

Darolutamid beim Hochrisiko-nmCRPC

Längeres metastasenfreies Überleben – bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität

In der Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) soll primär die Entwicklung von Metastasen verhindert werden, ohne dass die meist asymptomatischen Patienten Lebensqualität einbüßen. Speziell beim Hochrisiko-nmCRPC lässt sich dieses Ziel durch Androgenrezeptor-Inhibitoren (ARI) wie Darolutamid realisieren. Der Wirkstoff hat sich in Studien als hoch wirksam und dabei gut verträglich erwiesen. Er verlängert signifikant das metastasenfreie sowie das Gesamtüberleben bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität [1, 2].

Bis vor wenigen Jahren gab es praktisch keine Option, Patienten mit einem frühen nmCRPC effektiv zu behandeln. Das hat sich durch die Einführung der ARI verändert: „Nun müssen wir alles daran setzen, Hochrisikopatienten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um die Metastasenbildung zu verzögern und das Gesamtüberleben zu verbessern“, betonte Prof. Dr. Peter Hammerer, Braunschweig. Dies dürfe jedoch nicht auf Kosten der Lebensqualität gehen, die Patienten sollten weiterhin ihr normales Leben führen können.

Eine lohnende Wahl bei der Therapie des Hochrisiko-nmCRPC ist der Wirkstoff Darolutamid (Nubeqa®). Von einem nmCRPC sei auszugehen, wenn die Patienten nicht mehr auf die Hormontherapie ansprechen, es jedoch in der konventionellen Bildgebung keine Anzeichen für eine Metastasierung gibt. Die Patienten seien meist asymptomatisch, führ-

ten ein aktives Leben und wiesen keine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität auf. „Sie sind oft körperlich und mental noch sehr fit“, so Hammerer. „Die Therapie sollte daher gut verträglich sein und die Lebensqualität nicht beeinträchtigen. Sie ist andererseits bedeutsam hinsichtlich der Krankheitsprogression und der Prognose des Patienten.“

Kurze PSA-DT – Biomarker des Hochrisiko-nmCRPC

Wichtigster Biomarker für den Krankheitsverlauf ist die PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT), denn sie korreliert mit dem Risiko des Auftretens von Metastasen und/oder Todesfällen [3]: Eine kurze PSA-DT von unter zehn Monaten ist ein Indikator für ein erhöhtes Risiko, im weiteren Krankheitsverlauf Metastasen zu entwickeln und zeigt ein hohes Morbiditäts- und auch Mortalitätsrisiko an [3]. Es sei daher wichtig, solche Hochrisiko-Patienten frühzeitig zu identifizieren,

so Hammerer. „Ich rate deshalb dringend, bei den quartalsmäßigen Kontrollbesuchen regelmäßig auch die Entwicklung des PSA zu überprüfen, um nicht die Dynamik des Prostatakarzinoms zu übersehen“, betonte Dr. Eva Hellmis, Duisburg.

Rechtzeitig therapieren

Steigende PSA-Werte stellen laut Hellmis meist eine starke psychische Belastung für die Patienten dar. „Doch nicht der PSA-Wert ist entscheidend, sondern die Dynamik im Anstieg, definiert durch die PSA-DT.“ Dies sollte man unbedingt auch den Patienten klar machen.

Während früher mit der Behandlung gewartet wurde, bis sich Metastasen manifestierten, besteht dank der Wirkstoffgruppe der ARI inzwischen die Chance, diese Entwicklung zeitlich relevant hinauszuzögern. Dies findet sich bereits in der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom, in der bei

Impressum

„Vor der Wahl: Der nmCRPC Kandidaten-Check“

Symposium anlässlich des 73. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Stuttgart, 17. September 2021

Bericht:

Christine Vetter, Köln

Redaktion:

Dr. Petra Stawinski

Leitung Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Der Urologe“

Band 60, Heft 11, November 2021

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Die Herausgeberinnen und Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin

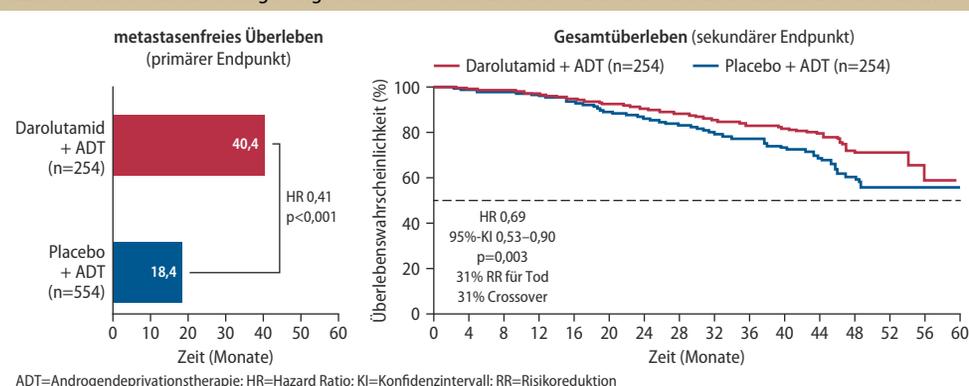
Geschäftsführung: Fabian Kaufmann, Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

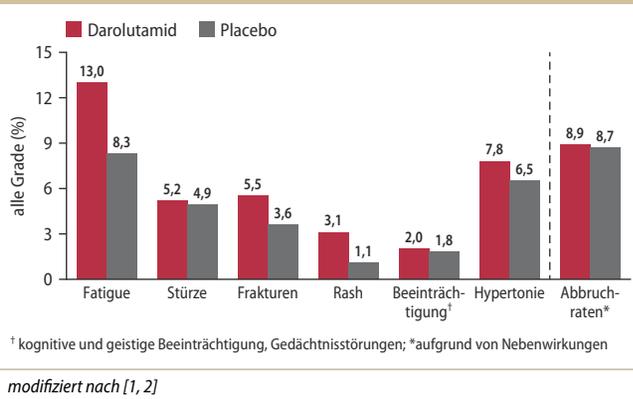
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Abb. 1 Darolutamid verlängert signifikant das metastasenfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben.



modifiziert nach [1, 2]

Abb. 2 Darolutamid zeichnet sich durch ein günstiges Verträglichkeitsprofil aus.



Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC zusätzlich zur Androgen-deprivation (ADT) die Behandlung mit einem ARI empfohlen wird [4].

Darolutamid – eine lohnende Wahl

Eine gute Therapiewahl ist aus Sicht der Experten der orale ARI Darolutamid, dessen molekulare Struktur sich durch eine starke Polarität und dadurch auch verminderte Hirngängigkeit auszeichnet. Der Wirkstoff bindet mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor, vermindert die Proliferation der Prostatakarzinomzellen und besitzt somit eine ausgeprägte antitumorale Aktivität [3].

Seine klinische Wirksamkeit hat der Wirkstoff in der internationalen, multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Studie ARAMIS [1, 2] unter Beweis gestellt. In der Studie wurden 1.509 Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC im medianen

Positive Nutzenbewertung

Laut einem G-BA-Beschluss vom 15. Oktober 2020 gibt es für Darolutamid den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen durch Vorteile bezüglich Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität*. Darolutamid ist damit aktuell der einzige Vertreter in der Gruppe der ARI, der bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC eine solch positive Bewertung erhalten hat [6].

Alter von 73,6 Jahren 2:1 randomisiert zusätzlich zur ADT mit Darolutamid (2x täglich 600 mg) oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfrem Überleben (MFS), sekundärer Endpunkt war unter anderem das Gesamtüberleben (OS).

Bei beiden Parametern zeigte Darolutamid ein statistisch signifikantes Resultat [1, 2]. Die zusätzliche Gabe des ARI führte zu einem signifikant ($p < 0,001$) längeren metastasenfrem Überleben (MFS) der Patienten: 40,4 Monate unter Darolutamid versus 18,4 Monate im Placebo-Arm (HR 0,41, $P < 0,001$) (**Abb. 1**). Das entspricht einer Verlängerung der metastasenfrem Zeit um 22 Monate. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Darolutamid von 7,3 auf 33,2 Monate verlängert (HR 0,13). Es resultierte außerdem trotz 33% Cross-over eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) gegenüber Placebo (HR 0,69, $p = 0,003$) (**Abb. 1**) [1, 2], das Sterberisiko wurde um 31% vermindert [1].

