

VI. Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Therapieoptionen

Beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) haben sich in den letzten beiden Jahrzehnten eine Reihe neuer medikamentöser Therapieoptionen durchgesetzt. Diese betrafen zunächst die Chemotherapien mit den Taxanen Docetaxel und Cabazitaxel sowie Hormontherapien der zweiten Generation (Abirateron und Enzalutamid). Hinzu kamen Radionuklidtherapien wie mit dem gegen Knochenmetastasen gerichteten der Alpha-Strahler Radium-223 oder dem gegen das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) gerichtete Lutetium-177-PSMA-617. Ferner hat sich die primär als Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie eingesetzte Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibition etabliert. Mit allen diesen Medikamenten wurde in Phase-III-Studien ein Überlebensvorteil nachgewiesen.

Chemotherapie

Die Behandlung des Prostatakrebses mit Zytostatika galt ehemals als wenig Erfolg versprechend. Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) ließen sich mit Mitoxantron plus Prednison zwar Verbesserungen der Lebensqualität erreichen, doch damit war keine Lebensverlängerung verbunden. Das änderte sich erst im Jahr 2004, als sich für mCRPC-Patienten mit Taxan-basierten Regimen zum ersten Mal auch ein deutlicher Überlebensbenefit abzeichnete. Seither ist die Chemotherapie beim mCRPC aus einer eher untergeordneten, allenfalls palliativen Rolle in die eines Grundpfeilers in der Therapiekaskade gewechselt

Wirkprinzipien der Taxan-Chemotherapie

Taxane umfassen eine bedeutende Klasse von Tumorthérapeutika. Ihre antineoplastische Wirkung beruht auf antimittotischer Aktivität, indem die Funktion der Mikrotubuli inhibiert wird. Dabei unterscheidet sich der Mechanismus von Taxanen zur Bindung an Tubulin von dem der Vincaalkaloide. Taxane hemmen die Depolymerisierung von Mikrotubuli und verhindern damit den für die Zellteilung erforderlichen Abbau des Spindelapparats. Das führt zum mitotischen Block am Metaphase/Anaphase-Übergang und bewirkt somit einen Zellzyklusarrest in der Mitose. Die zytotoxische Effektivität der Taxane wird weiter durch antiangiogenetische Effekte gestärkt.

Taxane wurden ursprünglich in der Eibenrinde entdeckt. Das aus Rinde und Blättern von *Taxus brevifolia* isolierte Paclitaxel wie auch das semisynthetische Derivat Docetaxel und das als zweite Generation von Docetaxel abgeleitete Cabazitaxel sind in der Therapie solider Karzinome weit verbreitet.

Docetaxel-basierte Chemotherapie als Therapiestandard beim mCRPC

Zwei Studien mit Docetaxel-basierter Chemotherapie leiteten im Jahr 2004 einen Paradigmenwechsel bei den Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms ein (Tannock et al., 2004; Petrylak et al., 2004) (Tabelle). Quasi über Nacht war die Chemotherapie in der Behandlung des mCRPC von einer Randerscheinung in den Rang eines Therapiestandards erhoben worden.

Die Zulassung von 75 mg/cm² Docetaxel in Kombination mit Prednison durch die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel FDA und die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA als Erstlinientherapie bei mCRPC basiert auf dem in der TAX 327-Studie ermittelten Überlebensbenefit (Tannock et al., 2004). Die mediane Verlängerung der Überlebensdauer betrug gegenüber Mitoxantron signifikante 2,4 Monate. Vorteile ergaben sich für das dreiwöchentliche Docetaxel-Regime gegenüber Mitoxantron auch bezüglich der Rate an Patienten mit einem ≥ 50 %igen PSA-Abfall (45% versus 32%) und bezüglich der Schmerz-Ansprechrates (35% versus 22%) (Tannock et al., 2004).

