



Die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Clemens Unger, Freiburg

In der westlichen Welt ist das Prostatakarzinom innerhalb der männlichen Bevölkerung die häufigste Krebserkrankung. Über Jahrzehnte galt die medikamentöse oder chirurgische Hormonentzugstherapie (ADT) als Therapiestandard für das fortgeschrittene oder metastasierte Prostatakarzinom. Ungeachtet des Therapieerfolgs bei bis zu 90 % der Patienten kommt es im Mittel nach zwei bis drei Jahren zu einer Tumorprogression trotz Testosteronabsenkung in den Kastrationsbereich unter der laufenden Therapie. Der Grund liegt in einer Mutation und Amplifikation am Androgen-Rezeptor. Weiterhin kommt es in der Tumorzelle zu einer intrinsischen Androgen-Synthese, die dann über alternative Signalwege eine Tumorpherogeneration und Progression induzieren kann. Diese Situation entspricht einer Kastrationsresistenz, das heißt, eine laufende antiandrogene Therapie ist nicht mehr wirksam. Im Folgenden werden aktuelle Therapiestrategien sowohl für das kastrationssensitive als auch für das kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom besprochen.

Arzneimitteltherapie 2019;37:154–8.

Therapie des metastasierten, kastrations-sensitiven Prostatakarzinoms

Androgen-Deprivations-Therapie (ADT)

Die Androgen-Deprivations-Therapie wird typischerweise eingeleitet, wenn das Prostatakarzinom metastasiert bzw. lokal fortgeschritten ist. Die früher durchgeführte chirurgische Kastration durch Orchiektomie zur maximalen Absenkung des Testosterons hat man weitgehend verlassen und sie durch die medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analogon ersetzt. Dieses supprimiert die Produktion des luteinisierenden Hormons (LH) und damit die Testosteron-Biosynthese (Abb. 1). Mit Start des GnRH-Analogons kommt es zu einem transienten Anstieg von LH, bevor dieser Hormonspiegel sinkt. Der Anstieg kann zu einem vorübergehenden Testosteron-Peak führen („Flare-up-Phänomen“) und ist geeignet, eine spinale Kompression zu verstärken oder auch den Urinausfluss zu behindern. Daher gibt man für die ersten ein bis zwei Wochen zusätzlich ein Antiandrogen, beispielsweise Bicalutamid 50 mg/Tag. Eine Reihe von GnRH-Agonisten sind verfügbar, unter anderem Leuprorelin, Goserelin, Buserelin und Triptorelin. Der GnRH-Antagonist Dagarelix bindet an GnRH-Rezeptoren, aber initiiert nicht einen initialen Anstieg von LH. Dagarelix supprimiert die Testosteron-Synthese und vermeidet das Flare-up-Phänomen, das bei GnRH-Agonisten beobachtet wird. Daher ist die Substanz eine gute Alternative in Situationen, die einen sofortigen Testosteron-Abfall erfordern.

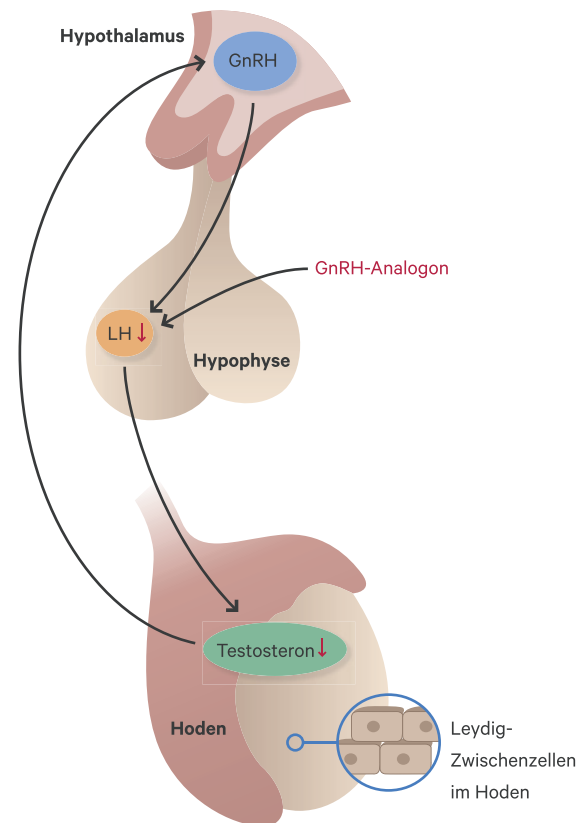


Abb. 1. GnRH-Analoga führen initial zu einem Anstieg von luteinisierendem Hormon (LH) und Testosteron. Nach ein bis zwei Wochen werden die Rezeptoren für GnRH herunterreguliert. Die Spiegel von LH und Testosteron sinken.

