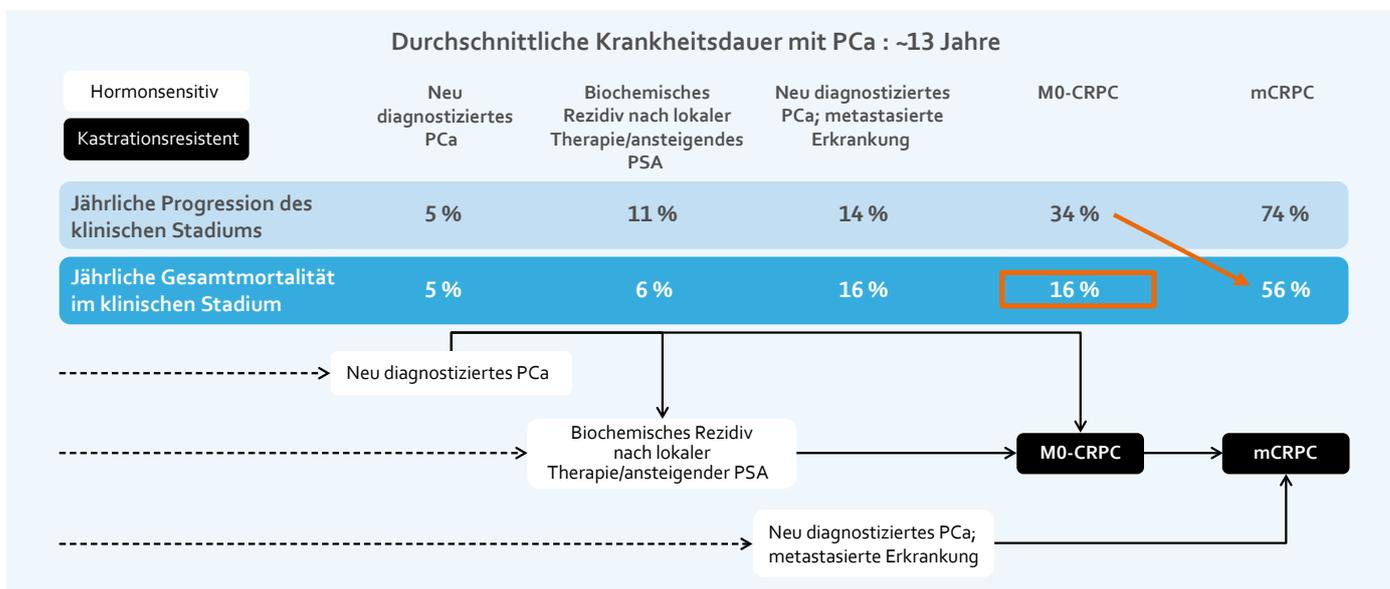
Aus einem biochemischen Rezidiv entwickelt sich in der Regel über einen längeren Zeitraum eine metastasierte Tumorerkrankung, es treten Fernmetastasen auf, und es kommt letztendlich zum tumorbedingten Tod. Da das Prostatakarzinom ein testosteronabhängiger Tumor ist, lässt sich das Tumorwachstum durch eine Androgendeprivationstherapie (ADT) zunächst erfolgreich verzögern.

Ein hormonsensitives/-sensibles Prostatakarzinom (HSPC) entspricht einem Krankheitsstadium, in dem der Tumor auf eine ADT anspricht [4]. Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten HSPC (mHSPC) – besonders diejenigen mit einem Hochrisiko-mHSPC – haben in der Regel eine schlechte Prognose.

Nach einer gewissen Behandlungsdauer entsteht eine Hormon- oder Kastrationsresistenz, sodass der Tumor trotz der ADT fortschreitet ([metastasiertes] kastrationsresistentes Prostatakarzinom = [m]CRPC). Das kastrationsresistente Stadium des Prostatakarzinoms ist in den meisten Fällen, auch nach initial kurativer Therapie, das endgültige und letal endende Tumorstadium (● **Abb. 1**).

**Abbildung 1**  
Prostatakarzinom: Der natürliche Verlauf der Erkrankung; modifiziert nach [21]

PCa = Prostatakarzinom;  
PSA = Prostata-spezifisches Antigen;  
M0-CRPC = nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes PCa;  
mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes PCa



## WELCHE PATIENTEN STERBEN AM PROSTATAKARZINOM?

Während die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom bei nahezu 100 % liegt, reduziert sich diese bei metastasierter Erkrankung auf 30 % [5].

Von 100 durch das Prostatakarzinom bedingten Todesfällen entfallen 56 auf Patienten mit Tumoren, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose metastasiert waren, und 44 auf Patienten mit primär lokalisierten Tumoren, die im Verlauf der Therapie Metastasen gebildet haben [6].

## METASTASIERTES PROSTATAKARZINOM

In der klinischen Praxis kommen zwei Szenarien vor, in denen ein Prostatakarzinom im metastasierten Stadium diagnostiziert wird: Entweder primär (de novo) – das heißt, das Prostatakarzinom ist in seinem natürlichen Verlauf so weit fortgeschritten, dass bei dem betreffenden Patienten Symptome aufgetreten sind, die zur Entdeckung des Tumors geführt haben – oder sekundär, was bedeutet, dass die Metastasierung im Verlauf der Therapie eines zunächst lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Tumors entstanden ist.

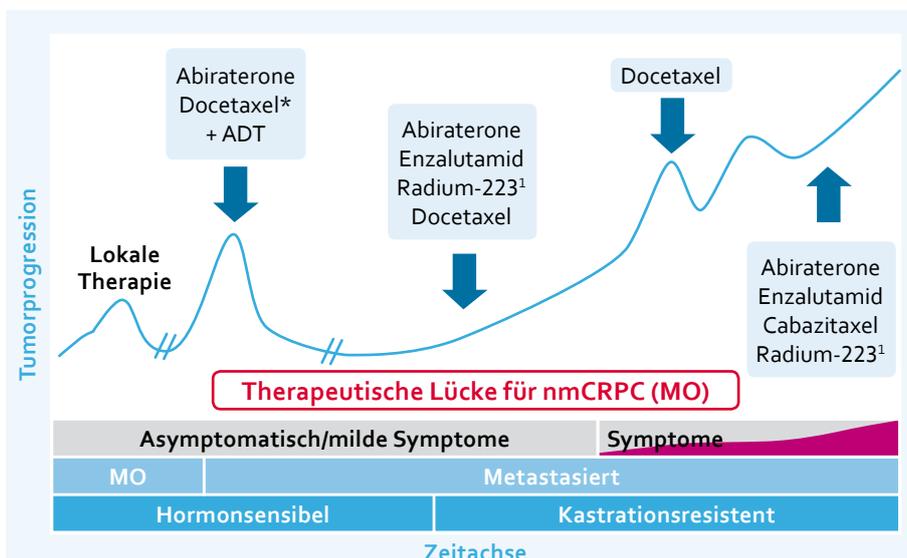
In welchem Stadium ein Prostatakarzinom entdeckt wird, ist weltweit sehr verschieden: In den USA sind weniger als 5 % der neu diagnostizierten Karzinome primär metastasiert, in Europa zwischen 5 % und 30 % und in Asien über 60 % [3]. Global betrachtet ist die Zahl der de novo diagnostizierten metastasierten Prostatakarzinome somit insgesamt hoch.