Die nach vier Jahren aktualisierten medianen Überlebensdaten bestätigen im Wesentlichen die ursprüngli-

Tabelle: Docetaxel-basierte Phase-III-Studien

Studie	Behandlungsregime	Objektiv messbare Ansprechrates (%)	PSA-Ansprechrates (%)	Patienten mit palliativem Ansprechen (%)	Monate bis zur Progression	Überleben (Monate)
TAX 327* n = 1 006	Mitoxantron 12 mg/m ² q21 Tage Prednison 10 mg po qd	12*	45	35	7,9*	16,5
	Docetaxel 30 mg/m ² /W q5 von 5 W Prednison 10 mg po qd 20 mg x 3	10	27	11	8,2*	17,4
	Docetaxel 75 mg/m ² /W q21 Tage Prednison 10 mg po qd	7*	32	22	7,8*	18,9
SWOG 9916 n = 770	Mitoxantron 12 mg/m ² q21 Tage Prednison 5 mg po bid	17	50	17*	6	18
	Docetaxel 60-70 mg/m ² D#2 Estramustin 280 mg D1- 5Dexamethason 20 mg x 3	10	27	11	3	16

* Erreichte keine statistische Signifikanz; modifiziert nach Sternberg et al., 2014).

chen Ergebnisse. Der Überlebensbenefit für dreiwöchentliches Docetaxel gegenüber Mitoxantron hatte sich auf 2,9 Monate erhöht (Berthold et al., 2008).

Der Stellenwert der Chemotherapie beim mCRPC hat sich mit dem Aufkommen der neuen gegen die Androgenrezeptor (AR)-Achse gerichteten Therapien mit Abirateronacetat oder Enzalutamid relativiert. Beide Hormontherapien haben ihre lebensverlängernde Wirksamkeit bei Patienten mit mCRPC unter Beweis gestellt und sind jeweils gut verträglich. Sie können beim Übergang von hormonsensitivem in kastrationsresistentem Prostatakrebs direkt nach der herkömmlichen Androgendeprivationstherapie anstelle von Docetaxel oder nach vorausgegangener Chemotherapie eingesetzt werden.

Resistenzmechanismus von Docetaxel

Resistenz gegen Docetaxel entwickelt sich bei der Behandlung von CRPC-Patienten oft in kurzer Zeit. Wird Docetaxel jedoch beim hormonsensitiven Tumor zusammen mit einer Androgendeprivationstherapie eingesetzt, lassen sich dauerhaftere Ansprechen und verbesserte Ergebnisse erreichen. Offenbar führt die aberrante Signalwirkung des Androgenrezeptors im CRPC zu schnellerer Docetaxel-Resistenz.

Resistenz gegenüber Docetaxel in CRPC-Zellen ist durch Mechanismen vermittelt, die die Aktivierung des Spindelkontrollpunkts übersteuern, was darauf hindeutet, dass seine Blockade des Mitose-Austritts ein aussichtsreiches therapeutisches Ziel sein könnte, um Docetaxel-Resistenz beim CRPC zu überwinden (Pilling et al., 2022).

Durch Inhibition der Notch- und Hedgehog-Signalwege wird beim CRPC eine Subpopulation Zellen dezimiert, die für erworbene Docetaxel-Resistenz und Tumorentwicklung verantwortlich sind. Das schafft die Grundlage für eine aussichtsreiche therapeutische Strategie (Domingo-Domenech et al., 2012).

Cabazitaxel

Cabazitaxel ist ein an die N-terminalen Aminosäuren des β -Tubulins bindendes semisynthetisches Taxan, dessen zytotoxische Wirkung ähnlich der des Docetaxels durch Tubulin-Aggregation und Stabilisierung der Mikrotubuli in der Mitosespindel zustande kommt. Cabazitaxel ist für die Zweitlinienbehandlung von Patienten mit mCRPC zugelassen, wenn diese auf die Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel/Prednison nicht mehr adäquat ansprechen. Um die Behandlung mit Cabazitaxel für die Patienten verträglicher zu machen, wird sie meist zusammen mit Prednison oder Prednisolon verabreicht.