Prof. Dr. Clemens Unger, Zentrum für Krebsmedizin, Breisacher Straße 84b, 79110 Freiburg, E-Mail: info@zentrum-krebsmedizin.de

Kontinuierliche gegenüber intermittierender Androgen-Deprivations-Therapie

Viele Nebenwirkungen der ADT sind assoziiert mit dem Kastrations-Level des Hormons Testosteron. Die intermittierende Gabe von ADT ist ein Weg, die Nebenwirkungen der medikamentösen Kastration zu vermindern. ADT kann dann wieder eingesetzt werden, wenn der PSA-Wert erneut zu steigen beginnt. Intermittierende ADT ist nicht schlechter in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) als die kontinuierliche Therapie [7]. Die intermittierende Therapie hat einen besonderen Platz beim „slow rising PSA“. Auch hier zeigen Untersuchungen, dass die intermittierende Therapie nicht nachteilig gegenüber der kontinuierlichen Therapie in Bezug auf das Überleben ist [10]. Der optimale Zeitpunkt des Beginns der ADT-Therapie ist beim „slow rising PSA“ unklar. Diese Frage ist nicht in klinischen Studien geklärt. In der metastasierten Situation dagegen zeigen Studien, dass eine sofortige gegenüber einer verzögerten Therapie mit einer statistisch signifikanten Verminderung der Prostatakarzinom-assoziierten Todesrate verbunden ist, obwohl ein verbessertes Gesamtüberleben nicht gezeigt werden konnte [12].

Nebenwirkungen der ADT

ADT ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen assoziiert, die die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinflussen können. Dazu gehören im Einzelnen: Gewichtsverlust, Zunahme des Körperfettgehalts, Verlust an Muskulatur, Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Verlust an Knochenmineralien, Gynäkomastie, Fatigue sowie kardiovaskuläre und metabolische Veränderungen.

ADT in Kombination mit Androgen-Biosynthese-Inhibitoren oder Chemotherapie

ADT kombiniert mit Androgen-Biosynthese-Inhibitoren (Abirateron = Zytiga®) oder Docetaxel (Taxotere®) kann bei Hochrisiko-Patienten das Überleben im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie signifikant verlängern.

Der Androgen-Biosynthese-Inhibitor Abirateron hemmt irreversibel das Enzym CYP17 (= Steroid-17 α -Hydroxylase), das im Tumorgewebe und in Metastasen besonders hoch exprimiert ist. Durch die CYP17-Hemmung kommt es jedoch auch zu einer Mineralocorticoid-Überproduktion in der Nebennierenrinde mit der Gefahr von Flüssigkeitsretention, Hypertonie, Hypokaliämie etc. Um die Mineralocorticoid-Toxizität zu mildern, sollte Abirateronacetat entsprechend der Zulassung immer zusammen mit einem Glucocorticoid (Prednison oder Prednisolon) verabreicht werden.

Es liegen nur wenige klinische Studien vor, die die Kombination ADT plus Abirateron mit ADT plus Chemotherapie vergleichen [18, 20]. Der Verlust der Wirksamkeit von ADT wird erklärt durch die intrazelluläre Konversion von

Steroid-Vorläufern zu androgenen Steroiden. Die Rationale der Kombination von ADT mit Abirateron liegt in der Blockadefunktion der Konversion durch Abirateron. Zwei große randomisierte Studien zeigen, dass die Kombination von ADT plus Abirateron das Gesamtüberleben beim kastrationssensitiven Prostatakarzinom signifikant verlängern kann [4, 8].

