



Therapie des Prostatakarzinoms – Kongress-Highlights und Praxis

*Prof. Ahmed Magheli, Berlin; Prof. Bertrand Tombal, Brüssel;
Prof. Martin Bögemann, Münster; Prof. Peter Hammerer, Braunschweig*

Zusammenfassung

Die Peptid-Radio-Liganden-Therapie kann basierend auf den Ergebnissen der TheraP-Studie bei Patienten mit Prostata-spezifischem Membranantigen-(PSMA-)positiven progressiven metastasierten Prostatakarzinom (mCRPC) nach Docetaxel und neuer Hormontherapie (NHT) als bessere Alternative zu Cabazitaxel erwogen werden. Die VISION-Studie hat gezeigt, dass der mittlere „standard uptake value“- (SUV-)Wert ein prognostisch relevanter Parameter ist.

Ein 2-Wochen-Schema mit Cabazitaxel sollte mCRPC-Patienten angeboten werden, die für die klassische Therapie mit Cabazitaxel als unfit eingeschätzt werden.

Die PARP-Inhibition führt im Vergleich zu einem Taxan oder einer zweiten NHT bei mCRPC-Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben. Die Kombinationstherapie aus PARP-Inhibitor und NHT sollte bei nicht mutierten mCRPC-Patienten nicht unselektiert eingesetzt werden.

Mit der ARASENS-Studie und weiteren Subgruppenanalysen wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Darolutamid, Docetaxel und einer Androgendepriprivationstherapie (ADT) beim Patienten mit einem metastasierten hormonsensiblen Prostatakarzinom (mHSPC) unabhängig von Tumorlast und Risiko dokumentiert. Zulassung und Leitlinienempfehlungen wurden entsprechend erweitert. Patientenfälle aus der ARASENS-Studie geben Einblick in die praktische Anwendung.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ OS-Daten nach drei Jahren zur TheraP-Studie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. Cabazitaxel,
- ✓ Daten zur PET-Bildgebung als prognostischer Marker aus der VISION-Studie,
- ✓ Ergebnisse der CABASTY-Studie mit zweiwöchiger vs. dreiwöchiger Gabe von Cabazitaxel,
- ✓ TRITON-3-Interimsdaten zum OS unter Rucaparib vs. Docetaxel oder NHT beim mCRPC,
- ✓ Ergebnisse aus TALAPRO-2 und PROpel zur Kombination von PARP-Inhibitor und NHT,
- ✓ Real-World-Daten und Ergebnisse der DEAR-Studie beim nmCRPC,
- ✓ Insights und Ergebnisse der ARASENS-Studie und zusätzlicher Subgruppenanalysen,
- ✓ Leitlinienempfehlungen und zwei Patientenfälle aus der ARASENS-Studie beim mHSPC.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als PDF 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 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.

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH



EINFÜHRUNG

Die Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren erheblich verändert. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Medikamenten in der Mono- und Kombinationstherapie von der Erstlinie bis zur Zweit- und Drittlinie haben das therapeutische Arsenal erheblich erweitert. Dabei haben sich nicht nur differenzierte stadienabhängige Therapiestrategien etabliert, sondern mit Blick auf die Bildgebung im Rahmen der Peptid-Radio-Liganden-Therapie wurden auch prognostisch relevante Marker identifiziert, die einer individuellen Therapieentscheidung noch mehr Sicherheit geben. In der Konsequenz hat sich die Lebenserwartung der Patienten mit einem Prostatakarzinom deutlich erhöht. In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der wichtigsten neuen Studien aus den Jahren 2022 und 2023 zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom zusammengefasst und kommentiert. Insights mit Hintergründen zur Konzeption der ARASENS-Studie, den wichtigsten Studienergebnissen und Berichte zu einzelnen Patientenfällen aus der Studie bilden einen Schwerpunkt.

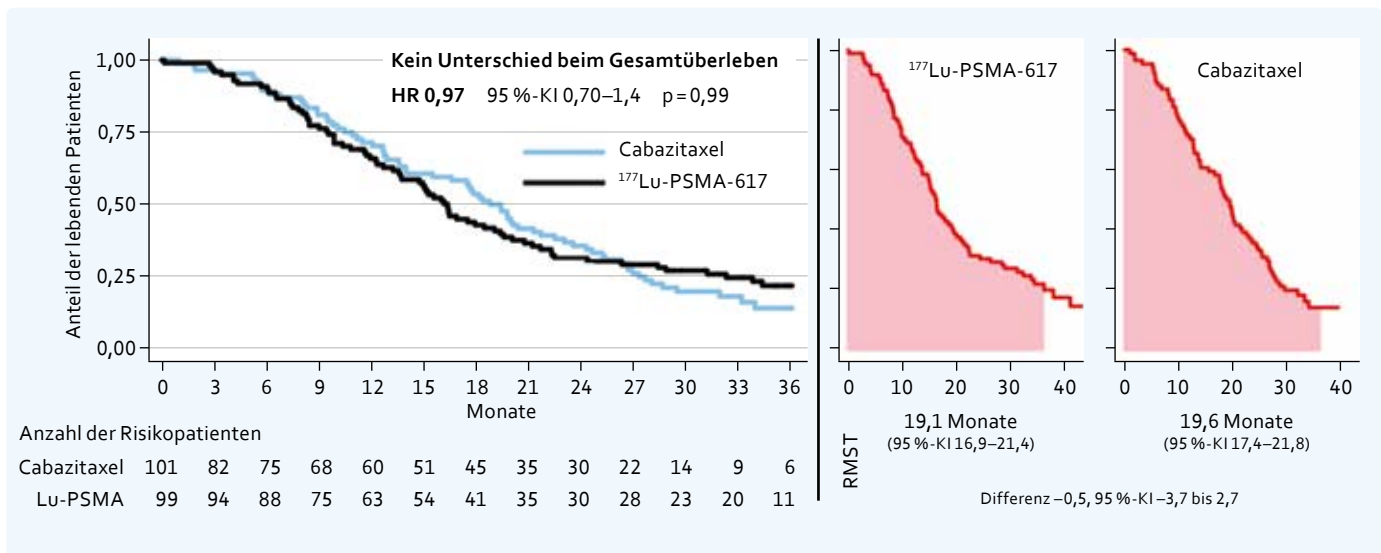
TheraP-STUDIE: PEPTID-RADIO-LIGANDEN-THERAPIE VS. CABAZITAXEL BEIM mCRPC

In der TheraP-Studie wurde die Wirksamkeit von Lutetium-PSMA (PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen) im Vergleich zu Cabazitaxel bei Patienten mit einem mCRPC untersucht. Bei insgesamt 200 Patienten wurden vor Therapiebeginn mit ⁶⁸Ga-PSMA-11 und FDG-PET/CT (FDG: ¹⁸Fluor-Desoxyglucose, PET: Positronenemissionstomografie) potenziell PSMA-negative aggressive Areale im Körper ausgeschlossen. Ein PFS-Intervall von zwölf Monaten wurde mit Lutetium-PSMA bei 19 % erreicht gegenüber 3 % bei Cabazitaxel. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verzögert die Progression gegenüber Cabazitaxel mit einer HR von 0.62 (95%-KI 0.45–0.85, p = 0.0028). Die „restricted mean survival time“ (RMST) betrug in der Lutetium-PSMA-Gruppe 7,1 Monate (95%-KI 5.9–8.4) und in der Cabazitaxel-Gruppe 5,0 Monate (95%-KI 4,2–5,8) (● Abb. 1). Beim Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt der Studie konnte nach drei Jahren Follow-up kein signifikanter Unterschied dokumentiert werden (HR 0.97, 95%-KI 0.70–1.4, p = 0.99). Patienten mit einem sogenannten „screen failure“ haben eine PSMA-negative Erkrankung mit hoher FDG-Aktivität und damit wahrscheinlich einen deutlich aggressiveren Tumor, der die Überlebenszeit erheblich verkürzt. Bei den Patienten, die PSMA exprimieren, wirkt Lutetium-PSMA erwartungsgemäß besonders gut, möglicherweise sind aber auch andere Therapieschemata bei diesen Patienten effektiver. Bei einer niedrigen PSMA-Expression mit einem mittleren „standard uptake value“

Abbildung 1

TheraP-ANZUP-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung zum Verlauf des Gesamtüberlebens bei Patienten mit einem mCRPC und Progression nach Docetaxel, die zusätzlich zur ADT entweder mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oder mit Cabazitaxel behandelt wurden. Cut-off für OS am 31.12.2021. Da die Behandlungseffekte hinsichtlich der Zeit nicht konstant waren, ist zusätzlich die RMST angegeben. Insgesamt 177 Progressionsereignisse. Während des verlängerten Follow-ups traten keine zusätzlichen Sicherheitssignale auf (modifiziert nach [2])

Abkürzungen
 Lu = Lutetium
 mCRPC = metastasiertes kastrations-resistentes Prostatakarzinom
 RMST = Restricted Mean Survival Time
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall



(SUV_{mean}) von <10 reagierten 52 % der Patienten in der Lutetium-PSMA-Gruppe mit einem PSA-Abfall von ≥50 % im Vergleich zu 32 % unter Cabazitaxel. Bei einer höheren PSMA-Expression (SUV_{mean} ≥10) lag der Prozentsatz mit einem PSA-Abfall ≥50 % bei 91 % in der Lutetium-PSMA-Gruppe und bei immerhin 47 % in der Cabazitaxel-Gruppe – ein Hinweis darauf, dass PSMA ein prädiktiver Biomarker sein könnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Patienten mit einem PSMA-negativen mCRPC eine deutlich schlechtere Prognose haben als PSMA-positive mCRPC-Fälle. Bei PSMA-positiven Patienten hat ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 eine initial kurzfristig bessere klinische Aktivität als Cabazitaxel, ist aber im Hinblick auf das Gesamtüberleben äquieffektiv bei einer deutlich besseren Verträglichkeit [1, 2].

