

Darolutamid in der Erstlinie beim Hochrisiko-nmCRPC (HR-nmCRPC)

Gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Erhalt der Lebensqualität

Hochrisikopatienten mit einem nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) können in mehrfacher Hinsicht von einer Behandlung mit Darolutamid profitieren: Der Androgenrezeptor-Inhibitor (ARI) verlängert das metastasenfrem Überleben (MFS) wie auch das Gesamtüberleben (OS) [1]. Er weist eine gute Verträglichkeit auf und erhält die Lebensqualität der Patienten. Darolutamid besitzt zudem ein nur geringes Interaktionspotenzial – ein bei multimorbiden Patienten relevanter Therapieaspekt.

Patienten mit einem HR-nmCRPC haben in aller Regel aufgrund ihrer Erkrankung keine Beschwerden. Umso wichtiger ist es, dass sie eine wirksame und zugleich gut verträgliche Behandlung erhalten, die ihre Lebensqualität möglichst wenig einschränkt. Eine solche Therapieoption bietet sich mit Darolutamid. Der ARI hat sich in Studien als effektiv und gut verträglich erwiesen. Es hat sich ferner gezeigt, dass unter dieser Medikation die Lebensqualität trotz Tumorthherapie lange erhalten bleibt.

Patienten mit einem nmCRPC weisen keine mittels konventioneller Bildgebung nachweisbaren Metastasen auf und erhalten üblicherweise eine Androgendeprivationstherapie (ADT). „Auch bei einem steigenden PSA-Wert unter der ADT bleiben die Patienten in aller Regel symptomfrei“, berichtete Prof. Dr. Christian Wülfing, Hamburg [2].

Von der Therapie erwarten die Patienten nach seinen Angaben insbesondere eine lange metastasenfrem Zeit und eine Verlängerung des Überlebens. Es sei

zudem wichtig, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten, da diese in diesem Krankheitsstadium oft ohne Beschwerden sind. Ein weiteres wichtiges Therapieziel ist laut Wülfing die Kontrolle des PSA-Werts, da die „PSA-Angst“ bei Männern mit nmCRPC eine zusätzliche Krankheitsbelastung darstellen kann.

PSA-Verdopplungszeit – Biomarker für den Krankheitsverlauf

Die PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) kann dabei als wichtiger Biomarker des Krankheitsverlaufs fungieren (**Abb. 1**). Denn der Wert korreliert laut Wülfing mit der Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen und/oder dem Tod des Patienten [3]. „Eine kurze PSA-Verdopplungszeit ist somit ein Indikator für ein erhöhtes Risiko, Metastasen zu entwickeln respektive früher zu versterben“, betonte der Urologe.

Steigt der PSA-Wert trotz antiandrogener Behandlung mittels ADT besonders schnell an, ist laut Wülfing – abhängig von der PSA-

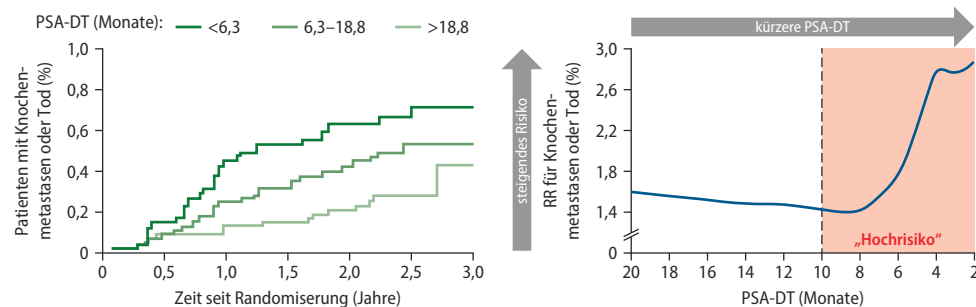
DT – eine zusätzliche Behandlung erforderlich, um die Krankheitsprogression zu kontrollieren. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Therapie des Prostatakarzinoms [4] empfiehlt bei Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für eine Metastasierung, welches mit einer PSA-DT ≤ 10 Monaten korreliert, die Behandlung zusätzlich zur ADT mit einem ARI.

Darolutamid: Rascher Abfall des PSA

Kommt es unter der ADT zu einem Anstieg des PSA-Werts mit kurzer Verdopplungszeit, so ist eine zusätzliche Therapie erforderlich. Als Erstlinientherapie bietet sich Darolutamid (Nubeqa®) plus ADT an. Der ARI zeichnet sich neben der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit auch dadurch aus, dass er einen raschen Abfall des PSA-Wertes bewirkt, wie Dr. Frank Becker, Neunkirchen, anhand der Kasuistik eines 58-jährigen fitten Patienten mit nmCRPC verdeutlichte.

Der Patient wies keine Nebendiagnosen auf und nahm keine Medikation außer der ADT ein.

Abb. 1 Die PSA-Verdopplungszeit ist ein Biomarker für den Krankheitsverlauf



modifiziert nach [4]

Impressum

„Darolutamid vs. Hochrisiko nmCRPC“
Symposium anlässlich der 74. DGU
(Deutsche Gesellschaft für Urologie)-
Jahrestagung, Hamburg, 22. September
2022

Bericht:
Christine Vetter, Köln

Redaktion:
Dr. Tobias Berenz

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Die Urologie“
Band 61, Heft 10, Oktober 2022

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.