LATITUDE-Studie

In der Latitude-Studie wurden 1199 Männer mit metastasiertem, kastrationssensitivem Prostatakarzinom randomisiert in den Arm ADT plus Abirateron plus Prednison oder in den Arm ADT plus Placebo [2]. Die Patienten hatten eine Hochrisikoerkrankung und damit waren mindestens zwei von drei der folgenden Parameter vorhanden: Gleason 8–10, mindestens drei Knochenmetastasen, Nachweis von viszeralen Metastasen. Selbst bei dieser prognostisch sehr ungünstigen Patientengruppe konnte ein deutlicher Überlebensvorteil zugunsten der frühen ADT/Abirateron-Gabe gezeigt werden (Hazard-Ratio [HR] 0,62; $p < 0,001$). Die Studie war auch positiv in Bezug auf sekundäre Endpunkte wie beispielsweise Schmerzprogression oder „time to PSA-progression“. Allerdings gab es auch Grad-3/4-Blutdruckanstiege (22 vs. 10 %) und Hypokaliämien (10 vs. 4 %) unter der Kombinationstherapie ADT plus Abirateron.

STAMPEDE-Studie

In die Stampede-Studie [8] wurden 1917 Männer eingeschlossen. 94,9 % waren neu diagnostizierte Prostatakarzinom-Patienten. Es wurde ADT plus Abirateron und Prednison gegen ADT allein randomisiert. 26,6 % der Patienten zeigten ein Hochrisikoprofil (T3-T4 N0M0 mit PSA >40 ng/ml oder Gleason 8–10), 19,2 % waren nicht metastasiert, aber Lymphknoten-positiv, und 49,1 % waren metastasiert. 5,1 % der Patienten waren bereits in kurativer Intention behandelt und hatten einen Rückfall.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Bestimmung des OS. Dieses war signifikant verlängert durch die Zunahme von Abirateron (3-Jahres-OS von 83 % der Patienten in der Kombinationstherapie gegenüber 76 % für ADT allein; HR 0,63; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,52–0,76). Die Resultate waren für metastasierte und nicht-metastasierte Patienten ähnlich.

In der erweiterten Stampede-Studie wurden 2962 Männer mit kastrationssensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen [9]. Die Patienten wurden auf vier verschiedene Therapie-Arme verteilt:

- ADT-Therapie allein
- ADT plus Docetaxel (75 mg/m² 3-wöchentlich für 6 Zyklen)
- ADT plus Docetaxel und Zoledronsäure für zwei Jahre
- ADT plus Zoledronsäure allein

Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit High-Risk-Erkrankung ohne Lymphknotenbefall oder systemische Metastasierung (39 %) als auch Patienten mit metastasierter Erkrankung (61 %).

Nach einem Follow-up von 43 Monaten wurden folgende Ergebnisse beobachtet: ADT plus Docetaxel gegenüber ADT allein verbesserte das OS signifikant (median 81 vs. 71 Monate, HR 0,78; 95%-KI 0,66–0,93). Eine Zugabe von Zoledronsäure war hier ohne Effekt auf das OS, auch fand sich kein Unterschied im OS bei ADT allein gegenüber ADT plus Zoledronsäure.

GETUF-AFU-15-Studie

Die französische GETUF-AFU-15-Studie ist eine multi-zentrische Phase-III-Studie, in die 385 Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden. Die Studienarme waren ADT plus Docetaxel (75 mg/m² alle drei Wochen für bis zu neun Zyklen) oder ADT allein [5, 6]. Nach einem medianen Follow-up von 84 Monaten zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (22,9 vs. 12,9 Monate, HR 0,67; 95%-KI 0,54–0,84). In einer Subset-Analyse waren die Ergebnisse sowohl bei Low- als auch bei High-Volume-Disease ähnlich. Das OS zeigte sich verlängert zugunsten der Kombination, war aber nicht statistisch signifikant.