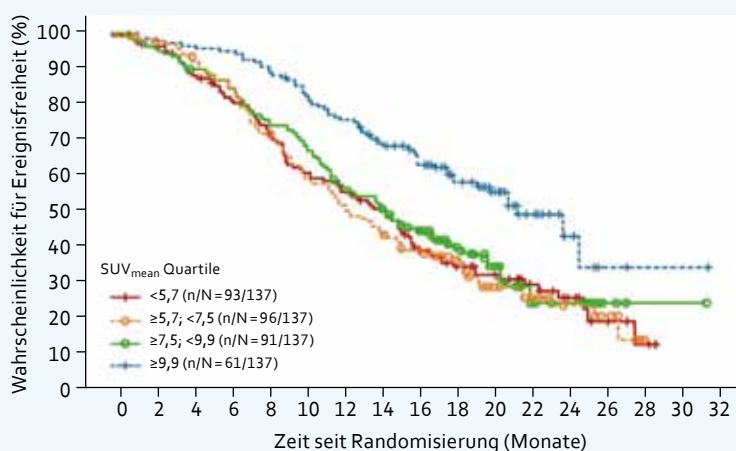
VISION-STUDIE: PEPTID-RADIO-LIGANDEN-THERAPIE BEIM mCRPC: SUV-WERT ALS PROGNOSEPARAMETER

In der VISION-Studie wurden PSMA-positive Patienten mit einem mCRPC eingeschlossen, die bereits mindestens einmal mit Androgenrezeptor-Antagonisten und ein- bis zweimal mit einem Taxan vorbehandelt waren. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1 für eine Behandlung entweder mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus Standardtherapie oder nur mit einer Standardtherapie. Die Standardtherapie bestand meist aus einer antiandrogenen Therapie der zweiten Generation oder auch nur aus einer ADT plus Osteoprotektion. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verlängerte sowohl das rPFS (radiologisches progressionsfreies Überleben) mit einer HR von 0.40 (99,2%-KI 0.29–0.57, p < 0.001) als auch das Gesamtüberleben (OS) mit einer HR von 0.26 (95%-KI 0.52–0.74, p < 0.001). Ziel einer neuen Post-hoc-Analyse war es, eine Assoziation zwischen der PSMA-Aktivität im ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT vor Therapiebeginn und den Outcome-Parametern unter der Behandlung mit Lutetium-PSMA nachzuweisen. Als Parameter für die PSMA-Aktivität wurde der mittlere „standard uptake value“- (SUV-)Wert gewählt. Die mittleren SUV-Werte wurden in Quartile eingeteilt, höchste Werte ≥10,2 und niedrigste Werte <6,0. Die Daten zum radiologischen progressionsfreien Überleben wurden dann mit den entsprechenden SUV_{mean}-Quartilen korreliert. Es zeigte sich, dass das rPFS umso besser war, je höher der mittlere SUV-Wert zu Therapiebeginn war. Betrug das mediane rPFS im höchsten Quartil 14,1 Monate, waren es im niedrigsten Quartil nur 5,8 Monate (● **Abb. 2**). Der gleiche Zusammenhang konnte auch für das Gesamtüberleben

Abbildung 2

VISION-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung zum Verlauf der Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit von der mittleren Gesamtkörperaufnahme (SUV_{mean}) von ⁶⁸Ga-PSMA-11 dargestellt als Quartile (PFS-FAS). Eine höhere Gesamtkörperaufnahme war mit einer verbesserten Gesamtüberlebensrate assoziiert (modifiziert nach [4])

Abkürzungen
 OS = Gesamtüberleben
 SUV = Standard uptake value
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 n/N = Anzahl n von insgesamt N



Anzahl der Risikopatienten

≥9,9	137	135	132	130	124	116	104	91	79	56	37	17	6	2	1	1	0
≥7,5; <9,9	137	133	123	118	104	95	79	71	57	41	28	13	8	3	1	1	0
≥5,7; <7,5	137	134	128	112	97	82	71	61	50	34	20	15	10	5	1	0	0
<5,7	137	130	121	108	98	82	76	64	48	34	27	18	12	5	2	0	0

SUV _{mean} Quartile	Medianes OS (Monate)
≥9,9 (höchstes Quartil)	21,4
≥7,5; <9,9	14,6
≥5,7; <7,5	12,6
<5,7 (niedrigstes Quartil)	14,5

SUV _{mean}	OS HR (95 %-KI), p-Wert
Univariate-Analyse	0,92 (0,89; 0,95), <0,001
Multivariate-Analyse	0,88 (0,84; 0,91), <0,001

nachgewiesen werden. Hier waren aber die Unterschiede zwischen dem höchsten Quartil mit 21,4 Monaten und dem niedrigsten mit 14,5 Monaten nicht ganz so deutlich wie beim rPFS. Die univariate und multivariate Analyse zeigten eine starke statistische Korrelation. Der mittlere SUV-Wert ist demnach ein einfacher Biomarker für die Prognose der betroffenen Patienten, wenn die Entscheidung für eine Behandlung mit Lutetium-PSMA getroffen werden soll [3, 4].

CABASTY-STUDIE: ZWEIWÖCHIGE VS. DREIWÖCHIGE GABE VON CABAZITAXEL BEIM mCRPC

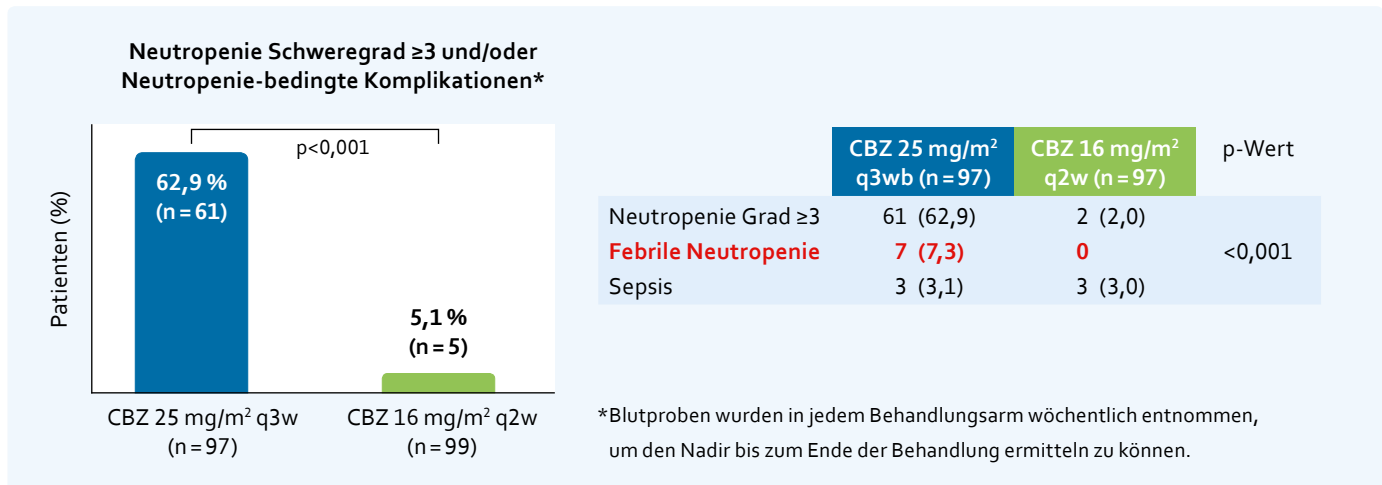
Aufgrund der zunehmend besser wirksamen Therapieoptionen erreichen immer mehr Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom spätere Therapielinien, in denen Cabazitaxel zur Anwendung kommt. Häufigste Nebenwirkung dieser Substanz sind eine ausgeprägte Neutropenie und Neutropenie-bedingte Komplikationen. In der multizentrischen, doppelblinden randomisierten CABASTY-Studie wurden bei insgesamt 196 Patienten ≥ 65 Jahre mit einem mCRPC, die mit Docetaxel und mindestens einem Androgenrezeptor-Antagonisten vorbehandelt waren, Verträglichkeit und Wirksamkeit des standardmäßigen 3-Wochen-Schemas mit 25 mg/m² Cabazitaxel mit einem 2-Wochen-Schema mit 16 mg/m² Cabazitaxel dokumentiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1. Alle Patienten erhielten zusätzlich 10 mg Prednison/Tag und eine supportive Therapie mit einem Granulocyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF). Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz einer Neutropenie vom Schweregrad ≥ 3 im Nadir und/oder Neutropenie-bedingte Komplikationen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem Gesamtüberleben, radiologisches progressionsfreies Überleben und PSA-Response. Das mediane Alter der Patienten lag bei 75 Jahren; alle hatten bereits eine Docetaxel-Therapie, und 70 bis 80 % der Patienten waren sogar mit zwei oder mehreren Androgenrezeptor-Antagonisten vorbehandelt. Bei diesen älteren und intensiv vorbehandelten Patienten muss unter Cabazitaxel mit Komplikationen gerechnet werden (● **Abb. 3**). Den primären Endpunkt erreichten somit auch 62,9 % der Patienten unter der Standard-