Das normale Leben fortführen Unabhängig von der Hemmung der Metastasenbildung und der Verlängerung des OS muss der Erhalt der Lebensqualität der Patienten im Fokus stehen. Auch in dieser Hinsicht ist Darolutamid laut Hammerer eine lohnende Wahl. Denn es erlaubt den Patienten das Fortführen eines ak-

tiven Lebensstils ohne relevante Beeinträchtigungen durch unerwünschte Nebenwirkungen [1, 2].

Konkret zeigten sich in der ARAMIS-Studie beim Patient-Reported-Outcome (PRO) und der allgemeinen Lebensqualität kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den Skalen zur Verschlechterung der Lebensqualität, zur Schmerzintensität und zu Miktionsbeschwerden ergaben sich sogar Veränderungen zugunsten von Darolutamid [1, 2]. Bemerkenswert ist dabei auch, dass Darolutamid die Zeit bis zum Fortschreiten der Schmerzsymptomatik auf 40,3 Monate verlängerte – im Vergleich zu Placebo mit 25,4 Monaten. Außerdem dauerte es bis zur Einleitung einer Chemotherapie länger als unter Placebo.

Ferner wurde dokumentiert, dass Stürze und als deren Folge Frakturen mit all ihren potenziellen Komplikationen und Beeinträchtigungen der Alltagsfunktionen unter Darolutamid vergleichsweise selten auftraten. So war in den Studien die Sturz- und Frakturrate gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht (**Abb. 2**) [1, 2].

Zudem wurde gegenüber Placebo keine Zunahme kognitiver Beeinträchtigungen gesehen [1, 2]. Die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Darolutamid zeigte sich nicht zuletzt darin, dass der ARI nur selten aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt wurde. Die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag mit 8,9 zu 8,7% laut Hellmis vielmehr auf Placebo-Niveau [1]. Das Sicherheitsprofil wurde in einer Analyse bei längerer Beobachtung aus der Open-Label-Phase bestätigt.

Geringes Interaktionsrisiko

„Ein weiterer Aspekt, der Darolutamid als lohnende Therapiewahl bestätigt, ist das geringe Risiko für das Auftreten von Arzneimittel-Wechselwirkungen“ [5], berichtete PD Dr. Stefan Hinz, Berlin. Es handelt sich nach seiner Darstellung

um eine relevante Eigenschaft, da Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC häufig aufgrund anderer Erkrankungen Medikamente einnehmen müssen. Das Risiko potenzieller Interaktionen mit dem ARI ist laut Hinz jedoch vergleichsweise gering.

Kasuistik zeigt die Relevanz der Therapiewahl

Das Darolutamid beim Hochrisiko-nmCRPC eine gute Wahl darstellt, verdeutlichte der Fall eines 65-jährigen Patienten mit einem nmCRPC und einem initialen PSA-Wert von 15,3 ng/ml. In der konventionellen Bildgebung waren keine Metastasen feststellbar und der Patient wurde zunächst mittels einer ADT behandelt, was zu einem deutlichen PSA-Abfall auf 0,15 ng/ml führte.

In der Folge zeigte sich jedoch eine rasche PSA-Progression auf einen PSA-Wert von 4 ng/ml mit einer PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) von unter sechs Monaten. Der Patient erhielt daraufhin Darolutamid, was im Verlauf von 15 Monaten eine sukzessive Reduktion des PSA auf unter 0,001 nm/dl bewirkte. Der Patient verträgt die Medikation bei anhaltender PSA-Resonanz gut und seine Lebensführung und Lebensqualität sind nicht beeinträchtigt.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation

Literatur

1. Fizazi K et al., N Engl J Med 2020, 383:1040–1049
2. Fizazi K et al., N Engl J Med 2019, 380:1235–1246
3. Smith MR et al., J Clin Oncol 2005, 23 (13):2918–2925
4. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Vers_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf; letzter Zugriff: 10/2021
5. Fachinformation Nubeqa®, Stand: Oktober 2020
6. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4497/2020-10-15_AM-RL-XII_Darolutamid_D-543_BANZ.pdf; letzter Zugriff: 09/2021