## THERAPIEOPTIONEN IM METASTASIERTEN STADIUM

Bis vor etwa 20 Jahren gab es für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom nur sehr wenige Therapieoptionen. Lange Zeit stand lediglich die Hormonentzugstherapie (ADT) entweder durch bilaterale Orchiektomie oder durch Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analoga, GnRH-Antagonisten und Östrogenen zur Verfügung. Später kamen Antiandrogene der ersten Generation wie Bicalutamid hinzu.

In den letzten Jahren wurden jedoch etliche neue Behandlungsoptionen für die Sequenztherapie des metastasierten Prostatakarzinoms entwickelt, so z. B. Chemotherapien wie Docetaxel oder Cabazitaxel, verschiedene Antiandrogene der zweiten Generation wie Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid oder die Radiopharmakotherapie mit Radium-223-dichlorid (■ Abb. 2).

Weiterer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen besteht allerdings noch für Patienten mit nicht metastasiertem CRPC (nmCRPC/MO/CRPC).



**Abbildung 2**

Therapieoptionen zur Behandlung des Prostatakarzinoms im Krankheitsverlauf; mod. nach [21, 22, 28, 36, 37, 38, 39]

nmCRPC (MO) = nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes PCa;  
 \*Docetaxel ist zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten PCa (mCRPC) zugelassen.  
 ¹Radium-223-dichlorid wird in Kombination mit einem LHRH (Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon)-Analogon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten PCa (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist

### METASTASIERTES, HORMONSENSITIVES PROSTATAKARZINOM

Die größten Fortschritte wurden in den letzten Jahren beim mHSPC gemacht. In den Studien CHAARTED und STAMPEDE konnten 2015 und 2016 gezeigt werden, dass eine zusätzlich zur ADT gegebene Chemotherapie mit Docetaxel das Überleben von Patienten mit mHSPC gegenüber der alleinigen ADT signifikant verlängert [7, 8].

In der LATITUDE-Studie wurde 2017 nachgewiesen, dass Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC durch eine Dreifachtherapie mit ADT, dem steroidalen Androgen-Biosynthesehemmer Abirateron und Prednison gegenüber der alleinigen ADT durch ein signifikant längeres Überleben profitieren (+16,8 Monate) [9].

2019 konnte dann in der ARCHES-Studie nachgewiesen werden, dass eine ADT in Kombination mit Enzalutamid das radiografische progressionsfreie Überleben bei Patienten mit mHSPC im Vergleich zur ADT allein signifikant verlängert. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht reif [10].

### LEITLINIENEMPFEHLUNGEN mHSPC INTERNATIONAL

Der Ergebnisse der genannten Studien haben inzwischen bereits Eingang in die Empfehlungen internationaler Leitlinien gefunden, darunter die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) [11], der European Society for Medical Oncology (ESMO) [12] und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [13].

Alle Leitlinien empfehlen gleichlautend, fitten Patienten mit mHSPC eine ADT plus Chemotherapie (Docetaxel) in der Erstlinie anzubieten. Eine alleinige ADT sollte nur bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden. Als alternative Erstlinientherapie wird ebenfalls die Kombination aus ADT und Abirateron in allen Leitlinien genannt.

### LEITLINIENEMPFEHLUNGEN mHSPC NATIONAL

Auch die deutsche „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ enthält die klare Empfehlung, Patienten in gutem Allgemeinzustand mit mHSPC zusätzlich zur Androgendeposition eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) zu geben (Empfehlungsgrad Level B, Evidenzlevel 1+; starke Empfehlung mit 100 % Gesamtzustimmung) [2].

### NEUES ANTIANDROGEN BEIM mHSPC

Darolutamid ist ein nicht steroidaler Androgenrezeptor-Antagonist, der mit hoher Affinität an den Rezeptor bindet und eine starke antagonistische Wirkung zeigt. Dies hemmt die Funktion des Androgenrezeptors und damit das Wachstum der Tumorzellen. Darolutamid unterscheidet sich in seiner Molekülstruktur von Enzalutamid und Apalutamid. In einem präklinischen Modell konnte gezeigt werden, dass diese spezifische Struktur offenbar der Grund dafür ist, dass Darolutamid die Blut-Hirn-Schranke im Gegensatz zu den beiden anderen Antiandrogenen nur in sehr geringem Ausmaß durchdringt [26, 27].

Zurzeit wird Darolutamid bei Patienten mit mHSPC in der doppelblinden Phase-III-Studie ARASENS in Kombination mit einer ADT plus Docetaxel im Vergleich zu ADT plus Docetaxel geprüft; primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben [14, 15]. Ziel der Studie ist es herauszufinden, ob bei Patienten mit mHSPC mit dem intensiveren Therapiekonzept ein Überlebensvorteil gegenüber der bisherigen Strategie erreicht werden kann.

## mCRPC: ENTSCHEIDUNGSFINDUNG IN DER PRAXIS

Bei Patienten mit Prostatakarzinom führen im Verlauf der Erkrankung verschiedene Mechanismen wie die intrinsische Androgenproduktion des Tumors über alternative Signalwege und Mutation und Amplifikation am Androgenrezeptor dazu, dass schon geringe Androgenkonzentrationen ausreichen, um die Tumorzellen zu stimulieren, sodass ein Progress eintritt [17].