Alle drei Studien, in denen ADT mit Docetaxel kombiniert verabreicht wurden, zeigten gegenüber ADT allein eine signifikant größere Toxizität [5, 9, 16, 17]. In der STAMPEDE-Studie betrug die Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3/5 im Docetaxel-Arm 52 % gegenüber 32 % im ADT-Arm [9]. In allen drei Studien betrug der Anteil an febriler Neutropenie 6 bis 15 %. In der STAMPEDE-Studie wurden acht Todesfälle beobachtet, die wahrscheinlich mit Docetaxel in Verbindung zu bringen sind, einschließlich fünf Todesfälle durch Sepsis in der Neutropenie und drei Todesfälle durch Pneumonie [9]. In der GETUF-AFU-15-Studie wurden zwei Todesfälle durch Docetaxel-bedingte Neutropenie beobachtet. Anschließend wurde in einen Nachtrag zum Studienprotokoll G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) verbindlich vorgeschrieben [6].

CHAARTED-Studie

In die Studie wurden 790 Männer mit unbehandeltem kastrationssensitivem Prostatakarzinom und gesicherter Knochen-Metastasierung aufgenommen. Die Patienten wurden den Armen ADT allein oder ADT plus sechs Zyklen Docetaxel zugeordnet [11, 13, 17]. Nach einem mittleren Follow-up von 54 Monaten zeigte sich das OS für die Kombinationstherapie signifikant verlängert (median 58 vs. 47 Monate, HR 0,72; 95%-KI 0,59–0,89) [11]; ebenso in der Subgruppe von 513 Patienten mit High-Volume-Disease (median 51 vs. 34 Monate, HR 0,63; 95%-KI 0,50–0,79). Da-

gegen war bei den 277 Patienten mit Low-Volume-Disease das OS unter Kombinationstherapie nicht verlängert. Auch in dieser Studie war die Docetaxel-basierte Chemotherapie in Kombination mit ADT signifikant toxischer als ADT allein gemessen an der Häufigkeit von Grad-3/5-Nebenwirkungen.

Zusammenfassende Empfehlung zu den Kombinationstherapien

Patienten in einer Hochrisikosituation oder mit einem High-Volume-Befall wird die kombinierte Behandlung mit ADT plus Abirateron oder Docetaxel empfohlen. Diese kombinierte Behandlung ist bei Patienten mit einer Niedrigrisiko- oder Low-Volume-Situation ebenfalls möglich und überlegenswert, da auch für diese Patientengruppe im Vergleich zur alleinigen ADT-Therapie das Gesamtüberleben verlängert werden kann. Abzuwägen ist diese Empfehlung gegenüber der Inkaufnahme gesteigerter Toxizität durch die Zugabe von Abirateron, beispielsweise in Form von Hypokaliämie, Blutdrucksteigerung, Ödemen oder Lebertoxizität. Im Fall der Kombination mit Docetaxel sind die Nebenwirkungen Myelosuppression, febrile Infektionen, Polyneuropathie und Alopezie. Da Kombinationstherapien nicht gegeneinander geprüft wurden, ist die Wahl des Add-on-Medikaments mit dem Patienten unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen kritisch zu besprechen.

Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Die hormonelle Behandlung ist in ihrer Wirksamkeit zeitlich begrenzt. Steigen die PSA-Werte unter laufender Hormontherapie bei gleichzeitiger kompletter Suppression des Testosterons (wichtigster Wachstumsfaktor für Prostatakarzinom-Zellen), ist das Karzinom kastrationsrefraktär. Das kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom kann dann noch mit den oral zur Verfügung stehenden Substanzen Abirateron und/oder Enzalutamid (Xtandi®) behandelt werden. Weiterhin stehen als Chemotherapeutika Docetaxel und Cabazitaxel (Jevtana®) zur intravenösen Therapie zur Verfügung. Aber auch die Wirksamkeit dieser Therapeutika ist zeitlich begrenzt und so stellt sich seit längerer Zeit die Frage, welche therapeutischen Möglichkeiten dann noch weiterhelfen könnten.

Androgenrezeptor-(AR-)gerichtete Therapien

Auch bei Vorliegen einer Kastrations-Resistenz beeinflusst der Androgenrezeptor (AR) das Tumorwachstum und

bleibt damit eine wichtige Zielstruktur für weitere Therapien. Neben Abirateron wurde Enzalutamid entwickelt. Enzalutamid ist ein oraler AR-Hemmer der 2. Generation. Die Substanz bindet an den Androgenrezeptor und vermittelt eine verminderte Translokation des Rezeptors in den Zellkern. Weiterhin unterdrückt Enzalutamid die Aktivierung von Zielgenen der Tumorgenese. Abirateron sowie Enzalutamid verlängern signifikant das mittlere OS von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom sowohl vor als auch nach Chemotherapie mit Docetaxel [1, 15].

