# Aktuelle Therapieoptionen des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms

*J. Ekrutt und T. Steuber*

*Martini-Klinik am UKE GmbH, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg*

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland und steht an zweiter Stelle der Krebssterbefälle [1]. Im frühen, lokal begrenzten Stadium kann die Erkrankung durch gezielte Behandlungen wie eine Operation (Prostatektomie) oder eine Strahlentherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt werden. Im Falle einer Fernmetastasierung ist eine Heilung nicht mehr möglich. In dieser Situation liegt der Schwerpunkt der Behandlung auf einer medikamentösen Therapie, wofür mittlerweile eine Vielzahl an Medikamenten zur Verfügung stehen. Oft kann durch eine moderne medikamentöse Therapie das Fortschreiten der Erkrankung erheblich verlangsamt werden. Die optimale Therapie sollte sich dabei immer individuell am Erkrankungsstadium, den Bedürfnissen des Patienten und dem Zulassungsstatus der einzelnen Medikamente orientieren.

## Medikamentöse Therapie

Seit der wegweisenden Entdeckung des Chirurgen Charles Huggins im Jahr 1941, für die er mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde, ist die Wirkung von Androgenen und deren Blockade auf das Prostatakarzinom bekannt. Huggins zeigte, dass die Senkung des Testosteronspiegels das Wachstum des Tumors hemmen kann [2]. Seitdem bildet die antiandrogene Therapie das Fundament der medikamentösen Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. Dieses Prinzip wird seither kontinuierlich durch neue, innovative medikamentöse Ansätze weiterentwickelt und optimiert.

Nachdem fast 73 Jahre lang der Fokus der Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) auf einer alleinigen androgenen Deprivationstherapie (ADT) durch chirurgische Kastration (Orchiektomie), einer medikamentösen Überstimulation der Androgenrezeptoren des Hypothalamus oder eine Blockade der Testosteronrezeptoren des Hodens lag, stellt seit 2014 mit der Veröffentlichung der Daten der CHAARTED-Studie [3] eine frühe Intensivierung der Therapie den neuen Goldstandard dar.

Sowohl durch die CHAARTED- als auch die 2016 veröffentlichte STAMPEDE-Studie [4] wurde erstmals ein Überlebensvorteil für die Kombination einer Docetaxel-Chemotherapie mit einer ADT gegenüber einer alleinigen ADT belegt. Im Falle der CHAARTED-Studie wurde dieser Vorteil insbesondere bei Patienten mit einer hohen Metastasenlast (CHAARTED-Kriterien: ≥ 4 ossäre Metastasen, davon eine außerhalb der Wirbelsäule/Becken und/oder viszerale Metastasen) gezeigt.

Neben der Kombination von Docetaxel und ADT zeigen auch neu entwickelte, gegen den Androgenrezeptor gerichtete Substanzen (ARPI = Androgene Receptor Pathway Inhibitor) wie Apalutamid [5], Enzalutamid [6, 7] oder Abirateron [8] in Kombination mit einer ADT eine eindeutige Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen ADT (HR 0,62–0,67).

Aufgrund seiner Wirkung auf die Steroidsynthese muss Abirateron in der hormonsensitiven Situation mit 5 mg Predniso(lo)n verabreicht werden. Da Abirateron mittlerweile generisch verfügbar ist, ist der Einsatz auch ohne der in den LATITUDE-Studien vorausgesetzten High-risk-Kriterien (2 von 3 Faktoren liegen vor: Gleason-Grad ≥ 8, ≥ 3 Knochenmetastasen, viszerale Metastasen) möglich.

Mit Veröffentlichung der Daten der ARANOTE-Studie [9] im September 2024 ist zu erwarten, dass die Gruppe der aktuell zur Behandlung des mHSPC in der Erstlinie zugelassenen ARPI in Deutschland im nächsten Jahr um Darolutamid erweitert wird. In der ARANOTE-Studie zeigte die Kombination aus ADT und Darolutamid im Vergleich zur alleinigen ADT ebenfalls einen signifikanten Vorteil im radiologischen progressionsfreien Überleben (HR 0,35), bei vergleichsweise geringem Nebenwirkungsspektrum und wenig Interaktion mit anderen Medikamenten. Aufgrund des derzeit noch kurzen Follow-ups kann jedoch noch keine definitive Aussage über einen möglichen Vorteil für das Gesamtüberleben getroffen werden (HR 0,82).