Cabazitaxel ist das erste Taxan der neuen Generation, welches eine Resistenz gegenüber Taxanen überwinden kann. Diese Resistenz steht in engem Zusammenhang mit der geringen Affinität zum Effluxtransporter P-Glykoprotein (multidrug resistance protein 1), der unter Verbrauch von ATP aktiv Fremd- bzw. Wirkstoffe aus der Zelle herausbefördert. Wahrscheinlich aufgrund seiner schlechteren Affinität gegenüber P-Glykoprotein ist Cabazitaxel auch in Tumoren wirksam, die gegenüber Docetaxel resistent geworden sind (Paller & Antonarakis, 2011). Bei letzterem kann sich die intrazelluläre Konzentration bei erhöhter Dichte der Effluxpumpe in der Plasmamembran der Tumorzellen zu sehr verringern. Für Chemotherapeutika ungewöhnlich, erwies sich Cabazitaxel zumindest in vorklinischen Modellen fähig, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Die Ergebnisse der für die Zulassung bedeutsamen Tropic-Studie ergaben für Patienten mit Cabazitaxel plus Prednison gegenüber Mitoxantron plus Prednison bei mit Docetaxel vorbehandelten mHRPC-Patienten einen Überlebensvorteil von ca. 3 Monaten. Das kommt dem OS-Benefit gleich, der wir in der Erstlinien-Chemotherapie mit Docetaxel registriert worden war (de Bono et al., 2010).

Mit Cabazitaxel als Erstlinien-Chemotherapie wurde im Vergleich zu Docetaxel in der FIRSTANA-Studie zu

keiner nachweislichen Effektivitätssteigerung (Oudard et al., 2017). Dennoch kann der Einsatz von Cabazitaxel vor Docetaxel im Einzelfall nach Abwägung beider Nebenwirkungsprofile gerechtfertigt sein.

Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. 2008. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26:242-245.

de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. for the TROPIC Investigators. 2010. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147-1154.

Domingo-Domenech J, Vidal SJ, Rodriguez-Bravo V, et al. 2012. Suppression of acquired docetaxel resistance in prostate cancer through de-

pletion of notch- and hedgehog-dependent tumor-initiating cells. *Cancer Cell* 22:373-338.

Paller CJ, Antonarakis ES, 2011. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 10:117-124.

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. 2004. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513-1520.

Pilling A, Kim S-H, Hwang C, 2022. Androgen receptor negatively regulates mitotic checkpoint signaling to induce docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 82:182-192.

Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al. 2017. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 35:3189-3197.

Sternberg CN, Petrylak DP, Madan RA, et al. 2014. Progress in the treatment of advanced prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:117-131.

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502-1215.

Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (ARSI)

Der Entwicklung eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) und der Krankheitsprogression liegen primär Mechanismen zugrunde, durch die die Reakti-

vierung der Transaktivierungsfunktion des Androgenrezeptors (AR) bei Serum-Testosteronspiegeln auf Kastrationsniveau ermöglicht wird (Attard et al., 2009; Kahn et al., 2014; Leith et al., 2022). Als treibende Kraft hinter diesem Prozess gelten insbesondere aberrante Formen der AR-Signaltransduktion. Die Entwicklung ist fatal, da es für Prostatakrebs in diesem Stadium keine kurative Behandlung gibt. Das beflügelt(e) die Suche nach neuen gut verträglichen

antihormonellen Therapiestrategien, um den Patienten zu verlängertem Überleben bei zufriedenstellender Lebensqualität verhelfen zu können.

Die Supprimierung der Androgenrezeptor (AR)-Signalkaskade durch Androgenentzug mittels Androgenbiosynthesehemmer plus ADT bleibt auch beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ein signifikantes therapeutisches Ziel.