Abbildung 3

CABASTY-Studie: Darstellung des prozentualen Anteils von mit Docetaxel und mindestens einem ARTA-vorbehandelten mCRPC-Patienten mit einer Neutropenie Schweregrad ≥ 3 und/oder Neutropenie-bedingten Komplikationen während einer dreiwöchentlichen im Vergleich zur zweiwöchentlichen Behandlung mit Cabazitaxel und jeweils 10 mg Prednison/Tag. *Blutproben wurden in jedem Behandlungsarm wöchentlich entnommen, um den Nadir bis zum Ende der Behandlung ermitteln zu können (modifiziert nach [5])

Abkürzungen

- ARTA = gegen den Androgenrezeptor gerichtetes Medikament
- CBZ = Cabazitaxel
- q2w = alle zwei Wochen
- q3w = alle drei Wochen



dosierung von Cabazitaxel und dem 3-Wochen-Schema. Unter der modifizierten Dosis im 2-Wochen-Schema betrug die Quote nur 5,1 % (p < 0,001). Trotz dieser deutlich besseren Verträglichkeit ergaben sich bei der Auswertung des radiologischen PFS und des Gesamtüberlebens zwischen beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Das modifizierte 2-Wochen-Schema mit 16 mg/m² Cabazitaxel war also genauso effektiv wie das Standardschema, aber deutlich besser verträglich, und sollte deshalb bei Patienten eingesetzt werden, die ein hohes Risiko für eine Neutropenie oder Neutropenie-bedingte Komplikationen haben [5].

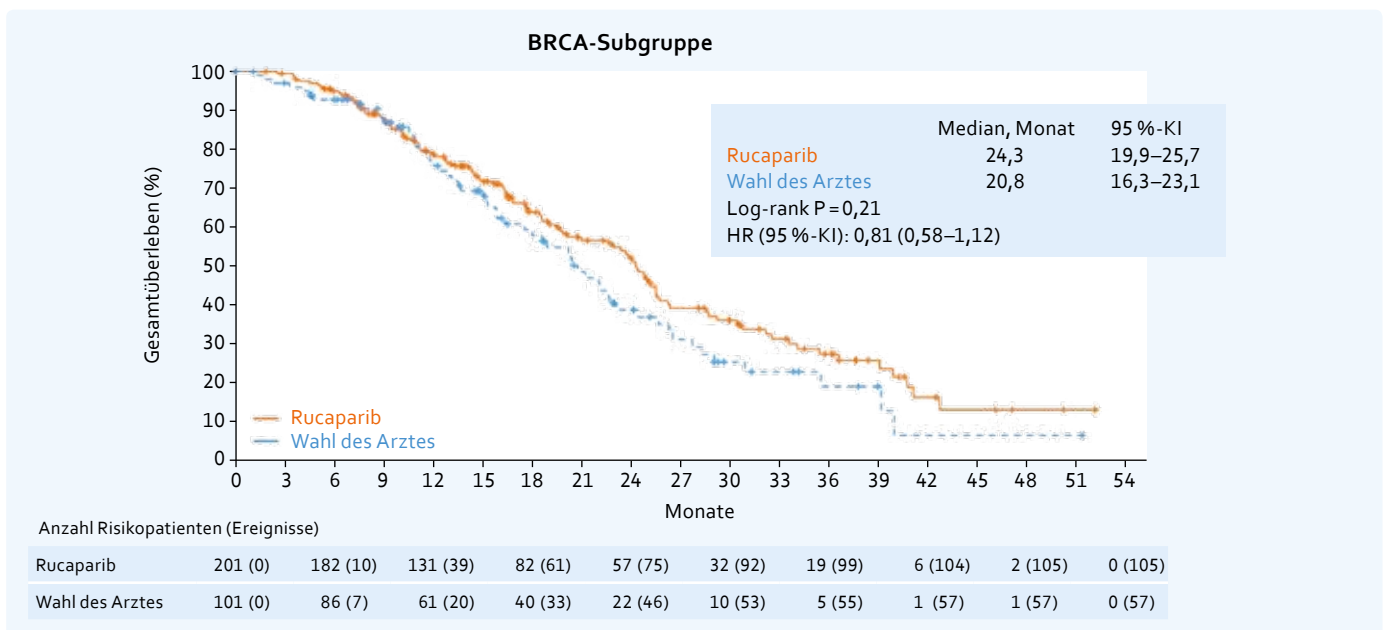
TRITON-3-STUDIE: PARP-INHIBITOR BEIM mCRPC

In der TRITON-3-Studie wurde der PARP-Inhibitor Rucaparib in der Monotherapie untersucht. Einschlusskriterien waren chemotherapienaive Patienten mit BRCA1 oder 2 Alteration oder einer ATM-Mutation (Ataxia-Teleangiectasia-Mutated) sowie einer Vorbehandlung mit den Androgenrezeptor-Antagonisten Abirateron oder Enzalutamid. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert in den Behandlungsarm mit dem PARP-Inhibitor Rucaparib 600 mg bid (n = 270) im Vergleich zum Kontrollarm nach Wahl des behandelnden Arztes („Physician’s choice“) entweder mit Docetaxel (n = 75) oder einem Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation (Abirateron oder Enzalutamid, n = 60). Es wurde stratifiziert nach dem ECOG-Performance-Status, der hepatischen Metastasierung und der Art der pathogenen HRR-Mutation (Homologe Rekombinations-Reparatur). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben auf Bildgebungsbasis. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und die Ansprechraten. Patienten mit Progress unter Docetaxel oder einem Androgenrezeptor-Antagonisten konnten in den Rucaparib-Arm wechseln. Durch Rucaparib konnte im Vergleich zum Kontrollarm mit „Physician’s choice“-Medikation in der Subgruppe mit BRCA-Mutation eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Median von 6,4 auf 11,2 Monate erreicht werden (HR 0.50; 95%-KI 0.36–0.69; Log-Rank P < 0.0001). Unter Mitberücksichtigung der ATM-mutierten Patienten in der Intend-to-treat-(ITT-)Population war die Verlängerung des PFS mit 6,4 auf 10,2 Monate vergleichbar. Auch im Vergleich zu Docetaxel konnte mit Rucaparib bei den BRCA-mutierten Patienten eine signifikante PFS-Verbesserung von 8,3 auf 11,2 Monate erreicht werden (HR 0.53; 95%-KI 0.37–0.77; Log-Rank p = 0.0009). Der Vergleich zwischen Rucaparib und Abirateron oder Enzalutamid fiel sogar mit einer PFS-Verlängerung von 4,5 auf 11,2 Monate noch etwas deutlicher aus (HR 0.38; 95%-KI 0.25–0.58; Log-Rank P < 0.0001) (● **Abb. 4**). Eine Interimsanalyse zum Gesamtüberleben ergab mit 24,3 Monaten für Rucaparib im Vergleich zu 20,8 Monaten für den „Physician’s choice“-Kontrollarm keinen signifikanten Unterschied. 75 % der Patienten mit einem Progress im „Physician’s choice“-Arm wechselten während der Studie in den Rucaparib-Arm, sodass nur 25 % der Patienten in der Kontrollgruppe kein Rucaparib erhalten haben, was bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen ist [6].

Abbildung 4

Triton-3-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung mit Interimsdaten zum Gesamtüberleben unter einer Behandlung mit Rucaparib im Vergleich zu Docetaxel oder einem Zweitgenerations-Androgenrezeptor-Antagonisten (Physicians Choice) bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA-Mutation. Eine Cross-over-Rate von 75 % im Kontrollarm erschwert die Interpretation der OS-Daten (modifiziert nach [6, 18])