Gemäß der aktuellen EAU-Leitlinie wird das Vorliegen eines metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) definiert als ein biochemischer Progress (drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege im Abstand von einer Woche mit zweimaligem Anstieg über 50 % und PSA >2 ng/ml) oder eines radiologischen Progresses (mindestens zwei neue Metastasen oder eine Weichteilläsion unter Verwendung der RECIST-Kriterien) bei Serumtestosteronspiegeln <50 ng/ml auf Kastrationsniveau [18].

Substanz	Studie	Vergleich	Patienten Population	Progress (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)	OS-Benefit (Monate)
Abirateron+ Prednison	COUGAR 302 [19]	Placebo +Prednison	mCRPC, chemo-naiv, mild oder asymptomatisch, keine viszerale Filiae, ECOG 0-1	rPFS 16,5 vs. 8,2	34,7 vs. 30,3	<b>+4,4</b>
	COUGAR 301 [41]	Placebo +Prednison	mCRPC, ECOG 0-2 nach Docetaxel	rPFS 5,6 vs. 3,6	15,8 vs. 11,2	<b>+4,6</b>
Enzalutamid	PREVAIL [20]	Placebo	mCRPC, chemo-naiv, gering oder asymptomatisch, ECOG 0-1	rPFS 20,0 vs. 5,4	35,3 vs. 31,3	<b>+4,0</b>
	AFFIRM [42]	Placebo	mCRPC, ECOG 0-2 nach Docetaxel	rPFS 8,3 vs. 2,9	18,4 vs. 13,6	<b>+4,8</b>
Radium-223+ BSoC	ALSYMPCA [29]	Placebo + BSoC	mCRPC, Docetaxel erhalten oder nicht chemofähig oder Chemo nicht gewünscht, symptomatische Knochenfiliae, keine viszerale Filiae, ECOG 0-2	SSE 15,6 vs. 9,8	14,9 vs. 11,3	<b>+3,6*</b>
Docetaxel+ Prednison	TAX 327 [43]	Mitoxantron	mCRPC, Kanowsky Index ≥60 %, chemofähig	k.A.	Doce 3-weekly: 18,9 vs. 16,5	<b>+2,4</b>
Cabazitaxel+ Prednison	TROPIC [44]	Mitoxantron	mCRPC, Docetaxel bereits erhalten, ECOG 0-2, chemofähig	PFS 2,8 vs. 1,4	15,1 vs. 12,7	<b>+2,4</b>

Für die Erstlinientherapie des mCRPC sind das Chemotherapeutikum Docetaxel sowie die Androgenrezeptor-Antagonisten Abirateron und Enzalutamid zugelassen. Für beide sekundären Androgenrezeptor-Antagonisten wurde jeweils in der COUGAR-302- (Abirateron) sowie der PREVAIL-Studie (Enzalutamid) ein signifikant höheres Gesamtüberleben (OS; 34,7 versus 30,3 Monate sowie 35,3 versus 31,1 Monate) gegenüber der Placebogruppe nachgewiesen [19, 20].

In der Therapiesequenz kann ein Wechsel der Wirkstoffe Docetaxel, Abirateron und Enzalutamid erfolgen [2]. Ebenso finden Cabazitaxel als Zweitlinientherapie nach Docetaxel Verwendung. Für Patienten mit ossärer Metastasierung kann die Radiopharmakotherapie mit Radium-223-dichlorid nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC eingesetzt werden, eine mögliche Option für die Drittlinie ist die Lutetium<sup>117</sup>-PSMA-(Prostata-spezifisches Membranantigen-)Radionuklid-Liganden-Therapie. Da alle Zulassungsstudien in Gegenwart einer ADT erfolgten, ist deren Fortführung bei der Therapieumstellung obligat [2].

Die Antwort auf die Frage nach der optimalen Therapiesequenz beim mCRPC ist derzeit noch nicht abschließend gefunden. In der Praxis müssen bei der Wahl der Therapie daher neben tumorspezifischen Faktoren auch patientenspezifische Faktoren wie der ECOG-(Eastern Cooperative Oncology Group-)Status und Komorbiditäten berücksichtigt werden [2].

**Tabelle 1**

Übersicht der zulassungsrelevanten Studien für Wirkstoffe zur Behandlung des mCRPC; mod. nach [40]