Abirateron — Inhibition zweier aufeinander folgender Androgensyntheseschritte

Bei der Behandlung mit Abirateronacetat wird bei Patienten mit mCRPC in erster Linie die adrenale Synthese von Dehydroepiandrosteron (DHEA) inhibiert. Denn das Pregnenolon-Derivat inhibiert das mikrosomale CYP17A1 selektiv und irreversibel. Das Enzym CYP17A1 verfügt über die katalysatorischen Eigenschaften einer 17-Hydroxylase und einer 17,20-Lyase. Erstere bewirkt bei C21-Steroiden die 17-Hydroxylierung. Diese sind

in der Zona fasciculata der Nebennierenrinden für die Kortison-Synthese erforderlich. Anschließend bewirkt 17,21-Lyaseaktivität die Umwandlung der C21- in C19-Steroide (Deacetylierung). Dieser Schritt führt in den Leydig-Zellen der Hoden in der Zona reticularis der Nebennierenrinden als auch in Tumorzellen zur Androgen-Synthese. Durch eine Blockade von CYP17A1 wird durch die verminderte Bildung von Kortison die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse hochreguliert mit dem Ergebnis der vermehrten Bildung von Mineralokortikoiden. Aufgrund dieses Nebeneffekts wird Abirateron normalerweise zusammen mit Prednison oder Prednisolon verabreicht.

Abirateron für chemotherapienaive mCRPC-Patienten oder nach Docetaxel

Die Effektivität von Abirateron wurde in zwei Phase-III-Studien bei Männern mit mCRPC nachgewiesen. In der ersten Studie waren die Patienten zuvor mit Docetaxel behandelt worden (de Bono et al., 2011; Fizazi et al., 2012; Logothetis et al., 2012) und in der zweiten Studie waren sie chemotherapienaiv (Rathkopf et al., 2014; Ryan et al., 2015) [g, h].

In COU-AA-301 waren 1.195 Männer, die zuvor mit einem Docetaxel enthaltenden Chemotherapie-Regime behandelt worden waren, im Verhältnis 2:1 entweder mit Abirateronacetat plus Prednison oder Placebo plus Prednison weiterbehandelt worden. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse überschritt der Überlebensvorteils zugunsten des Abirateronacetats von 3,9 Monaten (14,8 versus 10,9 Monate; HR: 0,646; $p < 0,001$) bereits die für die Beendigung der Studie festgelegten Kriterien (de Bono et al., 2011).

In der zweiten großen Phase-III-Studie (COU-AA-302) wurden 1.088 Chemotherapie-naive, asymptotische oder geringfügig symptomatische CRPC-Pati-

enten randomisiert entweder mit Abirateronacetat plus Prednison oder Placebo plus Prednison behandelt. Koprimary Endpunkte waren das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS). Bei Behandlung mit Abirateron/Prednison profitierten die Patienten von einem signifikant verlängerten rPFS. Auch bei den klinisch bedeutsamen sekundären Endpunkten wie dem hinausgeschobenen Bedarf für schmerzlindernde Opiate, dem Beginn der Chemotherapie und der vom Patienten berichteten Ergebnisse bezüglich der selbst eingeschätzten gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Raten in der Abirateron/Prednison-Gruppe signifikant höher als in der Prednison-Gruppe (Ryan et al., 2013).

In einer dritten Interimsanalyse bestätigte sich das verzögerte Auftreten der Krankheitsprogression, der Schmerzen und von funktionellen Einbußen mit Abirateron. Die Verbesserungen betrafen Patienten über alle Subgruppen hinweg. Das rPFS dauerte bei Patienten mit Abirateron gegenüber denen mit Prednison signifikant länger ($p < 0,0001$). Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitierten die mit Abirateron behandelten Männer (Abb. 1). Allerdings war der vorgegebene statistische Grenzwert von 0,0035 nicht überschritten (Rathkopf et al., 2014).

Bei der abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens mit einem medianen Follow-up von mehr als 4 Jahren ergab sich bei der Behandlung mit Abirateronacetat versus Placebo ein Unterschied von median 34,7 zu 30,3 Monaten; HR: 0,81; $p=0,0033$) (Ryan et al., 2015).