Abkürzungen
BRCA = Breast Cancer Gen
KI = Konfidenzintervall
HR = Hazard Ratio

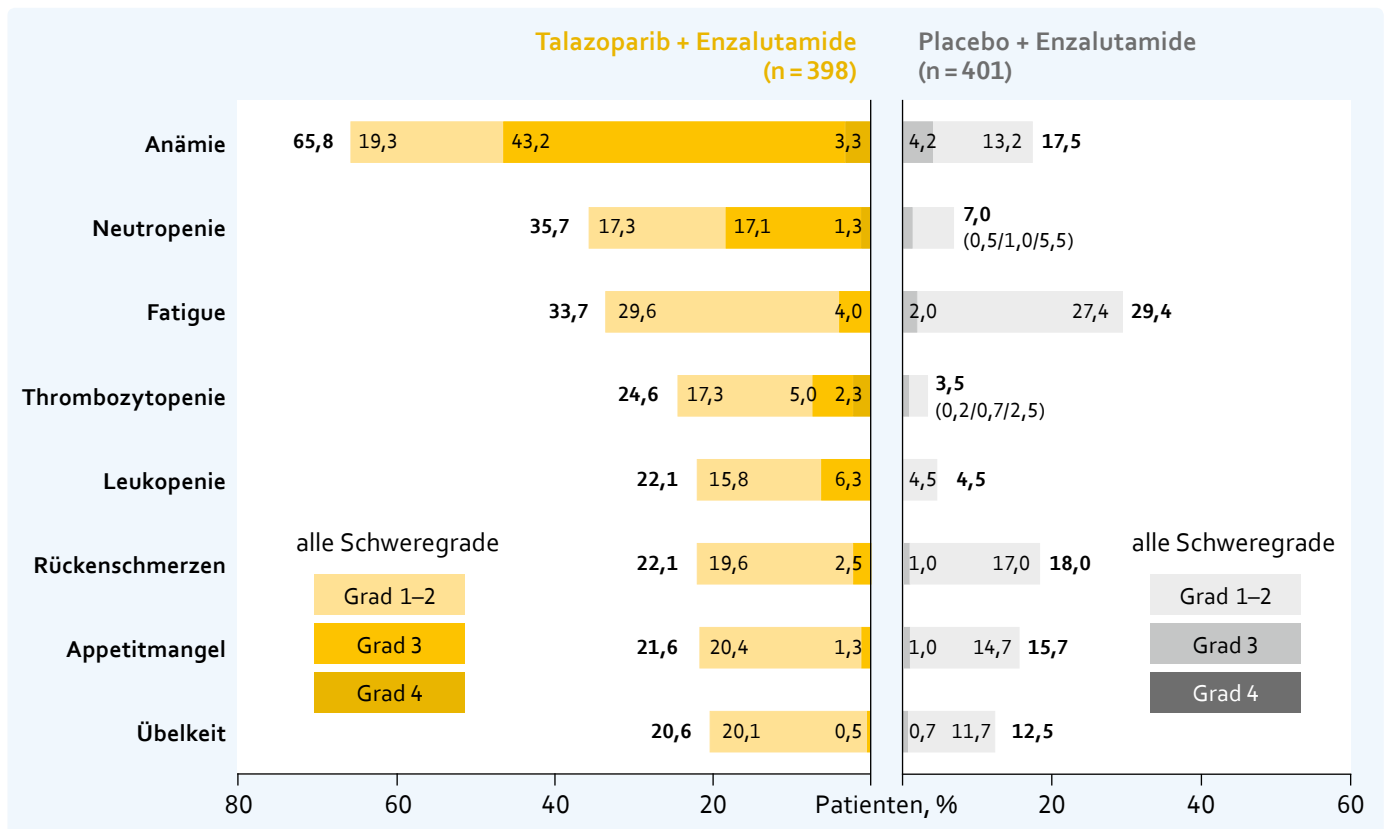


TALAPRO-2-STUDIE: KOMBINATION PARP-INHIBITOR MIT ENZALUTAMID

In der TALAPRO-2-Studie wurde erstmals ein PARP-Inhibitor mit einem Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation kombiniert. Es wurden insgesamt 805 „all-comer“-Patienten mit einem First-Line-mCRPC und einem ECOG-Status von 0 oder 1 eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert aufgeteilt und entweder mit dem PARP-Inhibitor Talazoparib (0,5 mg/Tag) und Enzalutamid (160 mg/Tag) oder mit Placebo und Enzalutamid (160 mg/Tag) behandelt. Primärer Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS), das im Rahmen eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (BICR) bestimmt wurde. Stratifiziert wurde nach einer vorherigen Behandlung mit Abirateron oder Docetaxel und nach dem Vorhandensein oder Fehlen von HRR-Mutationen oder einem unbekanntem HRR-Status. Im Rahmen der Vorbehandlung der Patienten im Stadium mHSPC wurde Abirateron nur in 5 % der Fälle eingesetzt, und eine Vorbehandlung mit Docetaxel erfolgte nur bei 22 % der Patienten, was nicht mehr der heutigen Realität entspricht. Die Kombination von Talazoparib und Enzalutamid führte in der „all-comer“-Population zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Progress oder Tod von 37 %. (HR 0.63; 95%-KI 0.51–0.78; P < 0.001). Die Analyse der Subgruppen mit HRR-Mutation (etwa 20 % der Fälle) oder fehlenden Mutationen bzw. unbekanntem Status (etwa 80 % der Fälle) zeigte bei den HRR-mutierten Patienten einen etwas besseren Behandlungseffekt. Aber auch die Patienten in der Gruppe mit fehlendem oder unbekanntem Mutationsstatus profitierten von der Kombinationstherapie. Für die Auswertung des Gesamtüberlebens waren die Daten noch nicht reif. Durch die Kombination des PARP-Inhibitors mit einem Androgenrezeptor-Antagonisten ist mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen zu rechnen (● **Abb. 5**). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Blutbildveränderungen wie Anämie, Neutropenie, eine damit assoziierte Fatigue, Thrombozytopenie und Leukopenie. Bei 43,2 % der mit Talazoparib und Enzalutamid behandelten Patienten wurde eine Anämie vom Grad 3 dokumentiert, was zu einer Dosisreduktion von Talazoparib führte. Eine Anämie vom Grad 3 bis 4 trat im Median nach 3,3 Monaten auf. Schwere Anämien wurden in der mit Placebo und Enzalutamid behandelten Gruppe nicht dokumentiert [7].

Abbildung 5

TALAPRO-2-Studie: Darstellung des prozentualen Anteils der mCRPC-Patienten mit Nebenwirkungen jedweder Ursache („all-cause“-TAED), die unter einer Erstlinientherapie mit Talazoparib und Enzalutamid im Vergleich zu Placebo und Enzalutamid dokumentiert wurden. Im Talazoparib-Arm hatten 49 % der Patienten zu Therapiebeginn eine Anämie vom Grad 1 bis 2. Bei 8,3 % der Patienten wurde die Talazoparib-Therapie wegen einer Anämie abgesetzt (modifiziert nach [7])



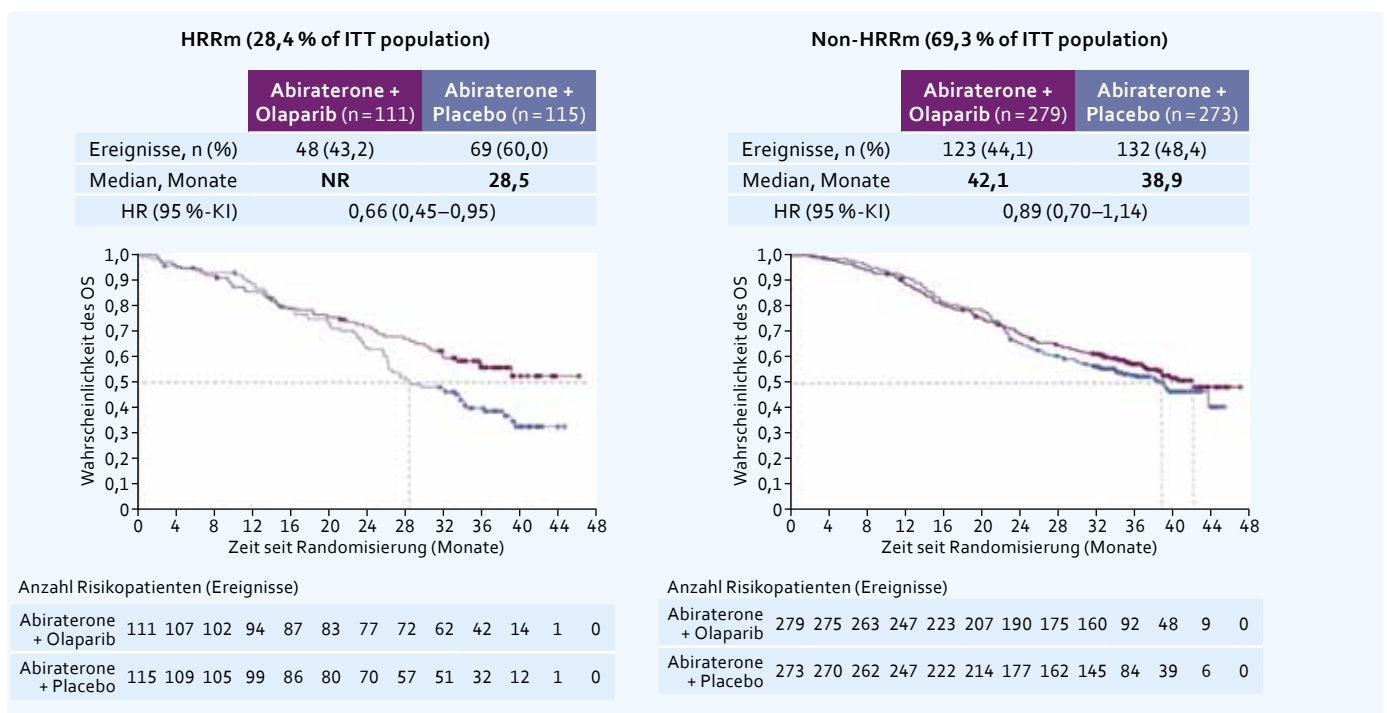
PROpel-STUDIE: KOMBINATION PARP-INHIBITOR MIT ABIRATERON