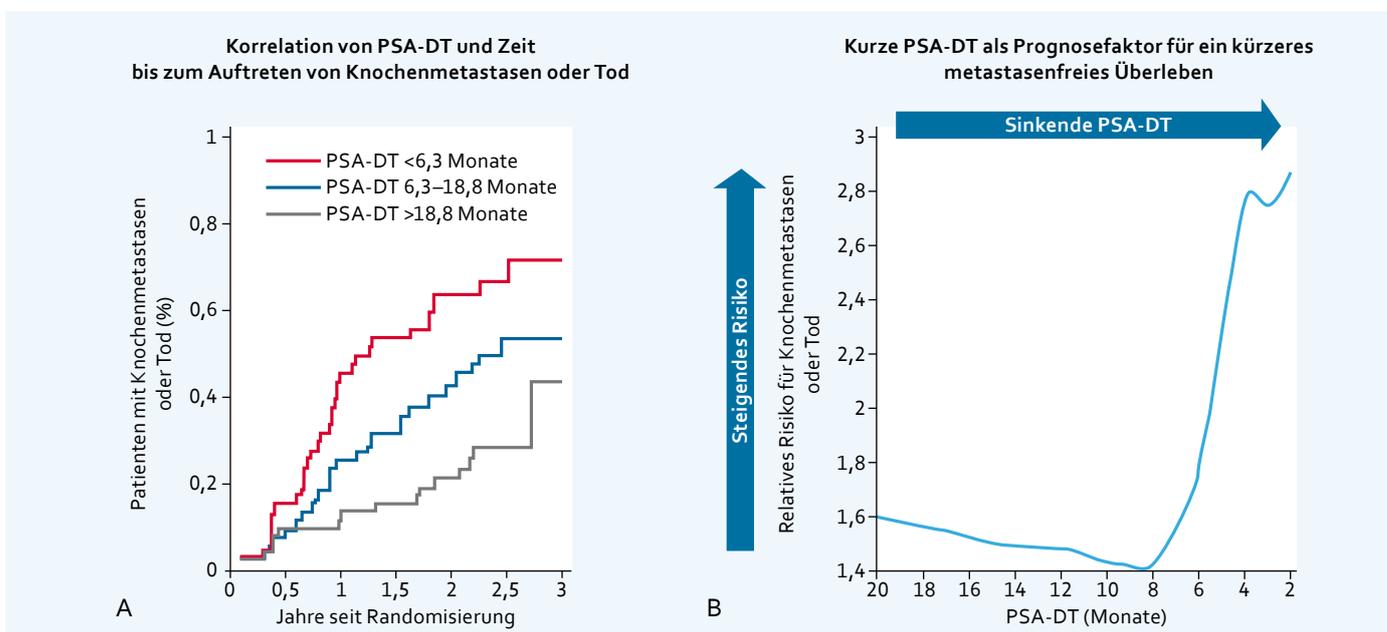
**SONDERFALL M0CRPC**

Einen Sonderfall des CRPC stellt das Stadium des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (M0CRPC) dar. Ein M0CRPC liegt vor, wenn unter einer ADT trotz eines Serumtestosteronspiegels auf Kastrationsniveau (<50 ng/ml) ein biochemisches Rezidiv auftritt und in der Bildgebung keine Fernmetastasen nachweisbar sind [21].

**KURZE PSADT – HOHES RISIKO**

Das Metastasierungsrisiko ist bei Patienten mit M0CRPC, die etwa 7 % aller Männer mit Prostatakarzinom in Europa ausmachen, besonders hoch, wenn sie eine kurze PSA-Verdopplungszeit (PSADT)  $\leq 10$  Monate haben [22, 24].

Bei einer PSADT <6 Monaten liegt die Wahrscheinlichkeit, am Prostatakarzinom innerhalb von 1,5 bis zwei Jahren zu versterben, bei 75 %. Beträgt die PSADT mehr als 20 Monate, ist die Wahrscheinlichkeit, an der Krebserkrankung zu versterben oder Metastasen zu entwickeln, geringer und liegt bei etwa 30 % bis 40 % [23].

**Abbildung 3**

- A) Korrelation der PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Verdopplungszeit (PSADT) mit der Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen oder Tod.
- B) Kurze PSADT als Prognosefaktor für ein kürzeres metastasenfreies Überleben; mod. nach [23; 24]

**NEUE BEHANDLUNGSOPTION FÜR HOCHRISKO-M0CRPC-PATIENTEN**

Bis vor Kurzem wurde Patienten mit einem M0CRPC ein abwartendes Verhalten unter Beibehaltung der ADT angeboten. Mittlerweile steht mit Apalutamid für Patienten mit Hochrisiko-M0CRPC jedoch eine wichtige neue Behandlungsoption zur Verfügung. Geprüft wurde Apalutamid plus ADT im Vergleich zu Placebo plus ADT in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie SPARTAN; primärer Endpunkt war das metastasenfreie Überleben (MFS) [25].

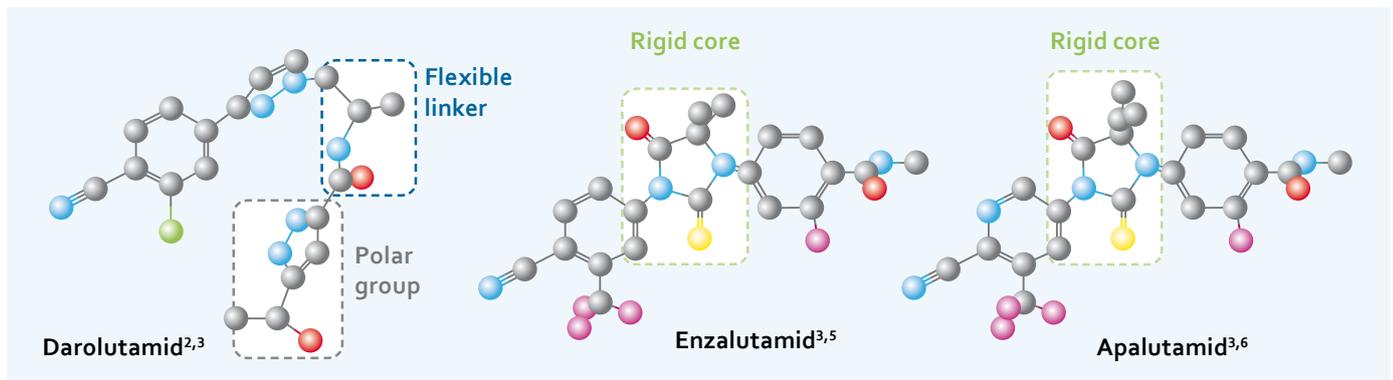
**MEHR ALS DREI JAHRE METASTASENFREIES ÜBERLEBEN**

In SPARTAN verlängerte die Therapie mit Apalutamid plus ADT das mediane MFS gegenüber Placebo plus ADT signifikant um mehr als zwei Jahre (40,5 versus 16,2 Monate;  $p < 0,0001$ ) [25].

**ALTERNATIVEN ZU APALUTAMID**

Ebenfalls zum Einsatz kommen bei Patienten mit M0CRPC und hohem Metastasierungsrisiko (PSADT <10 Monate) zugelassen ist Enzalutamid [16].

In der klinischen Prüfung befindet sich zudem das neuartige Antiandrogen Darolutamid [26], das sich in seiner Molekülstruktur deutlich von Enzalutamid und Apalutamid unterscheidet (■ Abb. 4).



### APALUTAMID, ENZALUTAMID, DAROLUTAMID

Ein wichtiger Unterschied zwischen den Antiandrogenen Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid liegt in ihrer Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren: Wie in präklinischen Modellen gezeigt werden konnte, durchdringt Enzalutamid die Blut-Hirn-Schranke in hohem Maß, Apalutamid etwa um die Hälfte weniger und Darolutamid nur in sehr geringem Ausmaß [26, 27].

Dies ist von Bedeutung, da Androgenrezeptoren auch im Zentralnervensystem (ZNS) lokalisiert sind. Die unter Enzalutamid stark ausgeprägte Fatigue sowie demenzielle Veränderung werden auf die hohe Anreicherung des Antiandrogens im Gehirn zurückgeführt. Umgekehrt scheint das Nebenwirkungsprofil von Darolutamid eben deshalb so günstig zu sein, weil es sich praktisch nicht im ZNS anreichert [27].