Enzalutamid – mehrgleisige Androgenrezeptor-Signalweginhibition

Auf Grund zahlreicher AR-vermittelter Resistenzmechanismen, die zur Entwicklung von CRPC beitragen, kam es zur Entwicklung einer neuen Generation von AR-Signalinhibitoren. Wegweisend hierfür war Enzalutamid mit einem mehrgleisig Ansatz — Es unterbindet das Andocken von Testosteron an den AR, die Translokation des AR in den Zellkern und die Rekrutierung von Koaktivatoren. Aufgrund der Effektivität an mehreren Angriffspunkten des AR-Signalwegs sind Androgenrezeptor-Signalinhibitoren [ARSI] deutlich wirksamer als Antiandrogene.

Der Anwendungsbereich von Enzalutamid umfasst die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Kombination mit einer Androgensuppressionstherapie wie auch erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.

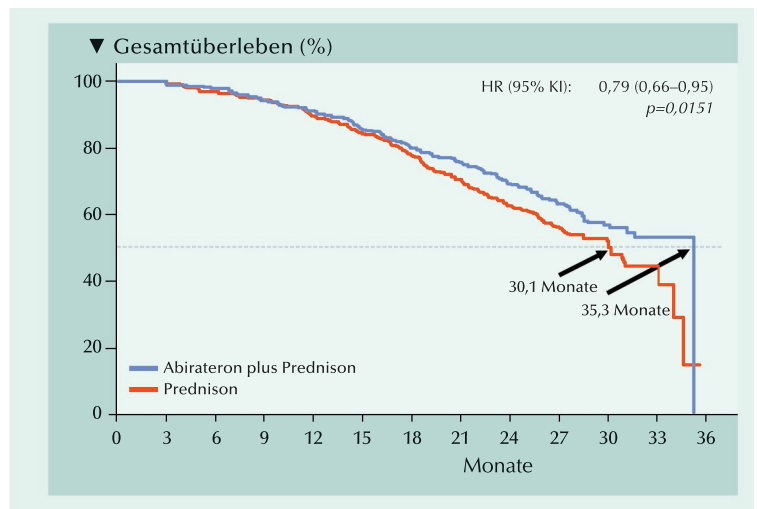


Abb. R: Die Gesamtüberlebensdauer war mit median 35,5 Monaten versus 30,1 Monaten bei Behandlung mit Abirateron günstiger als mit Prednison. Allerdings war damit der vorgegebene statistische Grenzwert von 0,0035 nicht überschritten. Doch eine exploratorische multivariate Analyse mit Adjustierungen für prognostische Baseline-Faktoren bestätigte einen OS-Benefit für Abirateron versus Prednison (HR: 0,74; $p=0,0017$) (Rathkopf et al., 2014).

Überlebensvorteil mit Enzalutamid nach Docetaxel

In der multinationalen, doppelblinden, randomisierten AFFIRM-Studie der Phase III stellte Enzalutamid eine gegenüber Placebo signifikant verlängerte Gesamtüberlebensdauer bei zuvor mit Docetaxel-basierter Chemotherapie behandelten mCRPC-Patienten unter Beweis. Es waren 1.199 Patienten entweder mit 160 mg Enzalutamid einmal täglich ($n=800$) oder Placebo ($n=399$) behandelt worden (Scher et al., 2012).