In der PROpel-Studie wurde die Kombination von Abirateron mit dem PARP-Inhibitor Olaparib in der Dosierung von 300 mg bid in der Erstlinie mit Placebo und Abirateron verglichen. Insgesamt wurden 796 „all-comer“-Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert auf die beiden Behandlungsarme aufgeteilt. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Androgendprivationstherapie. Eine Vorbehandlung mit Docetaxel im Stadium mHSPC war erlaubt, wurde aber bei der Stratifizierung berücksichtigt. Eine vorherige Gabe von Abirateron war nicht erlaubt. Eine Behandlung mit anderen „next generation hormone agents“ (NHA) musste mindestens zwölf Monate vor Aufnahme in die Studie abgesetzt worden sein. Primärer Endpunkt der Studie war das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS). Die Prävalenz von HRR-Mutationen (HRRm) wurde durch retrospektives Testen ermittelt. 22,6 % der Patienten im Olaparib-Arm und 22,4 % der Patienten im Placeboarm hatten eine Vorbehandlung mit Docetaxel erhalten. HRRm-positiv waren 27,8 % (n = 111) der Patienten in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zu 29,0 % (n = 115) in der Placebogruppe. Es ergab sich eine Risikoreduktion von 34 % für die radiologische Progression oder das Versterben unter der Kombinationstherapie mit Olaparib und Abirateron mit einer Hazard Ratio von 0,66 (95%-KI 0.54–0.81; p < 0.0001). Bei der Analyse der Risikogruppen zeigte sich, dass alle Patienten unabhängig vom HRR- oder BRCA-Mutationsstatus bezüglich des rPFS profitierten. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Kombination aus Abirateron und Olaparib im Vergleich zur Kontrollgruppe von etwa sieben Monaten ist für die Patienten mit einem mCRPC zwar durchaus relevant, war aber für die Gesamtkohorte mit einem p-Wert von 0.05 statistisch nicht signifikant (● **Abb. 6**). Die Auswertung der Subgruppen mit und ohne HRR-Mutation zeigt, dass vor allem die Patienten mit HRR-Mutation (28,4 % der ITT-Population) profitieren (HR 0.66; 95%-KI 0.45–0.95). Eine PARP-Inhibition ist für diese Patientenklientel prognoseverbessernd. Der Effekt bei den Patienten ohne HRR-Mutation ist mit einer Hazard Ratio von 0.89 (95%-KI 0.70–1.14) deutlich schwächer ausgeprägt. Ob eine PARP-Inhibition hier sinnvoll ist, muss im Einzelfall diskutiert werden [8, 9].

Abbildung 6

PROpel-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung zum Verlauf der Gesamtüberlebensrate (OS) unter einer Erstlinientherapie mit Olaparib plus Abirateron/Prednison im Vergleich zu Placebo plus Abirateron/Prednison bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) in Abhängigkeit vom HRR-Status. In beiden Subgruppen wurde ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben beobachtet (modifiziert nach [7])

Abkürzungen
 KI = Konfidenzintervall
 HR = Hazard Ratio
 ITT = Intention to treat
 HRRm = mutierte homologe Rekombinationsreparatur
 Non-HRRm = keine mutierte homologe Rekombinationsreparatur



DEAR-STUDIE: REAL-WORLD-DATEN ZU ANDROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN BEIM nmCRPC

Ziel der retrospektiven DEAR-Studie mit Real-World-Daten von US-amerikanischen nmCRPC-Patienten war es herauszufinden, ob es zwischen den drei Androgenrezeptor-Antagonisten Unterschiede beim Anteil der Patienten gibt, bei denen die initiale Therapie wegen unerwünschter Wirkungen abgesetzt oder gewechselt werden musste, die Patienten verstorben sind oder bei denen ein Progress zum mCRPC festgestellt wurde. Daten von insgesamt 828 Patienten, die zwischen August 2019 bis März 2022 unter Praxisbedingungen mit Darolutamid, Enzalutamid oder Apalutamid behandelt worden sind, wurden bei der Studie berücksichtigt. 340 Patienten wurden mit Darolutamid behandelt, 367 mit Enzalutamid und 121

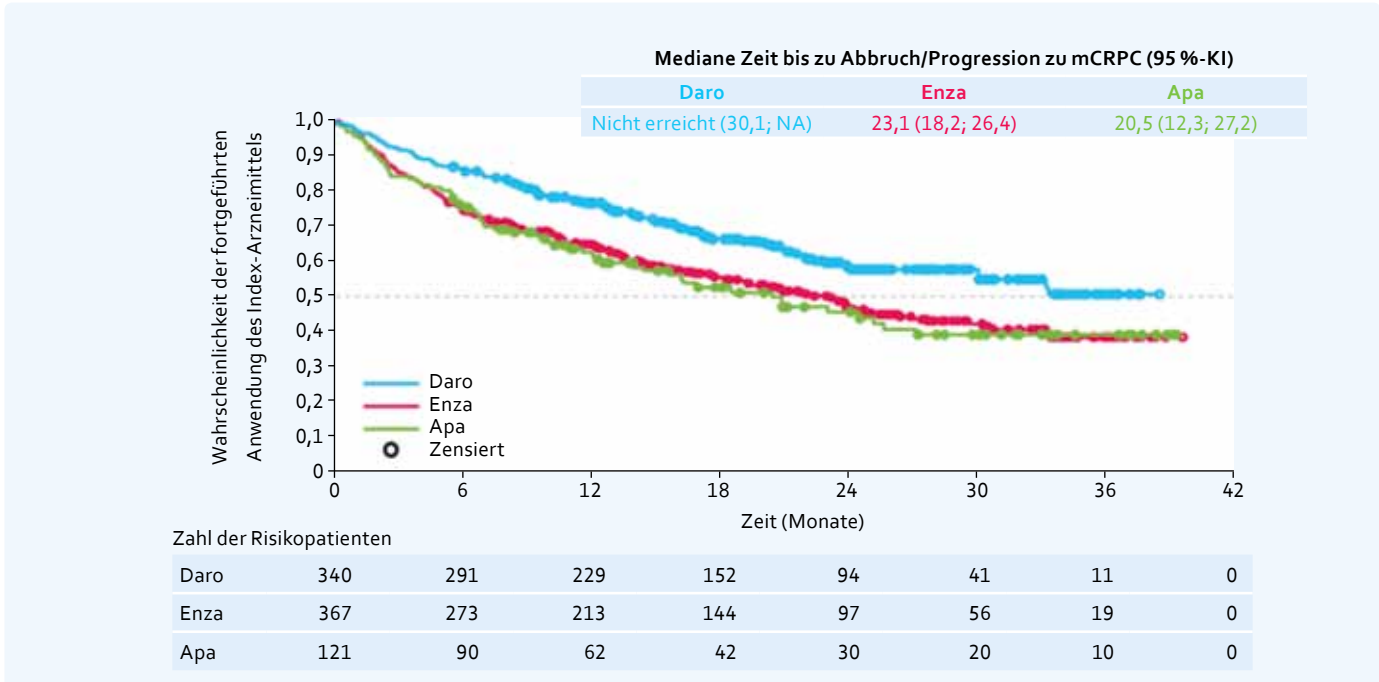


Abbildung 7

DEAR-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zum Therapieabbruch bzw. bis zur Progression zum mCRPC bei Patienten, die unter Real-World-Bedingungen wegen eines nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) mit Androgenrezeptor-Antagonisten behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum Abbruch bzw. bis zur Progression wurde für die Darolutamid-Kohorte nicht erreicht und war in der Enzalutamid- und Apalutamid-Kohorte kürzer als zwei Jahre (modifiziert nach [10])

Abkürzungen

- Daro = Darolutamid
- Enza = Enzalutamid
- Apa = Apalutamid
- nmCRPC = nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
- mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

mit Apalutamid. Die Rate an Therapieabbrüchen war bei den initial mit Darolutamid behandelten Patienten mit 37 % im Vergleich zu den beiden anderen Kohorten mit jeweils 51 % etwas niedriger. Die häufigsten Abbruchgründe waren unerwünschte Ereignisse sowie Krankheitsprogression oder Tod (● Abb. 7). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine mit Darolutamid begonnene Behandlung ohne Unterbrechung fortgeführt wird, war größer als bei Enzalutamid oder Apalutamid. Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse dieser Real-Life-Studie die in den Zulassungsstudien dokumentierte gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzgruppe [10].