### ARAMIS-STUDIE: GÜNSTIGES NEBENWIRKUNGSPROFIL

Das günstige Nebenwirkungsprofil von Darolutamid konnte kürzlich in der Phase-III-Studie ARAMIS bei Patienten mit Hochrisiko-MÖCRPC (PSADT <10 Monate) demonstriert werden. Das Design entsprach dem der SPARTAN-Studie, primärer Endpunkt war das MFS, finaler Endpunkt das OS [28].

### ARAMIS: METASTASENFREIES ÜBERLEBEN

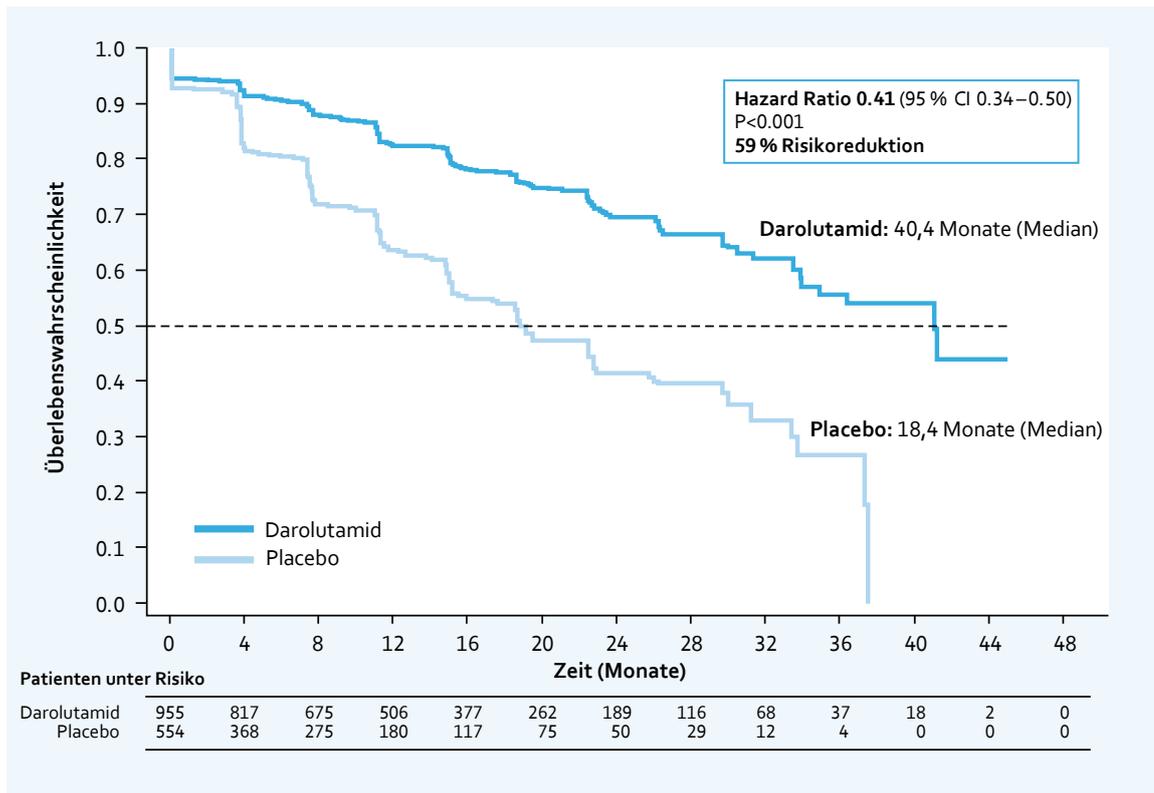
Erreicht wurde in der ARAMIS-Studie unter Darolutamid plus ADT ein MFS von 40,4 Monaten versus 18,4 Monate unter Placebo plus ADT (■ Abb. 5). Das MFS war damit ähnlich wie unter Apalutamid in der SPARTAN-Studie, das Nebenwirkungsprofil jedoch günstiger [28]. Dieses günstigere Nebenwirkungsprofil übersetzte sich in eine anhaltend unbeeinträchtigte Lebensqualität.

### ARAMIS: LEBENSQUALITÄT

Die Ergebnisse der Patient-Reported-Outcome-basierten Endpunkte (basierend auf den Fragebögen FACT-P [Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate], EORTC QLQ-PR25 [European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate] und EQ-5D-3L [EuroQoL Five-Dimension, Three-Level Health Status Questionnaire]) zeigten, dass die gesundheitsgezogene Lebensqualität erhalten blieb und unter Darolutamid einen positiven Trend gegenüber Placebo aufwies [28].

### Abbildung 4

Darolutamid, eine Antiandrogen in der klinischen Prüfung, das sich in seiner Molekülstruktur deutlich von Enzalutamid und Apalutamid unterscheidet; mod. nach [26]



**Abbildung 5**  
Phase-III-Studie ARAMIS: Metastasenfreies Überleben bei Patienten mit Hochrisiko-mCRPC; mod. nach [28]

\*p-Wert nicht signifikant (Hierarchische Testung der sekundären Endpunkte; Signifikanzniveau von 0,05 wurde zwischen der Primär- und der Endanalyse aufgeteilt)

### ARAMIS: GESAMTÜBERLEBEN

Darüber hinaus wurde in der ARAMIS-Studie ein positiver Trend für das OS beobachtet (sekundärer Endpunkt; Hazard Ratio 0,71; 95%-Konfidenzintervall 0,50–0,99;  $p=0,045^*$ ) [28].

### RADIUM<sup>223</sup> IN KOMBINATION MIT ABIRATERON

Patienten mit CRPC entwickeln fast immer Knochenmetastasen, die den Krankheitsverlauf komplizieren und mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. In der Phase-III-Studie ALSYMPCA konnte bei Patienten mit mCRPC und mindestens zwei symptomatischen Knochenmetastasen, aber ohne bekannte ZNS- oder Viszeralmetastasen, unter einer Therapie mit Radium-223-dichlorid im Vergleich zu Placebo plus der bestmöglichen supportiven Therapie ein signifikant längeres medianes OS erreicht werden (14,9 versus 11,3 Monate; HR 0,70;  $p<0,001$ ) [29].

In einer Situation, in der der Tumor weiter fortgeschritten und kastrationsresistent ist, sich Knochenmetastasen gebildet haben und die Patienten entsprechende starke Symptome haben, wird Radium zudem wegen seines schmerzstillenden Effektes gegeben.