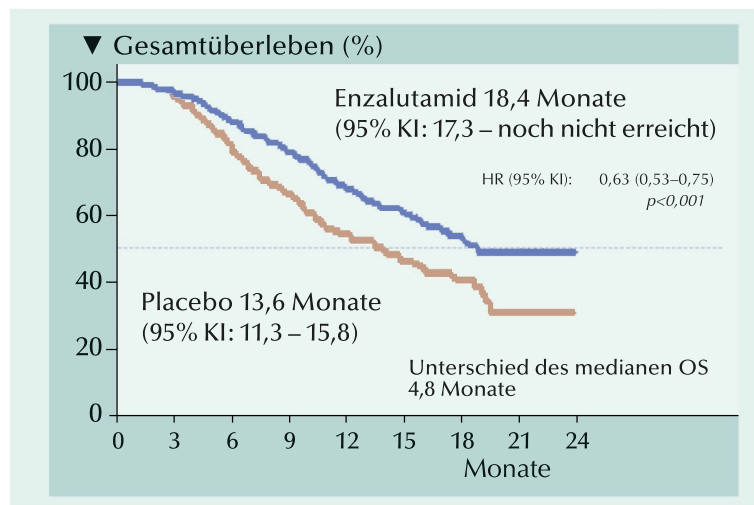


Abb. 2: AFFIRM-Studie: Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens (primärer Endpunkt) in der Intention-to-Treat-Population (Scher et al., 2012).

Bereits nach der in der Planung vorgesehenen Interimsanalyse war der Überlebensvorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo evident (18,4 Monate versus 13,6 Monate), so dass die Studie entblindet wurde und die Männer in der Placebo-Gruppe, die Möglichkeit erhielten, sich mit Enzalutamid weiter behandeln zu lassen. In der betrug der Überlebensvorteil für Enzalutamid 4,8 Monate (Abb. 2).

Enzalutamid bei chemotherapienaiven Patienten

Die Prüfung der Effektivität und Verträglichkeit von Enzalutamid bei chemotherapienaiven mCRPC-Patienten erfolgte in PREVAIL. In der Phase-III-Studie wurden 1.717 Patienten randomisiert entweder mit Enzalutamid (160 mg oder Placebo einmal täglich) behandelt. Primäre Endpunkte waren das radiographisch progressionsfreie und das Gesamtüberleben (Beer et al., 2014).

Das Risiko, eine radiographische Progression zu erleiden, wurde durch die Behandlung mit Enzalutamid um 81% verringert. Nach 12-monatiger Behandlung waren 65% der Patienten im Enzalutamid-Arm radiographisch progressionsfrei versus 14% in der Placebo-Gruppe. Bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten wurden deutlich weniger Todesfälle registriert als in der Placebo-Gruppe (241 von 872 Männern [28%] gegenüber 299 von 845 Patienten [35%]); Somit betrug die Risikoreduktion durch Enzalutamid am mCRPC zu versterben 29% (HR 0,71; $p < 0,001$)

Ein Update der Überlebensanalyse der PREVAIL-Studie

nach 784 Todesfällen bestätigte einen robusten Überlebensvorteil für Enzalutamid von über vier Monaten im Vergleich zu Placebo. (Abb. 3). Das ist umso bemerkenswerter, als viele Patienten zum Zeitpunkt der Update-Analyse bereits zusätzliche Therapien erhielten (Tombal et al., 2015).

In der Interimsanalyse lag das mediane Überleben unter Placebo bei 30,2 Monaten und unter Enzalutamid bei 32,4 Monaten. In dem Update der OS-Analyse ist der Überlebensvorteil unter Enzalutamid auf vier Monate angewachsen: Die mediane Überlebenszeit unter Placebo betrug 31,3 Monate und 35,3 Monate unter Enzalutamid. Die Hazard-Ratio (HR) lag bei 0,77. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0002$, (Tombal et al., 2015). (Abb.). Tombal, der europäische Leiter der PREVAIL-Studie, hob hervor, dass dieser signifikante Überlebensvorteil unter Enzalutamid erreicht werden konnte, obwohl viele Patienten zum Zeitpunkt der Update-Analyse zusätzliche Therapie wie Docetaxel oder Abirateron bzw. seit der Entblindung auch im Placeboarm Enzalutamid erhielten.

Wie in der Interimsanalyse war auch in diesem Update der Überlebensvorteil unabhängig von ECOG-Status, Alter (über oder unter 75 Jahre), der geographischen Region oder der Tatsache, ob eine viszerale Erkrankung vorlag oder nicht. 26% der Patienten, die seit Beginn der PREVAIL-Studie Enzalutamid erhalten hatten, waren im Juni 2014 immer noch unter der Therapie mit dem Androgenrezeptor-Signalweginhibitor In der kürzlich vorgestellten finalen Analyse erhöhte sich der Überlebensvorteil unter Enzalutamid auf 4 Monate: Die mediane Überlebenszeit unter Enzalutamid betrug 35,3 Monate und unter Placebo 31,3 Monate (HR=0,77, $p = 0,0002$). (Tombal et al., 2015).