INSIGHTS ZUR ARASENS-STUDIE: DAROLUTAMID UND GESAMTÜBERLEBEN BEIM mHSPC

Die Entwicklung der ARASENS-Studie begann im Jahr 2015. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Ergebnisse der CHARTED- und der STAMPEDE-Studie dazu geführt, dass die Kombination aus einer Androgendeprivationstherapie und Docetaxel als der neue Behandlungsstandard in der Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom diskutiert wurde. Eine Differenzierung der Outcome-Daten zwischen Patienten mit einer hohen und einer niedrigen Tumorlast oder hohem und niedrigem Risiko war noch kein Thema; in einem kleineren Kreis wurde aber schon vermutet, dass metastasierte Patienten mit nur sehr wenigen befallenen Lymphknoten von Docetaxel nicht besonders profitieren würden. Abirateron und Enzalutamid standen 2015 als Substanzen mit einem aussichtsreichen neuen

Wirkungsmechanismus im Mittelpunkt der Diskussion. Darolutamid als Androgenrezeptor-Antagonist mit einem besonders niedrigen Interaktionsrisiko war zu diesem Zeitpunkt nur einem kleinen Expertenkreis bekannt. Der Stellenwert von Docetaxel im Rahmen einer Kombinationstherapie wurde vor dem Hintergrund von 22 negativ verlaufenen klinischen Studien mit verschiedensten Kombinationspartnern sehr kontrovers diskutiert. Das Design der ARASENS-Studie sollte besonders einfach sein, und die Studie sollte als globale, multizentrische Studie angelegt werden, um Patienten aus möglichst vielen ethnischen Gruppen in angemessener Zahl rekrutieren zu können. Die Einschlusskriterien für Patienten, die im Jahr 2015 eine ADT plus Docetaxel erhalten sollten, waren sehr einfach definiert, und eine PSMA-PET/CT als Bildgebung für den Nachweis einer Metastasierung war international nicht realisierbar. Der Studienarzt musste davon überzeugt sein, dass der Patient für die ARASENS-Studie ein guter Kandidat für eine Behandlung mit ADT plus Docetaxel ist. Stratifiziert wurde nach Metastasierungsstadium zum Beginn der Studie und der Plasmakonzentration der Alkalischen Phosphatase, die 2015 als ein möglicher Prädiktor für das Gesamtüberleben diskutiert wurde. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 in zwei Behandlungsarme. Im ersten Studienarm wurden die Patienten mit sechs Zyklen Docetaxel sowie dem Androgenrezeptor-Antagonisten Darolutamid 600 mg zweimal täglich und einer ADT behandelt. Im zweiten Studienarm erhielten die Patienten die gleiche Therapie, aber Placebo anstatt Darolutamid. Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Gesamtüberleben (OS) festgelegt. Die Studie wurde außerdem von vorneherein so konzipiert, dass die Patienten in allen teilnehmenden Ländern bei einem Krankheitsprogress mit einer adäquaten leitliniengerechten Anschluss Therapie versorgt werden konnten.

Die Rekrutierung der insgesamt 1305 Patienten für die ARASENS-Studie erfolgte sehr schnell, und in der Zwischenzeit wurden die Ergebnisse der TITAN- und der ENZAMET-Studie veröffentlicht, die zeigten, dass der zusätzliche Nutzen des Androgenrezeptor-Antagonisten bei den mit Docetaxel und ADT behandelten Patienten nicht so groß war wie erwartet. Das positive Ergebnis der ARASENS-Studie mit einer HR von 0.675 (95%-KI 0.568–0.801, $p < 0,0001$) hat deshalb die Erwartungen übertroffen. Die beiden Überlebenskurven in der Kaplan-Meier-Darstellung trennen sich sehr früh, und der Nutzen nimmt mit der Zeit weiter zu. Die Reduktion des Sterberisikos um 32,5 % bedeutet, dass ausgehend von einer dreijährigen Nachbeobachtungszeit der mit Docetaxel und einer ADT behandelte mHSPC-Patient durch die Kombination mit Darolutamid eine zusätzliche Chance von 10 % hat, drei Jahre später noch zu leben. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass alle Patienten von der zusätzlichen Gabe von Darolutamid profitieren. Die Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte signifikante Vorteile für die Kombination von Darolutamid, Docetaxel und ADT bei der Zeit bis zum Erreichen der Kastrationsresistenz, bei der Zeit bis zum Beginn einer systemischen antineoplastischen Folgetherapie und bei der Zeit bis zur Schmerzprogression.

Zum Beginn der ARASENS-Studie wurde vor dem Hintergrund der bis dato durchweg negativen Evidenz die Kombination von Docetaxel mit neuen Substanzen sehr kontrovers diskutiert, weil damit entweder die Toxizität von Docetaxel erhöht, der Docetaxel-Spiegel durch Interaktionen gesenkt oder die Plasmakonzentration des Prüfmedikaments verändert wird. Aus diesem Grund war die Auswahl von Darolutamid als Androgenrezeptor-Antagonist besonders wichtig, weil diese Substanz nicht mit Docetaxel interagiert. Darolutamid hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Docetaxel und umgekehrt, die Substanz führt nicht zu einer Verringerung der Anzahl der Docetaxel-Zyklen, die den Patienten gegeben werden, und sie erhöht nicht die Toxizität der Chemotherapie. Die ARASENS-Studie hat gezeigt, dass die Kombination von Darolutamid mit Docetaxel und einer ADT die Inzidenz von Nebenwirkungen nicht relevant erhöht. Das betrifft auch Nebenwirkungen, die eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Docetaxel notwendig machen, wie zum Beispiel eine Neutropenie oder Neutropenie-bedingte

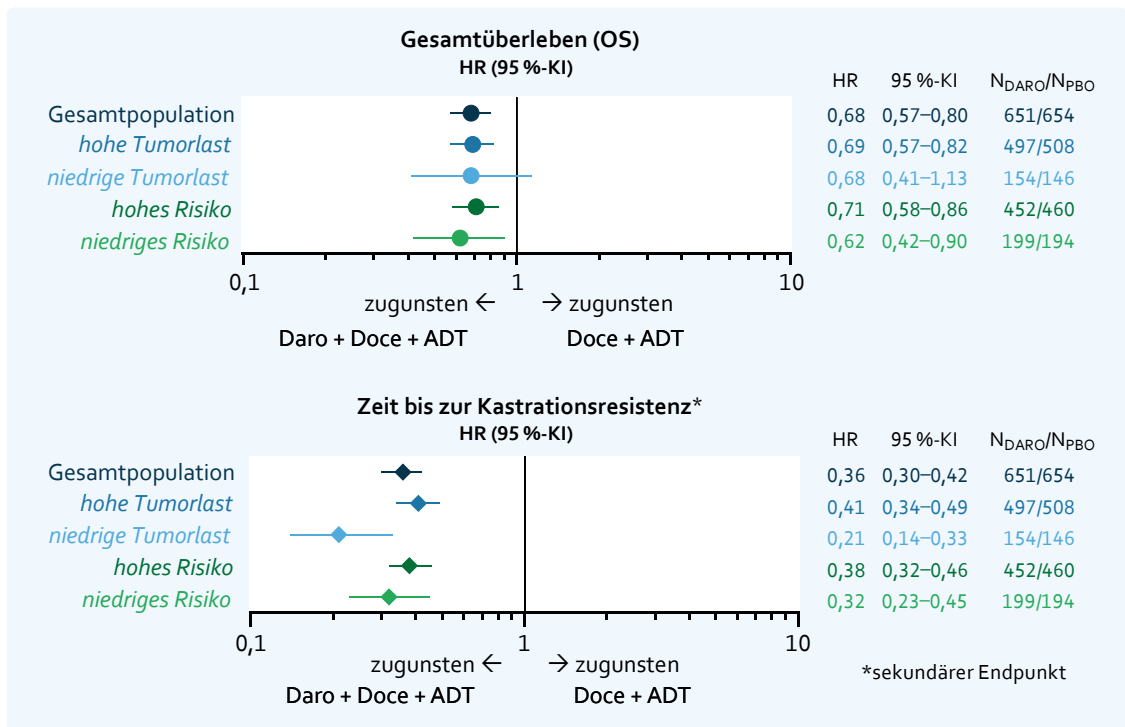


Abbildung 8

ARASENS-Studie: Boxplot-Darstellung zum Gesamtüberleben und der Zeit bis zum Erreichen der Kastrationsresistenz (CRPC) in den verschiedenen Subgruppen bei Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) unter der Behandlung mit Docetaxel und ADT mit Darolutamid im Vergleich zu Placebo. (modifiziert nach [12])

Abkürzungen

- mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
- CRPC = kastrationsresistentes Prostatakarzinom
- Daro = Darolutamid
- PBO = Placebo
- Doce = Docetaxel
- ADT = Androgendeprivationstherapie
- CI = Konfidenzintervall
- HR = Hazard Ratio

Nebenwirkungen. Der Anteil von Patienten mit einer supportiven G-CSF-Therapie war ebenfalls in beiden Behandlungsarmen der Studie mit 42,4 und 44,6 % vergleichbar. Die gleichzeitige Gabe von Docetaxel und Darolutamid ist sicher möglich. Bei der Anwendung von Apalutamid ist das nicht der Fall; hier wird zunächst Docetaxel gegeben, bevor die Behandlung mit Apalutamid starten kann.