Im Januar 2019 wurde ein weiterer Androgenrezeptor-Inhibitor zugelassen: Apalutamid (Erleada®). Die EU-Zulassung gilt für das *nichtmetastasierte*, kastrationsresistente Prostatakarzinom mit hohem Risiko für die Entwicklung einer metastasierenden Erkrankung.

Chemotherapeutika

Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² zusammen mit Prednison 5 mg 2-mal täglich dreiwöchentlich gegeben zeigt eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei kastrationsresistenten Patienten [19]. Weitere Phase-III-Studien, in denen zusätzliche Substanzen zu Docetaxel hinzugefügt wurden, zeigten keine Verbesserungen gegenüber dem etablierten Standardregime. Das semisynthetische Taxanderivat Cabazitaxel zeigt eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten, die zuvor unter Docetaxel progredient gewesen waren. In der Phase-III-Studie TROPIC wurden 755 Patienten eingeschlossen, die zuvor unter Docetaxel progredient waren [3]. Cabazitaxel zeigte gegenüber Mitoxantron eine Verlängerung der Überlebenszeit (15,1 vs. 12,7 Monate) und des progressionsfreien Überlebens (2,8 vs. 1,4 Monate). Cabazitaxel war allerdings gegenüber Mitoxantron deutlich toxischer. Potenzielle behandlungsassoziierte Todesfälle waren deutlich häufiger in der Cabazitaxel-Gruppe (4,9 vs. 2,4%). Grad-3/4-Neutropenien wurden bei 82 % der Patienten unter Cabazitaxel beobachtet, die Rate der febrilen Neutropenien lag bei 8 %, Diarrhöen wurden bei 47 % der Patienten beschrieben.

PSMA-Radioliganden-Therapie

Eine interessante Neuentwicklung zur Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom stellt die Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie (Lu-177-PSMA-RLT) dar. Die Therapie dient zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom, bei denen sich trotz Hormon- oder Chemotherapie ein Fortschreiten der Erkrankung zeigt. Im Gegensatz zur Xofigo®-Therapie (Ra-223) können auch Patienten therapiert werden, die Metastasen außerhalb des Skelettsystems haben (z. B. Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen) [14].

Wirkungsweise

Hinter der Lutetium-177-PSMA-Radioliganden-Therapie verbirgt sich eine zielgenaue Bestrahlung von Zellen, die auf ihrer Oberfläche das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) tragen. Dieses Membran-Antigen dient als Andockstelle für bestimmte Peptide, sogenannte PSMA-Liganden, die mit einem therapeutisch wirksamen Betastrahler (Lu-177) radioaktiv markiert sind. PSMA wird auf der Zelloberfläche entarteter Prostatazellen bis zu 1000-fach häufiger exprimiert als auf gesunden, und dies umso stärker, je höher der Gleason-Score ist. Wenn der Radioligand an den PSMA-Rezeptor andockt, wird er über Endozytose in die Zelle eingeschleust. Der Beta-Strahler Lutetium-177 kann das Gewebe etwa 2 mm tief penetrieren. Damit ist er ein idealer Kandidat zur punktgenauen Bestrahlung kleinerer Herde unter weitgehender Schonung des Normalgewebes, das diesen PSMA-Rezeptor nicht oder in geringerem Maße trägt. Verschiedene klinische Studien zeigen, dass mithilfe der PSMA-Radioliganden-Therapie Tumoren in ihrem Wachstum gebremst und zurückgebildet werden können. Es kommt zu PSA-Abfällen und zu einer deutlichen Verminderung von Schmerzen, dadurch kann die Lebensqualität deutlich verbessert werden.

Voraussetzung zur Durchführung

Die Therapie ist aktuell noch nicht von den Kassen als Regelleistung anerkannt, es handelt sich um einen individuellen Heilversuch. Daher übernehmen die Kassen die Kosten nur unter ganz bestimmten Bedingungen. Es muss ein Punkt erreicht sein, an dem eine „anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht mehr zur Verfügung steht“. Daher ist es sinnvoll, die Einschlusskriterien, die der Verbund aus Universitätskliniken Nordrhein-Westfalen erarbeitet und vorgeschlagen hat, zu beachten, um nicht im Kleinkrieg der Kostenübernahmediskussion zu ermüden.