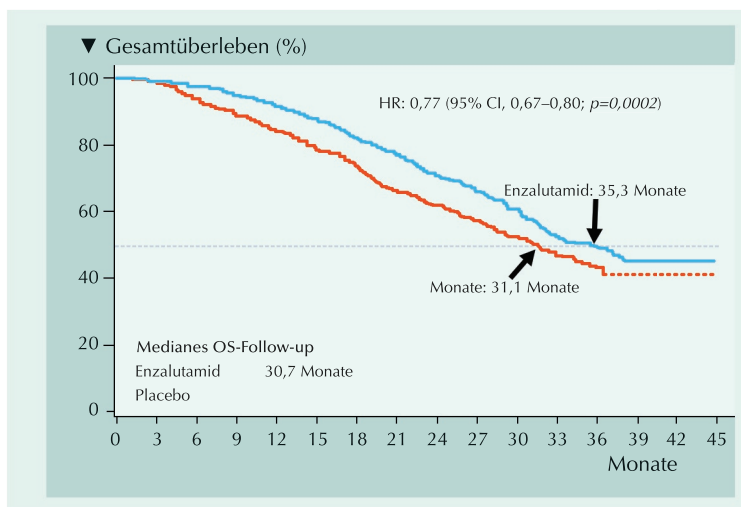


Abb. 3: PREVAIL-Studie: Kaplan–Meier Berechnung des Gesamtüberlebens (OS) für finalen Analyse in der Intention-to-Treat-Population. Das Update der OS-Analyse ergab für Enzalutamid im Vergleich zu Placebo den signifikanten Überlebensvorteil von vier Monaten ($p = 0,0002$) (Tombal et al. 2015).

Darolutamid

Der AR-Signalweginhibitor Darolutamid ist ein nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Antagonist der mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor bindet und dessen zelluläre Funktion hemmt. Anhand eines CRPC-Xenograft-Mausmodells hatten sich vielversprechende antitumoröse Aktivität erkennen lassen. Die Substanz erwies sich zudem in der Suppression von AR-Mutanten als wirksam, die gegenüber AR-Signalweginhibitoren Resistenz verleihen.

In vorklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Darolutamid gegenüber vergleichbaren Substanzen nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke überwindet, so dass das Risiko für Krampfanfälle geringer eingeschätzt wird. Der zerebrale Durchblutung der grauen Substanz und spezifischer mit Kognition im Zusammenhang stehenden Regionen zeigte bei freiwilligen gesunden Probanden nach Daroluta-

mid-Gabe im arterielles Spin-Labeling keine Veränderung (Williams et al., 2023).

Effektivität und Verträglichkeit von Darolutamid bei weder mit Chemotherapie noch mit einem CYP17-Inhibitor vorbehandelten mCRPC-Patienten waren in ARADES, einer multizentrischen Dosisescalationsstudie der Phase-I/II und in ARAFOR einer Crossover-Studie der Phase I untersucht worden (Fizazi et al., 2014; Shore et al, 2018). Bei Männern mit progressivem metastasiertem CRPC wurde mit Darolutamid-Monotherapie unterhalb Dosis-limitierender Toxizität die Krankheits-suppression erreicht (Fizazi et al., 2014). Die längerfristige Behandlung von mCRPC-Patienten mit einer hohen Darolutamid-Dosis wurde gut toleriert und verschaffte eine lang anhaltende Krankheitskontrolle (Shore et al, 2018).