Eine aktuelle Auswertung von Daten der ARASENS-Studie sollte die Frage beantworten, ob es Unterschiede im Benefit der Hinzunahme von Darolutamid bezüglich des Tumorvolumens („high volume disease“ bzw. „low volume disease“) und der Risikoklassifikation („high risk disease“ bzw. „low risk disease“) gibt [12]. Die Relevanz dieser beiden Faktoren wurde in der CHARTED- und der LATITUDE-Studie dokumentiert [13, 14, 15]. Die entsprechenden Kriterien wurden auch bei der Analyse der Daten von den insgesamt 1305 Patienten der ARASENS-Studie zugrunde gelegt. Dabei ergaben sich große Überlappungen: 1005 (77 %) der Patienten hatten eine hohe Tumorlast („high volume disease“) und 300 Patienten (23 %) eine niedrige Tumorlast; 912 Patienten (70 %) wurden als Hochrisikopatienten eingestuft und 393 (30 %) als Patienten mit einem niedrigen Risiko. Alle Patienten, die nicht die Mindestanforderungen für eine hohe Tumorlast oder die Mindestanforderungen für ein hohes Risiko erfüllten, wurden automatisch als Patienten mit niedriger Tumorlast oder niedrigem Risiko definiert. Die Analyse der Gesamtüberlebensrate zeigte bei den Patienten mit hoher Tumorlast erwartungsgemäß einen signifikanten Vorteil für die aktive Dreifachkombination bestehend aus Darolutamid, ADT und Docetaxel (HR 0.69; 95%-KI 0.57–0.82). In der Kaplan-Meier-Darstellung trennten sich beide Kurven bereits früh. Bei den Patienten mit niedriger Tumorlast trennten sich beide Kurven erst nach ungefähr 30 Monaten zugunsten der aktiven Dreifachkombination. Die Hazard Ratio von 0.68 (95%-KI 0.41–1.13) war vergleichbar mit dem Wert, der bei den Patienten mit hoher Tumorlast errechnet wurde. Aufgrund der besseren Prognose war in der Kaplan-Meier-Darstellung zum Gesamtüberleben bei den Patienten mit niedriger Tumorlast der Verlauf beider Kurven flacher. Der Vergleich der Überlebenskurven von der Hochrisikogruppe und der Gruppe mit niedrigem Risiko zeigte einen ähnlichen Verlauf mit einer frühen Trennung, auch hier prognosebedingt etwas flacher bei den Patienten mit niedrigem Risiko. Die Hazard Ratio war auch hier relativ ähnlich mit 0.71 (95%-KI 0.58–0.86) für die Hochrisikogruppe und 0.62 (95%-KI 0.42–

0.90) für die Niedrigrisikogruppe (● **Abb. 8**). Der Benefit der zusätzlichen Gabe von Darolutamid ist somit unabhängig von Tumolvolumen und Risikoeinteilung nachweisbar. Das gilt für das Gesamtüberleben und – noch deutlicher – für die Zeit bis zur Kastrationsresistenz. Das ursprüngliche Ziel der ARASENS-Studie war die Beantwortung der Frage, ob bei Patienten mit einem mHSPC die Behandlung mit einer ADT und Docetaxel ausreicht. Es reicht nicht aus, die Patienten nur mit Abirateron oder Darolutamid zu behandeln. Beide Medikamente sollten als neuer Behandlungsstandard mit einer Androgendeprivationstherapie und Docetaxel kombiniert werden [11, 12].

AKTUELLE LEITLINIENEMPFEHLUNGEN UND PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN MIT DAROLUTAMID BEIM mHSPC

Nach der erfolgten EU-Zulassungserweiterung von Darolutamid in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie wurde diese Option auch in die Therapieleitlinien übernommen. In den EAU-Guidelines vom März 2023 findet sich die starke Empfehlung, dass Patienten mit einem mHSPC Docetaxel nur in Kombination mit einer ADT und Abirateron oder Darolutamid angeboten werden soll, für die eine Chemotherapie nicht kontraindiziert ist. Die Empfehlung in den ESMO-Guidelines vom März 2023 geht noch etwas weiter und empfiehlt Darolutamid in der Kombination mit ADT und Docetaxel als Medikamente der ersten Wahl unabhängig von Tumorlast und Risiko für alle mHSPC-Patienten [16, 17, 18].

ARASENS-STUDIE: *Patientenfall 1*

Der Patient war zum Zeitpunkt der Rekrutierung für die ARASENS-Studie 51 Jahre alt mit einem BMI von 23 kg/m². Das PSMA-PET/CT stand zur Verfügung und zeigte multiple PSMA-positive Läsionen. Der Patient hatte in einem kurzen Zeitraum sehr starke Beschwerden im gesamten Skelett entwickelt, verbunden mit Appetitverlust und einem Gewichtsverlust von 5 kg in vier Wochen. Der PSA-Wert lag im August 2017 bei initial 228,79 ng/ml, fünf von sechs Stanzzyylinder waren positiv, der Gleason-Score lag bei 9 (4 plus 5), die Klassifizierung des organüberschreitenden Tumorwachstums bei T4 N1 M1c. Der Patient hatte hiläre Metastasen in beiden Lungen, Lymphknotenmetastasen sowie osteoblastische und osteolytische Knochenmetastasen, insgesamt eine relativ hohe Tumorlast. Vor der Aufnahme in die Studie erhielt der Patient eine ADT in Kombination initial zur Flare-up-Prophylaxe mit Bicalutamid (50 mg/Tag) für vier Wochen. Mit Aufnahme in die Studie erhielt der Patient Darolutamid in einer Dosierung von zweimal 600 mg/Tag und sechs Zyklen der Chemotherapie mit Docetaxel im 3-Wochen-Schema mit 75 mg/m². Die Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar. Der Patient hat die Chemotherapie als positiv erlebt, weil die anfangs starken Beschwerden durch die Chemotherapie und Darolutamid sich sehr deutlich gebessert haben. Innerhalb von wenigen Tagen nach Therapiebeginn konnte der Patient seine komplette Schmerzmedikation absetzen. Der PSA-Wert fiel innerhalb von etwa zwei Monaten auf null ab, um dann nach knapp drei Jahren wieder auf 1,88 und dann auf 4,33 ng/ml anzusteigen. Danach hat der Patient im Sommer 2020 noch eine Bestrahlungstherapie für zwei ossäre Metastasen erhalten und erschien dann ab November 2020 nicht mehr zu den Follow-up-Untersuchungsterminen. Zusammenfassend hat der initial sehr schwer erkrankte Patient durch die Tripletherapie noch drei Jahre mit einer sehr guten Lebensqualität erhalten.





ARASENS-STUDIE: Patientenfall 2

Der zum Zeitpunkt der Rekrutierung für die ARASENS-Studie im Juni 2017 63-jährige Patient mit einem BMI von 26,5 kg/m² hatte einen PSA-Wert von 75 ng/ml. Alle zwölf von zwölf Stanzzyylinder waren positiv, der Gleason-Score lag bei 7 (4 plus 3). Der Patient hatte mehrere Knochenmetastasen (● Abb. 9), das Tumorstadium war T3 N2 M1b. Nach der Flare-up-Prophylaxe mit Bicalutamid 50 mg/Tag für 109 Tage wurde die ADT mit einem LHRH-Analagon eingeleitet. Danach begann die Therapie mit zweimal 600 mg Darolutamid/Tag und die Chemotherapie mit insgesamt sechs Zyklen Docetaxel (3-Wochen-Schema mit 75 mg/m²), die bis auf eine leichte Neuropathie zu Beginn gut vertragen wurde. Der PSA-Wert fiel innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn auf 11,68 ng/ml und lag zehn Monate später bei 0,03 ng/ml. Dieser Wert änderte sich im Verlauf der folgenden vier Jahre nicht. Zum Zeitpunkt der Entblindung der Studie befand sich der Patient seit 4,5 Jahren im Stadium der kompletten Remission, was durch die Bildgebung bestätigt wird (● Abb. 10). Die Behandlung mit Darolutamid und einer ADT wurde fortgesetzt und wird gut vertragen. Dieser Fall zeigt, dass eine frühe intensiviertere Therapie mit Darolutamid, ADT und Docetaxel gut verträglich ist und die Chancen auf ein progressionsfreies Überleben mit guter Lebensqualität erhöht.

Abbildung 9 (links)

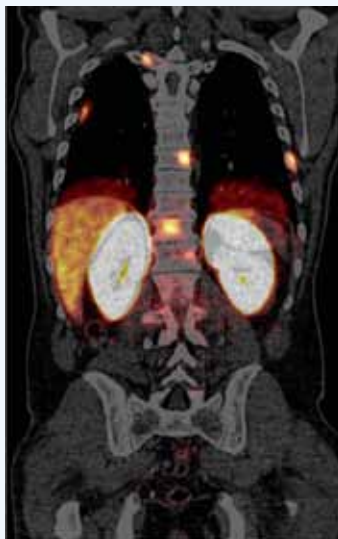
Patientenfall 2: Darstellung der Tumorlast bei einem 63-jährigen Patienten mit einem de novo mHSPC im September 2017 vor Einschluss in die ARASENS-Studie und vor der Behandlung mit Darolutamid

(Bildnachweis: Prof. Peter Hammerer, Susanne Berndt-Ellmerich, Dr. Lukas Manka; Klinik für Urologie und Uroonkologie, Klinikum Braunschweig)

Abbildung 10 (rechts)

Patientenfall 2: Komplette Remission seit 4,5 Jahren bei dem Patienten mit einem de novo mHSPC im Dezember 2021 nach der Entblindung der ARASENS-Studie

(Bildnachweis: Prof. Peter Hammerer, Susanne Berndt-Ellmerich, Dr. Lukas Manka; Klinik für Urologie und Uroonkologie, Klinikum Braunschweig)



FAZIT

- ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kann bei Patienten mit PSMA-positivem progressivem mCRPC nach Docetaxel und neuer Hormontherapie als bessere Alternative zu Cabazitaxel erwogen werden.
- Bei Patienten mit positivem PSMA-PET/CT war ein höherer SUV_{mean} mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert. Die Evaluation des Baseline-PSMA-PET/CT ist zur Abschätzung des Therapieeffekts von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gut geeignet.
- Cabazitaxel 16 mg/m² zweiwöchentlich sollte Patienten angeboten werden, die für die klassische Therapie mit Cabazitaxel als unfit eingeschätzt werden.
- Die PARP-Inhibition führt im Vergleich zu einem Taxan oder einer zweiten NHT bei mCRPC-Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben. Wahrscheinlich ist eine PARP-Inhibition bei mutierten mCRPC-Patienten vor einer Taxan-Chemotherapie besser platziert als danach.
- Die Kombinationstherapie aus PARP-Inhibitor und NHT sollte bei nicht mutierten mCRPC-Patienten nicht unselektiert eingesetzt werden, da der Benefit fraglich ist und Daten zur heutigen State-of-the-Art-Vorbehandlung im mHSPC-Setting fehlen.
- Real-World-Daten aus der DEAR-Studie mit allen drei Androgenrezeptor-Antagonisten bestätigen die in den Zulassungsstudien dokumentierte gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzgruppe bei Patienten mit einem nmCRPC.
- Die ARASENS-Studie hat zusammen mit weiteren Subgruppenanalysen gezeigt, dass die Kombinationstherapie mit Darolutamid, Docetaxel und ADT bei Patienten mit einem mHSPC unabhängig von Tumorlast und Risiko wirksam und sicher ist. Die Leitlinienempfehlung entspricht den Studiendaten.