Einschlusskriterien

- Inoperables, metastasiertes, kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom
- Lebenserwartung mindestens vier Monate
- Tumorprogress trotz Ausschöpfung aller Standardtherapieverfahren
- Beschluss zur Durchführung eines individuellen Heilversuchs mit Lu-177-PSMA-Radioliganden-Therapie im interdisziplinären Tumorboard bzw. unter Einbeziehung der Urologen/Onkologen

Ablauf und Verträglichkeit

Die Therapie wird auf Stationen der Nuklearmedizin eingesetzt und umfasst üblicherweise vier Zyklen im Abstand von vier bis sechs Wochen. Der Patient verbleibt gemäß der Strahlenschutzverordnung für 48 Stunden nach Injektion stationär. PSMA wird, wenngleich in geringerem Ausmaß, auch in Tränendrüsen, Leber, Milz und Knochen exprimiert. Als dosislimitierend gelten allerdings die Speicheldrüsen und die Nieren. Während des stationären Aufenthalts wird daher ausreichend Flüssigkeit infundiert zum Schutz der Nieren und zur schnelleren Ausschwemmung der Radioaktivität. Die Verträglichkeit der Therapie ist gut, vereinzelt kam es zu Fieberanstieg, leichterem Haarausfall, Geschmacksveränderungen und zu Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Insgesamt stellt dieser Therapieansatz für die betroffenen Patienten eine weitere Option auf eine wirksame und verträgliche Therapie dar, die das Krebsgeschehen stoppt und die Aussicht auf einen Lebenszeitgewinn verbessert.

Zusammenfassende Empfehlung bei Kastrations-Resistenz

In dieser Therapiesituation ist die Androgenrezeptorgerichtete Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid noch eine Option. Nach einem Therapieversagen kann Docetaxel, danach auch noch Cabazitaxel eingesetzt werden. Cabazitaxel zeigt allerdings deutlich stärkere Nebenwirkungen im Vergleich zu Mitoxantron, das in früheren Jahren häufig in dieser Situation eingesetzt wurde. Einen interessanten experimentellen Therapieansatz stellt die Lutetium-177-PSMA-Radioliganden-Therapie dar.

Interessenkonflikterklärung

CU gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Treatment of disseminated prostate cancer

Previous untreated castration-sensitive prostate cancer is dependent upon androgen for its continued growth. This is the basis for androgen deprivation therapy (ADT) as an important component of the initial systemic therapy. For patients with high risk disseminated prostate cancer ADT should be combined with either docetaxel or abiraterone rather than using ADT alone. This combination significantly prolongs overall survival compared with ADT alone. However, these two approaches have not been directly compared and the choice of regimen should be discussed with the patient about the potential toxicities. Castration-resistant prostate cancer is defined by occurrence of disease progression despite a castration level of testosterone and continuous ADT-treatment. Potential treatment options include abiraterone, enzalutamide as tablets as well as docetaxel and cabazitaxel as chemotherapeutic drugs for intravenous application. A new promising experimental ligand ¹⁷⁷-Lu-PSMA therapy was investigated in metastatic castration resistant patients. Results look very promising, further studies in different countries have been initiated.

Key words: disseminated prostate cancer, androgen deprivation therapy, ¹⁷⁷-Lu-PSMA, abiraterone, enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel

Literatur

1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.
2. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:194–206.
3. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
4. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352–60.
5. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: Impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU 15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256–62.
6. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149–58.
7. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314–25.
8. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–51.
9. James ND, Sydes MR, Clarke NW, 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;387:1163–77.
10. Klotz L, O'Callaghan CJ, Ding K. A phase III randomized trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with PSA progression after radical therapy: NCIC CTG PR.7/SWOG JPR.7/CTSUG/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013 (abstract#3). *J Clin Oncol* 2011;29:7s.
11. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080–7.
12. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596–605.
13. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). American Society of Clinical Oncology Meeting, 2016: Abstract 5004.
14. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2017;58:85–90.
15. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
16. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kunz GM, et al. Taxane-based chemo hormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD012816.
17. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–46.
18. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomized data from the STAMPEDE multi-arm, multistage platform protocol. *Ann Oncol* 2018;29:1235–48.
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
20. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhinidi B, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018;73:834–9.



Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Fragen zum Thema

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- wissen Sie, was bei der Durchführung der Androgen-Deprivations-Therapie zu beachten ist.
- kennen Sie die biologischen Mechanismen einer Kastrationsresistenz.
- sind Sie mit Nebenwirkungen und dem Nutzen-Risiko-Verhältnis der verschiedenen medikamentösen Optionen und den zugehörigen Studiendaten vertraut.
- wissen Sie, welche therapeutische Optionen bei Kastrationsresistenz möglich sind.
- können Sie die PSMA-Radioliganden-Therapie in das aktuelle Behandlungsschema einordnen.

1. Was ist richtig? Dagarelix ...

- A. supprimiert die Testosteron-Synthese
- B. ist ein GnRH-Agonist
- C. kann zu einem Flare-up-Phänomen führen
- D. sollte initial mit Bicalutamid kombiniert werden
- E. sollte initial mit Goserelin kombiniert werden

2. Androgen-Deprivations-Therapie (ADT). Was ist richtig?

- A. Der Einsatz eines GnRH-Analogons führt zu einem initialen Abfall von LH (luteinisierendes Hormon)
- B. Die ADT sollte initial mit einem Antiandrogen kombiniert werden
- C. Der Abfall von Testosteron kann den Urinausfluss behindern
- D. Die Orchiektomie ist eine übliche Alternative zu GnRH-Analoga
- E. Die Gabe von GnRH-Analoga erhöht die Zahl der GnRH-Rezeptoren

3. Start und Dauer der Androgen-Deprivations-Therapie (ADT). Was ist richtig?

- A. Die Testosteron-Synthese muss kontinuierlich unterdrückt werden
- B. Eine Unterbrechung der kontinuierlichen ADT verringert das Gesamtüberleben
- C. Beim „slow rising PSA“ muss die ADT so früh wie möglich begonnen werden
- D. Beim metastasierten Prostatakarzinom sollte eine ADT nur bei entsprechendem PSA-Wert gestartet werden

- E. Für einen frühen Beginn der ADT bei metastasiertem Prostatakarzinom konnte keine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden

4. Nebenwirkungen von ADT und Abirateron. Was ist richtig?

- A. Um die Nebenwirkungen durch die CYP17-Hemmung zu mindern, sollte Abirateron mit *Aldosteron* verabreicht werden
- B. Um die Nebenwirkungen durch die CYP17-Hemmung zu mindern, sollte Abirateron immer mit *Spiroolacton* verabreicht werden
- C. Abirateron kann durch Hemmung der Mineralocorticoid-Produktion zu Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Hypokaliämie führen
- D. Die ADT kann unter anderem mit folgenden Nebenwirkungen assoziiert sein: Zunahme des Körperfettgehalts, Gewichtsverlust, Gynäkomastie
- E. Um die Nebenwirkungen der ADT zu reduzieren, sollte der Testosteron-Wert auf einem konstanten Level gehalten werden

5. Die ADT verliert ihre Wirksamkeit durch ...

- A. die intrazelluläre Konversion von Steroid-Vorläufern zu androgenen Steroiden
- B. eine Reduktion der GnRH-Rezeptoren
- C. eine kompensatorisch erhöhte Testosteron-Produktion in den Leydig-Zwischenzellen der Hoden
- D. eine kompensatorische Reduktion des LH-Spiegels
- E. eine verstärkte Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron

6. Die LATITUDE- und STAMPEDE-Studien. Was ist falsch?

- A. In der LATITUDE-Studie konnte bei einer Hochrisikoerkrankung mit metastasiertem, kastrationssensitivem Prostatakarzinom ein Überlebensvorteil für eine frühe Kombination von ADT/Abirateron gegenüber ADT/Placebo gezeigt werden
- B. Unter ADT/Abirateron kam es in der LATITUDE-Studie zu mehr Blutdruckanstiegen und Hypokaliämien als unter ADT/Placebo
- C. In der STAMPEDE-Studie konnte bei neu diagnostizierten Hochrisiko-Prostatakarzinom-Patienten ein