### ERA-223: RADIUM-223-DICHLORID PLUS ABIRATERON

In der Phase-III-Studie ERA-223 wurde daraufhin die Kombination von Radium-223-dichlorid und Abirateron plus Prednison/Prednisolon bei Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem mCRPC und Knochenmetastasen im Vergleich zu Abirateron plus Prednison/Prednisolon untersucht [30]. Es wurde somit eine knochenzentrierte Therapie mit einer Hormontherapie kombiniert, mit dem Ziel, einen supraadditiven Effekt zu erreichen. Primärer Endpunkt war die Freiheit von skelettalen Ereignissen (pathologischen Frakturen) und von Bestrahlungen aufgrund von Schmerzen, einer der sekundären Endpunkte das OS.

## KEIN ÜBERLEBENSVORTEIL

In der Gruppe der Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem mCRPC konnte jedoch kein Überlebensvorteil gezeigt werden.

Zudem ergaben sich eine erhöhte Inzidenz für Knochenfrakturen – insbesondere an nicht von Metastasen betroffenen Skelettabschnitten und bei Patienten ohne knochenprotektive Medikation (z. B. Bisphosphonate, Denosumab) – sowie ein erhöhtes Risiko für eine radiologische, nicht ossäre Progression [30].

Als Konsequenz dieser Ergebnisse entschied die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA auf Empfehlung ihres Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz im Juli 2018, den Einsatz von Radium-223-dichlorid auf Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen zu beschränken, die bereits zwei Therapien erhalten haben oder bei denen keine andere systemische Therapie infrage kommt [45]. Das Nutzen-Risiko-Profil von Radium-223-dichlorid bleibt bei Beachtung der Änderung weiterhin positiv.

## WENIGER FRAKTUREN BEI ADÄQUATER BEGLEITTHERAPIE

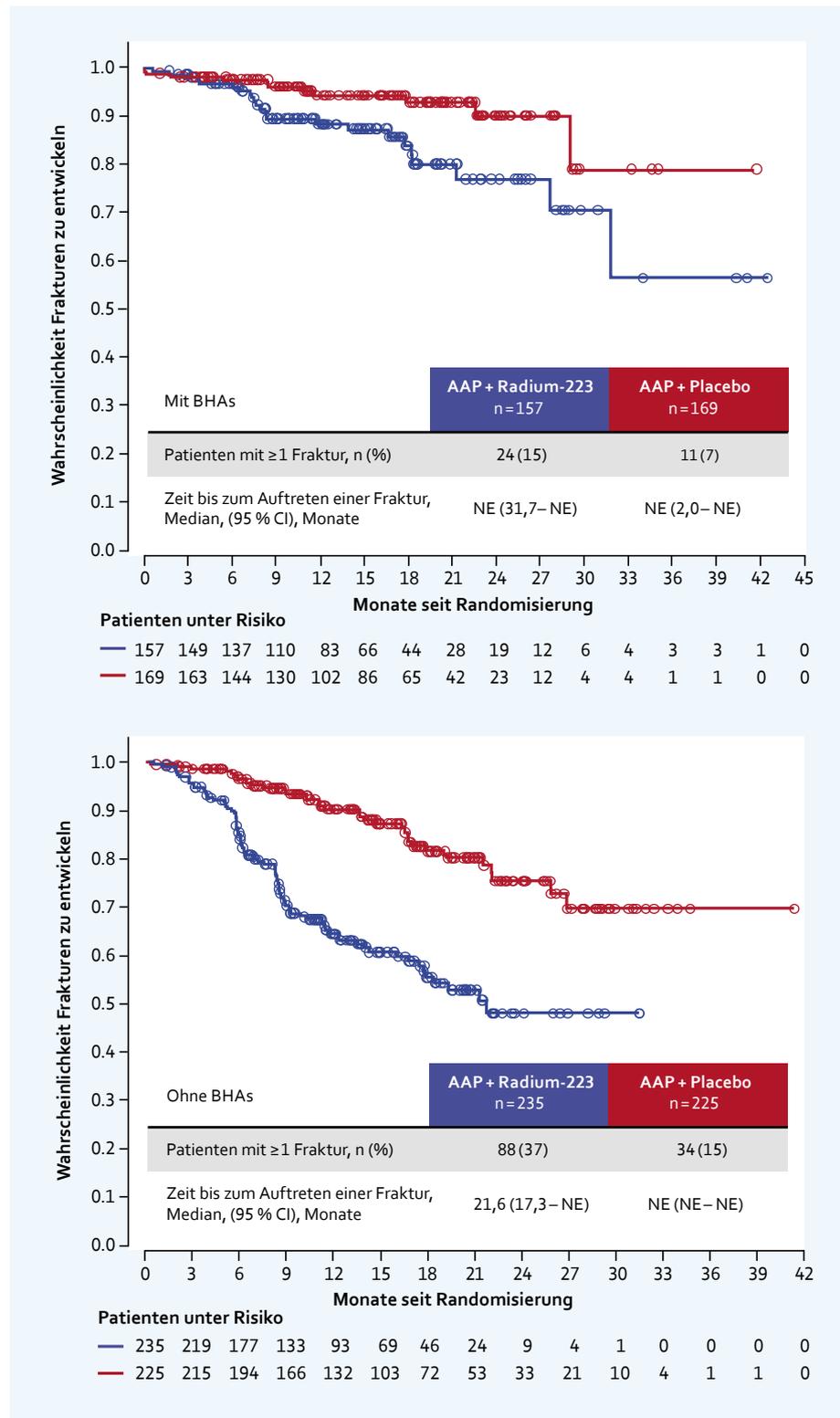
Als Erklärung für das Ergebnis der ERA-223-Studie wurden vor allem Designfehler identifiziert. So war Radium-223-dichlorid in der Zulassungsstudie bei symptomatischen Patienten geprüft worden, in der ERA-223-Studie dagegen bei Patienten, die keine oder nur leichte Symptome zeigten.