Apalutamid

Das Antiandrogen Apalutamid weist strukturelle Ähnlichkeit zu Enzalutamid auf und hemmt die Signaltransduktion des Androgenrezeptors auf mehreren Ebenen. Seine hohe Affinität zur Ligandenbindungsdomäne verhindert das Andocken von Testosteron oder Dihydrotestosteron. In präklinischen Untersuchungen erwies sich Apalutamid gegenüber einer AR-Überexpression als total indifferent und blockierte die Translokierung der ligandenaktivierten AR in den Zellkern oder auch deren Bindung an die DNA. Ferner ist die Penetration der Blut-Hirn-Schranke sehr gering, so dass Krampfanfälle, die mit der Bindung an den zerebralen GABA-A-Rezeptor im Zusammenhang stehen, wohl reduziert sein dürften.

Bei Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten wurde in der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen ACIS-Studie die Dauer des radiographischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) unter fortgesetzter Androgendeprivationstherapie mit den Kombinationen Apalutamid und Abirateronacetat plus Prednison (AAP) versus Placebo und AAP verglichen.

31%ige Risikoreduktion

Bei der primären Analyse (medianes Follow-up 25,7 Monate) war das mediane rPFS mit Apalutamid plus AAP 6 Monate länger als mit Placebo plus AAP (22,6 vs. 16,6 Monate; HR 0,69; $p < 0,0001$). At the updated rPFS analysis (final analysis for overall survival; median 54·8 months' follow-up, IQR 51·5–58·4), apalutamide plus abirateroneprednisone extended rPFS by 7·4 months (24·0 [95% CI 19·7–27·5] vs 16·6 [95% CI 13·9–19·3] months; HR 0·70 [95% CI 0·60–0·83]; $p < 0·0001$) (Saad et al., 2021).

In der abschließenden Analyse (medianes Follow-up 25,7 Monate) resultierte eine mit der Primärana-

lyse weitgehend übereinstimmende Risikoreduktion der radiographischen Progression. Zudem ergab sich mit Apalutamid + AAP vs. Placebo + AAP eine signifikant höhere bestätigte Rate des $\geq 50\%$ igen PSA-Abfalls (Rathkopf et al., 2021).

Attard G, Cooper CS, de Bono JS, 2009. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 16:458–462.

Beer TM, Armstrong DE, Rathkopf Y, et al. 2014. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371: 424–433.

Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. 2021. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 39:2294–2303.

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995–2005.

Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. 2012. 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* 13:983–992.

Fizazi K, Massard C, Bono P, et al. 2014. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 15:975–985.

Kahn B, Collazo J, Kyprianou N, 2014. Androgen receptor as a driver of therapeutic resistance in advanced prostate cancer. *Int J Biol Sci* 10:588–595.

Leith A, Ribbands A, Kim J, et al. 2022. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan. *BMC Urology* 22, 33.

Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. 2012. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 13:1210–1217.

Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. 2014. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 66:815–825.

Rathkopf DE, Efsthathiou E, Attard G, et al. 2021. Final results from ACIS, a randomized, placebo (PBO)-controlled double-blind phase 3 study of apalutamide (APA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP in patients (pts) with chemo-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Urol* 39(6_suppl) 9–9.

[k] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. 2013. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138–148.

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. 2015. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive 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* 16:152–160.

Saad F, Efsthathiou E, Attard G, et al. 2021. Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* 11:1541–1559.

Shore ND, Tammela TL, Massard C, et al. 2018. Safety and antitumour activity of ODM-201 (BAY-1841788) in chemotherapy-naïve and CYP17 inhibitor-naïve patients: Follow-up from the ARADES and ARAFOR trials. *Eur Urol Focus* 4:547–553.

Tombal B, et al. 2015. Late Breaking News Plenary Session im Rahmen der Jahrestagung der European Association of Urology (EAU), 24. März 2015, Madrid, Spanien.

Williams SCR, Mazibuko N, O'Daly O, et al. 2023. Comparison of cerebral blood flow in regions relevant to cognition after enzalutamide, darolutamide, and placebo in healthy volunteers: A randomized crossover trial. *Target Oncol* 18:403–413.