- Überlebensvorteil für eine frühe Kombination von ADT/Abirateron gegenüber ADT/Placebo gezeigt werden
- D. In der erweiterten STAMPEDE-Studie war die Kombination ADT/Docetaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens einer ADT-Monotherapie überlegen
- E. In der erweiterten STAMPEDE-Studie war die Kombination ADT/Zoledronsäure hinsichtlich des Gesamtüberlebens einer ADT-Monotherapie überlegen

7. GETUF-AFU-15- und CHAARTED-Studie. Was ist richtig?

- A. In der Studie GETUF-AFU-15 zeigte sich bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter ADT/Docetaxel gegenüber ADT allein
- B. In der GETUF-AFU-15 zeigte sich im Nebenwirkungsprofil kein klinisch relevanter Unterschied zwischen ADT/Docetaxel und ADT-Monotherapie
- C. In der CHAARTED-Studie zeigte sich bei Patienten mit Knochenmetastasierung ein verlängertes Gesamtüberleben unter ADT/Docetaxel versus ADT-Monotherapie
- D. In der CHAARTED-Studie zeigte sich in der Subgruppe mit Low-Volume-Disease ein verlängertes Gesamtüberleben unter ADT/Docetaxel versus ADT-Monotherapie
- E. In der CHAARTED-Studie zeigte sich im Nebenwirkungsprofil kein klinisch relevanter Unterschied zwischen ADT/Docetaxel und ADT-Monotherapie

8. Das metastasierte kastrationsrefraktäre Karzinom. Was ist falsch?

- A. Steigt der PSA-Wert unter laufender Hormontherapie bei gleichzeitig kompletter Suppression des Testosterons an, spricht man von einem kastrationsrefraktären Karzinom

- B. Ein metastasiertes kastrationsrefraktäres Karzinom kann mit Enzalutamid behandelt werden
- C. Ein metastasiertes kastrationsrefraktäres Karzinom kann mit Apalutamid behandelt werden
- D. Ein metastasiertes kastrationsrefraktäres Karzinom kann mit Docetaxel behandelt werden
- E. Ein metastasiertes kastrationsrefraktäres Karzinom kann mit Cabazitaxel behandelt werden

9. PSMA-Radioliganden-Therapie. Was ist falsch?

- A. Bei dieser Methode werden Zellen bestrahlt, die auf ihrer Oberfläche das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) tragen
- B. Als therapeutisch wirksamer Beta-Strahler wird Ra-223 genutzt
- C. Im Gegensatz zur Xofigo®-Therapie können auch Patienten therapiert werden, die Metastasen außerhalb des Skelettsystems haben
- D. PSMA wird auch in Leber und Milz exprimiert
- E. Nebenwirkungen auf Speicheldrüsen und Nieren gelten als dosislimitierend

10. Was ist kein Einschlusskriterium für die PSMA-Radioliganden-Therapie?

- A. Karzinom ist inoperabel, metastasiert und kastrationsrefraktär
- B. Der Patient ist unter 65
- C. Die Lebenserwartung des Patienten beträgt mindestens vier Monate
- D. Es kam zur Tumorprogression trotz Ausschöpfung aller Standardtherapieverfahren
- E. Der Beschluss zur Durchführung erfolgte nach Absprache mit dem Tumorboard bzw. unter Einbeziehung der Urologen/Onkologen

Auflösung in Heft 07/2019

Auflösung aus Heft 03/2019: 1B, 2D, 3B, 4A, 5D, 6D, 7D, 8A, 9B, 10C



Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie an unserer zertifizierten Fortbildung zum Thema teilnehmen? Die Fragen können Sie online bis zum 15. Juni 2019 beantworten unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2018/334; 1.1.2019–15.1.2020) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.

Haben Sie ein Probeheft erhalten?

Die Teilnahme an der Fortbildung ist auch ohne Abonnement kostenlos möglich.

Sind Sie Arzt oder Apotheker?

Die Teilnahme an der Fortbildung ist für beide Berufsgruppen möglich. Bitte beachten Sie als Arzt unsere Hinweise auf www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Fortbildung für Ärzte“.