Zudem erbrachte eine Subgruppenanalyse, dass Patienten, die zu Studienbeginn antiresorptive Substanzen erhalten hatten, eine viel niedrigere Frakturrate hatten – 15 % in der Gruppe mit Kombinationstherapie (Abirateron plus Prednison/Prednisolon und Radium-223-dichlorid) und 7 % in der Gruppe mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon. Bei Patienten, die zu Studienbeginn nicht auf antiresorptive Substanzen eingestellt worden waren, betrug die Frakturrate dagegen 37 % im Kombinationstherapiearm und 15 % im Abirateron-plus-Prednison/Prednisolon-Arm (● **Abb. 6**) [30]. In die gleiche Richtung weisen aktuelle Ergebnisse einer Phase-IIa-Studie, in der Patienten mit mCRPC und solitären Knochenmetastasen mit Radium-223-dichlorid allein, in Kombination mit Abirateron plus Prednison oder in Kombination mit Enzalutamid behandelt wurden [31]. Auch hier reduzierte die gleichzeitige Gabe von Knochenprotektiva die Frakturrate (13,0 % versus 25,0 %).

Für vorbehandelte Patienten mit mCRPC, die symptomatisch sind und eine reine Knochenmetastasierung aufweisen, ist Radium-223-dichlorid als Monotherapie jedoch nach wie vor eine sinnvolle und wichtige Behandlungsoption. Eine Zulassung besteht für Radium-223-dichlorid in Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-(luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon-)Analogon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist [45].

## WAS BRINGT DIE ZUKUNFT BEIM mCRPC?

In Zukunft werden neue, bislang noch nicht zugelassene, Therapien wie die PSMA-Radionuklid-Liganden-Therapie und PARP-(Poly-ADP-Ribose-Polymerase-)Inhibitoren die Behandlungsmöglichkeiten des mCRPC ergänzen.



**PARP-INHIBITION**

PARP-Inhibitoren greifen in den DNA-Reparaturmechanismus ein. Werden die PARP-Enzyme, die für die fehlerfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen wichtig sind, gehemmt, können so viele irreparable Schäden in der Erbinformation entstehen, dass die Zellen letztendlich absterben.

Beim Ovarial- und Pankreaskarzinom haben PARP-Inhibitoren bereits eine vielversprechende Effektivität gezeigt.

Beim Prostatakarzinom kommen, ähnlich wie beim Mamma-, Ovarial- oder Pankreaskarzinom, bei einigen Patienten Keimbahnmutationen im BRCA (BRCA1- oder BRCA2-Gen) vor. BRCA-Proteine sind, ebenso wie die PARP-Enzyme, für die fehlerfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen wichtig. Liegen diese Mutationen bei Patienten mit mCRPC vor, können mit PARP-Inhibitoren gute Effekte am Tumor erreicht werden.

### KLINISCH BEDEUTSAME VERBESSERUNG DES RPFS

In einer Phase-II-Studie konnte mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei 88 % der aus therapierten Patienten mit mCRPC und entsprechenden genetischen Veränderungen ein Ansprechen erzielt werden [32]. Sowohl das radiografisch progressionsfreie Überleben (rPFS; 9,8 versus 2,7 Monate;  $p < 0,001$ ) als auch das mediane OS (13,8 versus 7,5 Monate;  $p = 0,05$ ) unterschieden sich in der Biomarker-positiven Gruppe gegenüber der Biomarker-negativen Gruppe jeweils signifikant. Das Konzept hat inzwischen auch in der Phase III bei Männern mit mCRPC, die eine homologe Reparaturgenmutation aufweisen und unter einer vorherigen Behandlung mit Androgenrezeptor-Antagonisten wie Abirateron und Enzalutamid fortgeschritten waren, Erfolge gezeigt [33]. Eine Biomarker-basierte Zulassung für PARP-Inhibitoren ist daher in naher Zukunft wahrscheinlich.

### PSMA-RADIONUKLID-LIGANDEN-THERAPIE

Die gegen das PSMA gerichtete Radionuklid-Liganden-Therapie ermöglicht eine Behandlung, die sich gezielt gegen PSMA-überexprimierende Prostatakarzinomzellen richtet. Hierfür wurden verschiedene Liganden (Antikörper) entwickelt, von denen zurzeit insbesondere die mit dem Betastrahler Lutetium-177 markierten Liganden bei Patienten mit mCRPC zum Einsatz kommen. Verschiedene Fallserien belegen die Wirksamkeit der Methode mit einem PSA-Wertabfall [34].

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen einen Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz anzubieten [2].

Bisherige Daten zur PSMA-Radionuklid-Liganden-Therapie zeigen, dass die Therapie relativ gut vertragen wird und ein relevantes Ansprechen des Tumors erreicht wird [35].

## LITERATUR

1. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=F34EBB5A00815A4BED5600A82445276.2\\_cid363?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=F34EBB5A00815A4BED5600A82445276.2_cid363?__blob=publicationFile). Letzter Aufruf: 3. September 2019
2. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2019-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf). Letzter Aufruf: 3. September 2019
3. Wu JN et al. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014; 120(6): 818--23
4. Moul JW. Hormone naïve prostate cancer: predicting and maximizing response intervals. *Asian J Androl* 2015; 17(6): 929--35
5. <https://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Letzter Aufruf: 3. September 2019
6. Patrikidou A et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(4): 348--52
7. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737--46
8. 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 adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163--77
9. Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 352--60
10. Armstrong AJ et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *J Clin Oncol* 37 (Suppl 7S): Abstract 687
11. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>. Letzter Aufruf: 3. September 2019
12. <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate>. Letzter Aufruf: 3. September 2019
13. <https://jncn.org/view/journals/jncn/17/5/article-p479.xml>. Letzter Aufruf: 3. September 2019
14. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799602?term=arasens&rank=1>. Letzter Aufruf: 3. September 2019
15. Smith MR et al. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 6S): Abstract TPS383
16. Hussain M et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465--74
17. Scher HI et al. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995; 46(2): 142--8
18. Cornford P et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71(4): 630--42
19. 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(2): 152--60
20. Beer TM et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017; 71(2): 151--4
21. Scher HI et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One* 2015; 10: d0139440
22. Liede A et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2013; 31 (15 Suppl): e16052