Eine weitere Therapieintensivierung wurden in den Studien PEACE-1 [10] und ARASENS [11] untersucht.

In beiden Studien wurde die Wirksamkeit einer medikamentösen Dreifachkombination bestehend aus einer Chemotherapie mit Docetaxel (6 Zyklen mit jeweils 75 mg/m²), einer ADT und einem ARPI im Vergleich zur Zweifachkombination aus Chemotherapien und einer ADT untersucht. Dabei kam in der PEACE-1-Studie Abirateron zum Einsatz, während in der ARASENS-Studie Darolutamid verwendet wurde. In beiden Studien konnte ein Überlebensvorteil für die Dreifach- im Vergleich zur Zweifachkombination gezeigt werden (HR 0,82 bzw. 0,68). Des Weiteren konnte durch die Dreifachkombination die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, definiert als Nachweis neuer Metastasen oder die Zeit bis zum Eintreten der Kastrationsresistenz, signifikant verlängert werden. Diese Daten haben neben der Zulassung der Dreifachkombination ADT, Docetaxel und Darolutamid in Deutschland auch zur Aufnahme der Kombinationen in die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom der deutschen Gesellschaft für Urologie geführt [12]. Für die Dreifachkombination aus Abirateron, ADT und Docetaxel besteht formal keine Zulassung in Deutschland, so dass vor der Anwendung ein Antrag bei der Krankenkasse zur Kostenübernahme gestellt werden muss.

Zu beachten ist, dass in der PEACE-1 Studie ausschließlich und in den ARASENS-Studien 86 % der Patienten bereits bei der Erstdiagnose metastasiert waren (de novo). Zudem wies ein Großteil der Patienten in beiden Studien eine hohe Metastasenlast (60–77 %) sowie einen relevanten Anteil an viszeralen Metastasen (13–18 %) auf, was generell mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Zudem ist eine Chemotherapie, auch wenn sie nur für einen begrenzten Zeitraum durchgeführt wird, in der Regel mit intensiveren Nebenwirkungen verbunden als eine kombinierte Hormontherapie mit einer ADT und einem ARPI. Seit der Veröffentlichung der Studienergebnisse steht jedoch fest, dass bei Durchführung einer Chemotherapie in der hormonsensitiven Situation diese in Kombination mit Darolutamid oder Abirateron/Predniso(lo)n erfolgen sollte.

Eine Übersicht der genannten Studien ist in ▶ Tabelle 1 dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht direkt miteinander verglichen werden können.

Da sowohl die Kombination aus ADT und ARPI bei hoher Metasta-

| | Abirateron | | Apalutamid | Enzalutamid | | (Darolutamid)[1] | Triple-Therapie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Studie** | LATITUDE | STAMPEDE | TITAN | ARCHES | ENZAMET | ARANOTE | ARASENS | (PEACE 1)[4] |
| **Patientenanzahl** | 1.119 | 1.002 | 1.052 | 1.150 | 1.125 | 669 | 1.305 | 1.172 |
| **Primäres Einschlusskriterium** | mHSPC | mHSPC | mHSPC | mHSPC | mHSPC | mHSPC | mHSPC | mHSPC |
| **De Novo-Metastasierung** | 100 % (high risk)[3] | 49 % | 81 % | 92,8 % | 60,6 % | 72,5 % | 86,1 % | 100 % |
| **High Volume Metastasierung[2]** | - | - | 62,7 % | 63,2 % | 52 % | 70,5 % | 77 % | 100 % |
| **Vergleichsarme** | AAP + ADT vs. Placebo + ADT | AAP + ADT vs. ADT | APA + ADT vs. Placebo + ADT | ENZA + ADT vs. NSAA + ADT | ENZA + ADT vs. NSAA + ADT | DARO + ADT vs. Placebo + ADT + Placebo | DARO + ADT + DOCE vs. Placebo + ADT + DOCE | AAP + ADT + DOCE vs. ADT + DOCE |
| **Primäre Endpunkte** | OS, rPFS | OS, rPFS | OS, FFS | rPFS | OS | rPFS | OS | OS, rPFS |
| **OS (HR)** | 0,62 | 0,61 | 0,65 | 0,66 | 0,70 | 0,81 | 0,68 | 0,82 |
| **rPFS (HR)** | 0,47 | - | - | 0,39 | - | 0,54 | - | 0,54 |
| **FFS (HR)** | - | 0,29 | - | - | - | - | - | - |