LITERATUR

1. Hofman MS et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomized, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10276): 797–804
2. Hofman MS et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: overall survival after median follow-up of 3 years (TheraP ANZUP 1603). *ASCO* 2022
3. Sartor O et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–1103
4. Armstrong J et al. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET baseline imaging as a prognostic tool for clinical outcomes to [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in patients with mCRPC: A VISION sub-study. *ASCO* 2022
5. Oudard S et al. Cabazitaxel every 2 weeks versus every 3 weeks in older patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): the CABASTY randomized phase III trial. *ESMO* 2022
6. Bryce AH et al. Rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): TRITON3 interim overall survival and efficacy of rucaparib vs docetaxel or second-generation androgen pathway inhibitor therapy. *ASCO-GU* 2023, Abstract 18
7. Agarwal N et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO-GU* 2023, LBA17
8. Saad F et al. PROpel: phase III trial of Olaparib and abiraterone versus placebo and abiraterone as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *ASCO-GU* 2022

9. Clarke N et al. PROPEL – Final Overall Survival (OS) Data for the combination of Olaparib and Abiraterone. ASCO-GU 2023, LBA 16
10. George DJ et al. Real-world Use of Darolutamide, Enzalutamide, and Apalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (DEAR). ASCO-GU 2023, Abstract 33
11. Smith MR et al. Darolutamid and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2022; 386: 1132–1142
12. Hussain M et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. Clin Oncol 2023; JCO.23.00041
13. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 737–746
14. Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017; 377: 352–360
15. Manohar PR et al. Skeletal metastases presenting as Superscan on Technetium 99m Methylene Diphosphonate whole body bone Scintigraphy in different type of cancers: A 5-Year Retrospective Study. World J Nucl Med 2017; 16: 39–44
16. Fachinformation Darolutamid (Nubequa®), Stand Februar 2023
17. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023
18. Fizazi K, Gillessen S on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. 2023; doi: doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015

Veranstalter

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

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

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

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: Oostendorp/peopleimages
(stock.adobe.com)

CME-Test

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

**Referenten**

Prof. Dr. Ahmed Magheli
Chefarzt am Vivantes Klinikum Am Urban
Dieffenbachstr. 1
10967 Berlin

Prof. Dr. Bertrand Tombal
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
1200 Brüssel
Belgien

Prof. Dr. Martin Bögemann
Leiter des Bereichs Uroonkologie
Leiter der urologischen Studienzentrale
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, GB A1
48149 Münster

Prof. Dr. Peter Hammerer
Facharzt für Urologie
Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH
Salzdahlumer Str. 90
38126 Braunschweig

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 TheraP-Studie beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist richtig?

- In der TheraP-Studie wurde die Wirksamkeit von Lutetium-PSMA im Vergleich zu Placebo untersucht.
- Bei den Patienten, die PSMA exprimieren, wirkt ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 besonders gut.
- Bei PSMA-positiven Patienten ist ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Cabazitaxel im Hinblick auf das Gesamtüberleben überlegen.
- Patienten mit einem sogenannten „screen failure“ haben eine PSMA-positive Erkrankung mit niedriger FDG-Aktivität.
- Vor einer Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist eine Bestimmung der PSMA-Aktivität nicht notwendig.

? Welcher Parameter korreliert mit dem radiologischen progressionsfreien Überleben bei Patienten mit einem mCRPC, die mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandelt werden?

- Je höher der mittlere „standard uptake value“ (SUV_{mean}) im ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT, desto länger ist das rPFS.
- Je höher die Anzahl von PSMA-positiven Lymphknoten, desto länger ist das rPFS.
- Je höher die Anzahl von PSMA-positiven Knochenmetastasen, desto länger ist das rPFS.
- Je niedriger der mittlere SUV, desto länger ist das progressionsfreie Intervall.
- Zwischen der PSMA-Aktivität und dem rPFS unter einer Peptid-Radio-Liganden-Therapie gibt es keinen Zusammenhang.

? Welche Aussage zur CABASTY-Studie ist falsch?

- Neutropenien und Neutropenie-bedingte Nebenwirkungen sind ein häufiger Grund für Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche unter Cabazitaxel in der Standarddosierung.
- Cabazitaxel wird in Kombination mit 10 mg Prednison/Tag eingesetzt.
- In der CABASTY-Studie wurden Patienten mit einem mCRPC untersucht.

- Das 3-Wochen-Schema mit 25 mg/m² Cabazitaxel führt zu weniger Neutropenien als das 2-Wochen-Schema mit 16 mg/m².
- Cabazitaxel 16 mg/m² zweiwöchentlich sollte Patienten angeboten werden, die für eine klassische Cabazitaxel-Therapie nicht ausreichend fit sind.

? In welcher Studie wurde kein PARP-Inhibitor untersucht?

- ARASENS
- PROpel
- TALAPRO-2
- MAGNITUDE
- TRITON-3

? Welche Aussage zur TRITON-3-Studie ist richtig?

- In dieser Studie wurde der PARP-Inhibitor Niraparib untersucht.
- Einschlusskriterien waren chemotherapienaive Patienten mit einem mCRPC und BRCA 1 oder 2 Alteration oder ATM-Mutation sowie einer Vorbehandlung mit Abirateron oder Enzalutamid.
- 75 % der Patienten wechselten während der Studie vom Rucaparib-Arm in den „Physician’s choice“-Kontrollarm aus Docetaxel oder einem Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation.
- Mit Rucaparib konnte in der Subgruppe mit BRCA-Mutation keine Verlängerung des rPFS erreicht werden.
- Der PARP-Inhibitor Rucaparib wurde in einer Dosierung von 300 mg einmal täglich verabreicht.

? Welcher PARP-Inhibitor wurde bei Patienten mit einem mCRPC in der TALAPRO-2-Studie in Kombination mit Enzalutamid untersucht?

- Talazoparib
- Niraparib
- Rucaparib
- Olaparib
- Senecaparib

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu PARP-Inhibitoren ist falsch?

- Eine PARP-Inhibition ist bei Tumorzellen mit bestimmten HRR-Mutationen wirksam.
- Die Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP) ist ein essenzielles Enzym zur Reparatur von RNA-Einzelstrangbrüchen.
- Olaparib hat bei mCRPC-Patienten in Kombination mit Abirateron/Prednison das radiologisch progressionsfreie Überleben verlängert.
- PARP-Inhibitoren hemmen die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen.
- Die Kombination des PARP-Inhibitors Olaparib mit Abirateron/Prednison wirkt bei Patienten mit einem mCRPC und HRR-Mutationen besser als bei nicht HRR-mutierten Patienten.

? VISION-Studie: In welchem SUV_{mean} -Quartil wurde die beste Wirkung von $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ im Hinblick auf das Gesamtüberleben dokumentiert?

- Beim Gesamtüberleben gab es überhaupt keine Unterschiede zwischen den SUV_{mean} -Quartilen.
- $<5,7$ (lowest)
- $\geq 5,7, <7,5$
- $\geq 7,5, <9,9$
- $\geq 9,9$ (highest)

? Welche Aussage zur ARASENS-Studie ist falsch?

- In der ARASENS-Studie wurde der Androgenrezeptor-Antagonist Darolutamid als Kombinationspartner mit Docetaxel und ADT untersucht.
- Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben festgelegt.
- Für die ARASENS-Studie wurden Patienten mit einem mHSPC rekrutiert, die gut für eine Behandlung mit Docetaxel und ADT geeignet sind.
- Das Sterberisiko innerhalb von drei Jahren wurde durch Darolutamid um 32,5 % gesenkt.
- Darolutamid darf erst mit ausreichendem Abstand nach der Therapie mit Docetaxel angewendet werden, um Interaktionen zu vermeiden.

? Die Daten welcher mit Androgenrezeptor-Antagonisten behandelten Patienten wurden unter Real-World-Bedingungen in der DEAR-Studie dokumentiert?

- nmCRPC-Patienten
- mHSPC-Patienten
- mCRPC-Patienten
- Patienten mit einem lokalisierten hormonsensiblen Prostatakarzinom
- Das Stadium des Prostatakarzinoms war kein Einschlusskriterium.