23. Smith MR et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2918–25
24. Smith MR et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31(30): 3800–6
25. Smith MR et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1408–18
26. Moilanen AM et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015; 5: 12007
27. Zurth C et al. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 7S): Abstract 156
28. Fizazi K et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(13): 1235–46
29. Parker C et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213–23
30. Smith M et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(3): 408–19
31. Petrylak DP et al. A phase IIa study of radium-223 dichloride (Ra-223) alone or in combination with abiraterone acetate or enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl 5): Abstract 870P
32. Mateos J et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(18): 1697–708
33. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987543>. Letzter Aufruf: 23. September 2019
34. Calopedos, R.J.S. et al. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(3): 352–60
35. Fendler WP et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2017; 8(2): 3581–90
36. Liede A et al. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. *ESMO Open* 2016; e000040
37. Mateo J et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 75(2):285–93
38. Kirby M et al. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65(11): 1180–1192
39. Siegel RL et al., *Cancer statistics, 2018*. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(1): 7–30]
40. Skrobek L et al. Was gab es Neues auf den Kongressen 2015? – Update Uroonkologie. *Akutel Uro* 2016; 47(1): 27–35]
41. Fizazi K et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–92
42. Scher HI et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–97
43. Tannock IF et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–12
44. de Bono JS et al. Prednisone plus randomized or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–54
45. Fachinformation Xofigo®; Stand 10/2019

**Autor**

Prof. Dr. med. Christian Schwentner  
Ärztlicher Direktor  
Klinik für Urologie  
Diakonieklinikum Stuttgart  
Rosenbergstrasse 38  
70176 Stuttgart

**Veranstalter**

CME-Verlag, Bruchhausen

**Fortbildungspartner**

Bayer Vital GmbH

**Transparenzinformation**

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

**Bildnachweis**

Titelbild: © Pixel-Shot – [www.shutterstock.com](http://www.shutterstock.com)

**CME-Test**

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

# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

## ? Welcher maligne Tumor tritt in Deutschland bei Männern am häufigsten auf?

- Bronchialkarzinom
- Kolorektalkarzinom
- Analkarzinom
- Prostatakarzinom
- Pankreaskarzinom

## ? Welche Aussage zum Prostatakarzinom ist richtig?

- Die 5-Jahres-Überlebensrate beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegt bei etwa 57 %.
- An einem Prostatakarzinom versterben nur Patienten, deren Erkrankung bereits bei der Diagnose metastasiert war.
- Patienten mit lokalisierter Erkrankung können durch Operation oder Strahlentherapie immer geheilt werden.
- Nach einer gewissen Behandlungsdauer entsteht praktisch immer eine Hormon- oder Kastrationsresistenz.
- Die Inzidenz des Prostatakarzinoms nimmt hierzulande seit etwa 15 Jahren kontinuierlich ab.

## ? Wie häufig werden in Europa de novo metastasierte Prostatakarzinomerkrankungen diagnostiziert?

- In >80 % der Fälle
- Zwischen 5 % und 30 % der Fälle
- Zwischen 10 % und 40 % der Fälle
- In >50 % der Fälle
- In >3 % der Fälle

## ? Welche Aussage zur Therapie des mHSPC ist falsch?

- Das Tumorwachstum lässt sich durch eine Androgendeprivationstherapie eine Zeit lang verzögern.
- Eine mögliche Therapieoptionen ist die Orchiektomie.
- Eine Docetaxel-Monotherapie ist bei Patienten mit mHSPC in schlechtem Allgemeinzustand die Therapie der Wahl.
- Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC profitieren von Abirateron/Prednison plus ADT durch ein längeres Überleben.
- Fitte Patienten mit mHSPC sollten in der Erstlinie eine ADT plus Chemotherapie angeboten bekommen.

## ? Patienten mit mHSPC ...

- sollten standardmäßig mit Apalutamid plus ADT behandelt werden.
- sollte in der Erstlinie eine Radiopharmakotherapie mit Radium-223-dichlorid erhalten.
- zeigen bereits regelmäßig mittelstarke bis starke Krankheitssymptome.
- können in der Erstlinie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib behandelt werden.
- überleben länger, wenn sie zusätzlich zur ADT Docetaxel erhalten.

## ? Welche Aussage zu Darolutamid ist korrekt? Darolutamid ...

- ist ein Androgenrezeptor-Agonist.
- reichert sich stark im ZNS an.
- durchdringt die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Ausmaß.
- hat ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als Enzalutamid.
- verursacht als häufigste Nebenwirkung eine starke Fatigue.

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

### ? Welche der nachfolgenden Aussage zum MOCRPC ist richtig?

- Patienten mit MOCRPC und kurzer PSADT ( $\leq 10$  Monate) haben ein hohes Risiko, Metastasen zu entwickeln.
- Den Patienten sollte ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der klassischen ADT empfohlen werden.
- Die Wahrscheinlichkeit von Patienten mit einer PSADT  $< 6$  Monaten, innerhalb von 1,5 bis zwei Jahren zu versterben, liegt bei 40 %.
- Mit Olaparib steht eine wichtige neue Behandlungsoption für das MOCRPC zur Verfügung.
- Die Patienten profitieren von einer Behandlung mit Radium-223-dichlorid durch ein längeres Überleben.

### ? Zu möglichen neue Behandlungsoptionen beim mCRPC zählen:

- Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren
- Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Hemmer
- Carboanhydrasehemmer
- Selektive Interleukin-23-Antagonisten
- PARP-(Poly-ADP-Ribose-Polymerase-)Inhibitoren

### ? Für die Therapie des mCRPC gilt:

- Als kastrationsresistent gilt ein Prostatakarzinom, wenn im Abstand von sechs Monaten dreimal ein PSA-Wert  $> 0,5$  ng/ml gemessen wird.
- Die Kastrationsresistenz kann durch die Gabe von Abirateron überwunden werden.
- In der Therapiesequenz können Chemotherapie, Abirateron, Enzalutamid und Radium-223-Dichlorid eingesetzt werden.
- Lutetium 117-PSMA kann bereits ab der ersten Therapielinie verwendet werden.
- Bei einer Umstellung der Therapie kann auf die begleitende Gabe der ADT verzichtet werden.

### ? Welche Aussage zur Radiopharmakotherapie mit Radium-223-dichlorid ist falsch?

- Das Radiopharmakon wird bei ossärer Metastasierung auch wegen seines schmerzstillenden Effektes eingesetzt.
- In Kombination mit Abirateron verlängert Radium-223-dichlorid das Überleben von Patienten mit mCRPC.
- Die gleichzeitige Gabe von Knochenprotektiva mit Radium-223-dichlorid allein, in Kombination mit Abirateron plus Prednison oder in Kombination mit Enzalutamid reduziert das Frakturrisiko.
- Bei Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem mCRPC und Knochenmetastasen ergab sich eine erhöhte Inzidenz für Knochenfrakturen.
- Die Therapie ist für Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen zugelassen, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben oder bei denen keine andere Systemtherapie infrage kommt.