[1] Zulassung in Kombination mit einer alleinigen ADT in Deutschland noch ausstehend
[2] High Volume definiert nach den CHAARTED-Kriterien: ≥ 4 Knochenmetastasen (davon eine außerhalb der Wirbelsäule/Becken oder viszerale Metastasen
[3] High Risk-Kriterien nach LATITUDE: 2 von 3 Faktoren: Gleason-Grad ≥ 8, ≥ 3 Knochenmetastasen, viszerale Metastasen
[4] formal keine Zulassung in Deutschland, vor Therapiebeginn Antrag bei der Krankenkasse erforderlich

**Tab. 1:** Übersicht zulassungsrelevanter Studien und Therapieoptionen.

senlast [13], als auch die Kombination aus ADT, ARPI und Chemotherapie bei niedriger Metastasenlast [14] wirksam ist und bislang keine prospektiv randomisierte Studien vorliegen welche die Effektivität der Zweifach- direkt mit der Effektivität der Dreifachkombination vergleichen, ist derzeit noch unklar welche Patienten am meisten von welcher Kombinationstherapie profitieren. Als Orientierungshilfe könnte ein im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse indirekter vergleich der wichtigsten Studien zur kombinierten Hormontherapie dienen [15]. Hierbei war der Nutzen der Dreifachkombination lediglich bei Patienten mit einer hohen Metastasenlast messbar. Dieser potenzielle prognostische Benefit muss gegen die erhöhte Chemotherapie assoziierte Toxizität abgewogen werden.

## Lokaltherapie

Neben der medikamentösen Therapie kann in gewissen Situationen auch eine Therapie des Primarius, ggf. einhergehend mit einer zusätzlichen Metastasen-gerichteten Therapie (MDT = metastasis directed therapy), eine sinnvolle Ergänzung in der Behandlung des mHSPC darstellen. So konnte in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien mit mehr als 2.000 Patienten ein Vorteil im Gesamtüberleben für die Kombination aus einer, wohlgemerkt alleinigen, ADT mit einer Bestrahlung der Prostata im Vergleich zur alleinigen ADT für Patienten mit einem de novo mHSPC mit niedriger Metastasenlast, definiert nach den CHAARTED-Kriterien gezeigt werden [16]. Eine weitere Arbeit zeigte in genannter Situation auch für die radikale Prostatektomie in Kombination mit einer ADT im Vergleich zur alleinigen ADT einen Vorteil im Gesamtüberleben (HR 0,44) sowie im radiographisch-progressionsfreien Überleben (HR 0,43) [17]. Hierbei ist anzumerken, dass das untersuchte Patientenkollektiv mit insgesamt 200 Männern deutlich kleiner war.

| Studie | Ein-schluss-kriterien | Interven-tionsarm | Kontroll-gruppe | Primärer Endpunkt | NCT-Nummer |
|---|---|---|---|---|---|
| **CAPitello-281** | PTEN-Defizit | Capivasertib + Abirateron* + ADT | Abirateron* + ADT | rPFS | NCT04493853 |
| **PSMAddition** | PSMA-positiv | 177Lu-PSMA-617 + ARPI# + ADT | ARPI# + ADT | rPFS | NCT04720157 |
| **AMPLITUDE** | HRR-mutiert | Niraparib + Abirateron* + ADT | Abirateron* + ADT | rPFS | NCT04497844 |
| **TALAPRO-3** | HRR-mutiert | Talazoparib + Enzalutamid + ADT | Enzalutamid + ADT | rPFS | NCT04821622 |
| **EVOPAR-01** | HRR-mutiert und nicht-mutiert | Saruparib + ARPI# + ADT | Placebo + ARPI# + ADT | rPFS/OS | NCT06120491 |

* mit Predniso(lo)n

# Wahl des ARPI abhängig vom länderspezifischen Zulassungsstatus und Studienprotokoll

**Tab. 2:** Übersicht einiger aktuell rekrutierender Studien zum mHSPC.

## Metastasengerichtete Therapie

Auch die Wirksamkeit einer MDT wurde mittlerweile in mehreren Studien untersucht und in einer umfangreichen Metaanalyse welche 22 prospektive Studien mit 1.137 Patienten beinhaltet, zusammengefasst [18]. Abgesehen von einer Studie, die Patienten mit 1–10 Knochenmetastasen einbezog, wiesen die übrigen Patienten zwischen 1 und 5 Knochen- oder Lymphknotenmetastasen auf. Mit der MDT (überwiegend gezielte Bestrahlung von Metastasen) wurde eine exzellente lokale Kontrolle der Metastasen (97 % nach zwei Jahren) bei insgesamt sehr selte-

## Zusammenfassung

Die Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt. Der aktuelle Standard besteht in einer antihormonellen Kombinationstherapie die entweder als Zweifachkombination mit einem GnRH-Analogon bzw. -Antagonisten und einem ARPI, oder als Dreifachkombination mit zusätzlicher Chemotherapie durchgeführt wird. Bei Patienten mit niedriger Metastasenlast sollte außerdem eine zusätzliche Therapie des Primärtumors erwogen werden, da diese in Studien einen Vorteil im Gesamt- und radiographisch-progressionsfreien Überleben gezeigt hat. Um den Beginn der antihormonellen Therapie zu verzögern, kann bei niedriger Metastasenlast auch eine metastasengerichtete Therapie als individuelles Behandlungskonzept geprüft werden. Weitere Therapieansätze, insbesondere der frühere Einsatz von bereits in der Kastrationsresistenz erprobter Medikamente, werden derzeit in Studien untersucht.

**Schlüsselwörter:** Androgene Deprivationstherapie – ARPI – Kombinationstherapie – Chemotherapie – metastasendirektive Therapie

nen schwerwiegenden Nebenwirkungen (nur 0,3 % ≥ Grad 3) erreicht. Darüber hinaus konnte bei 55 % der Patienten der Beginn einer ADT um zwei Jahre hinausgezögert werden. Dies ist insofern bedeutsam, da die antihormonelle Therapie mit ihren potenziellen Nebenwirkungen in der Regel eine lebenslange Therapie darstellt, die im Verlauf zur Kastrationsresistenz führt und eine Therapieumstellung erforderlich macht. Zu beachten gilt, dass die MDT noch keine Standardtherapie darstellt und individuell diskutiert werden sollte.

## Ausblick

Neben den bereits erläuterten Therapieoptionen werden derzeit weitere Wirkstoffkombinationen zur Behandlung des mHSPC in Studien getestet. Hierbei werden vor allem bereits zur Behandlung des mCRPC zugelassenen Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in der hormonsensitiven Situation untersucht. Welchen Einfluss ein früherer Einsatz von derzeit nur im mCRPC zugelassenen Therapien für den Krankheitsverlauf bzw. spätere Therapielinien haben wird, bleibt abzuwarten. Ein Teil der aktuell zum mHSPC laufenden Studien ist in ▶ Tabelle 2 dargestellt.


## Summary

Current treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer
*J. Ekrutt, T. Steuber*

The treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer has advanced significantly in recent years. The current standard consisting of anti-hormonal combination therapy, which is administered either as a doublet with a gonadotropin releasing hormone receptor (GnRHR) agonists or antagonists and an ARPI or as a triplet with the addition of chemotherapy. For patients with a low metastatic burden, additional therapy of the primary tumor should also be considered, as studies have shown a benefit in both overall and radiographic progression-free survival. Furthermore metastasis-directed therapy in an individualized treatment approach could be an option to delay the initiation of anti-hormonal treatment. Various treatment options, particularly the earlier use of drugs already approved for castration resistance, are currently being investigated in trials.


**Keywords:** androgen deprivation therapy – ARPI – combination therapy – chemotherapy – metastasis-directed therapy


**Literatur:**

1. Robert Koch-Institut. Ergebnisse nach ICD-10 – Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen (2024) .Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile. Letzter Aufruf: 29.01.2025
2. Huggins C et al. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. CA Cancer J Clin 1972; 22(4): 232–40
3. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015; 373(8): 737–46
4. James ND et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1163–77
5. Chi KN et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381(1): 13–24
6. Armstrong AJ et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86
7. Davis ID et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381(2): 121–31
8. Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017; 377(4): 352–60
9. Saad F et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. J Clin Oncol 2024; Jco2401798


**Vollständige Literatur:**
onkologie-heute.info

**Interessenkonflikte:**
*J. Ekrutt:* Fortbildungsunterstützung und Referentenhonorar: Astellas, Bayer, Johnson & Johnson; *T. Steuber:* Beratung und Referentenhonorar: Astellas, AstraZeneca, Amgen, Bayer, Johnson & Johnson sowie Pfizer.

**Korrespondenzadresse:**
Dr. med. Jonas Ekrutt
Prostatakarzinomzentrum
Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20251 Hamburg
j.ekrutt@uke.de

Dr. med.
Jonas Ekrutt