Im CT-Abdomen wie auch im Knochenszintigramm gab es keinen Hinweis auf Lymphknoten-, ossäre oder viszerale Metastasen. Nach einem anfänglichen PSA-Abfall unter der ADT stieg der PSA-Wert anschließend zunächst langsam, dann jedoch beschleunigt an und erreichte schließlich eine PSA-Verdopplungszeit von 6 Monaten (≤ 10 Monaten=HR-nmCRPC).

Bei einem PSA von 4,02 ng/ml wurde eine Behandlung mit Darolutamid in einer Dosierung von zweimal täglich 600 mg begonnen. Dies führte innerhalb von vier Wochen zu einem deutlichen Rückgang des PSA-Wertes auf unter 0,28 ng/ml (**Abb. 2**). Der PSA-Abfall zeigte sich laut Becker als stabil, Nebenwirkungen der Therapie sind nach den Worten des Urologen nicht aufgetreten.

Signifikant länger metastasenfrem

„Die gute klinische Wirksamkeit von Darolutamid belegen außerdem die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARAMIS“, erläuterte Prof. Dr. Ahmed Magheli, Berlin [5]. In der Studie wurden 1.509 Patienten mit einem nmCRPC und einer PSA-DT ≤ 10 Monaten zweimal täglich mit 600 mg Darolutamid oder Placebo zusätzlich zu einer bestehenden ADT behandelt.

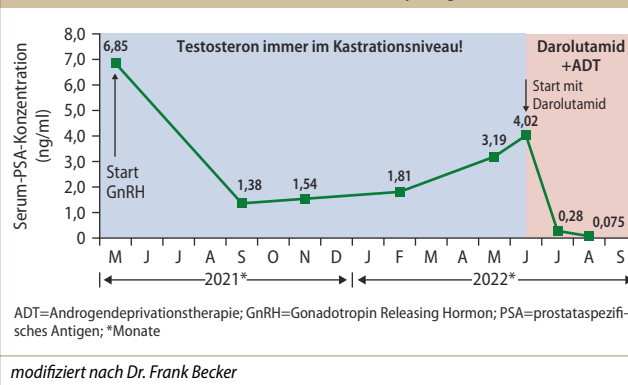
Primärer Endpunkt war das MFS. Darolutamid führte in der Studie zu einer mehr als doppelt so langen metastasenfrem Zeit im Vergleich zur Placebogruppe (40,4 versus 18,4 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,41; $p < 0,001$) [5].

Signifikanter Überlebensvorteil

Auch das Gesamtüberleben verbesserte sich unter dem ARI signifikant, das Sterberisiko sank um 31 % (HR 0,69; 95 %-Konfidenzintervall 0,53–0,88; $p = 0,003$) [1].

Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde um rund zwei Jahre verlängert, die Zeit bis zur Schmerzprogression um nahezu 15 Monate hinausgezögert

Abb. 2 Verlauf des PSA-Werts bei einem 58-jährigen fitten Patienten



– ein wichtiger Aspekt in punkto Lebensqualität der Patienten.

Die in der Studie dokumentierte gute klinische Wirksamkeit hat laut Magheli bereits Niederschlag in der nationalen S3-Leitlinie Prostatakarzinom [4] wie auch der europäischen Leitlinie [6] gefunden. In der Europäischen Leitlinie (EAU Guideline) wird darauf hingewiesen, dass Darolutamid ein strukturell einzigartiger ARI ist, der die Blut-Hirn-Schranke kaum überwindet, was insbesondere in präklinischen Studien gezeigt wurde [7, 8].

Außerdem hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Darolutamid einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen und einer ADT zuerkannt [9] und den Status einer bundesweiten Praxisbesonderheit verliehen, so Magheli.

Gute Verträglichkeit

Der Wirkstoff erwies sich in der Studie als gut verträglich, die Inzidenz der unerwünschten Nebenwirkungen war insgesamt niedrig. Insbesondere Nebenwirkungen, die den Alltag beeinträchtigen können wie beispielsweise eine Fatigue, Stürze und Frakturen sowie kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen traten sowohl im Darolutamid- als auch im Placebo-Arm vergleichbar häufig auf [1, 5]. Die gute Verträglichkeit zeigte sich außerdem in den geringen Therapieabbruchraten, die im Darolutamid-Arm auf Placeboniveau lagen (8,9 % versus 8,7 %). „Die The-

rapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist ein direktes Maß für die Verträglichkeit des jeweiligen Wirkstoffs“, betonte Magheli. „Zudem konnten 19 von 20 Patienten während der gesamten Studiendauer mit der vorgesehenen Dosierung von Darolutamid behandelt werden.“

Unter Darolutamid werden nach seinen Worten somit die Therapieziele beim HR-nmCRPC – eine effektive Behandlung mit verlängerter metastasenfrem Zeit, längerem Gesamtüberleben, Erhalt der Lebensqualität und möglichst wenig Nebenwirkungen – erfüllt.

Geringes Interaktionspotenzial

Für Darolutamid spricht zudem das geringe Interaktionspotenzial des Wirkstoffs. „Das ist ein praxisrelevanter Aspekt“, erläuterte Becker und veranschaulichte dies anhand der Kasuistik eines 84-jährigen Patienten mit einem nmCRPC und ausgeprägter Komorbidität. Die Erstdiagnose war bereits im Alter von 69 Jahren gestellt worden. Der Patient lehnte eine Operation wie auch eine Strahlentherapie ab und wurde mittels einer ADT behandelt. Aktuell litt er unter einer arteriellen Hypertonie, einer Cholezystolithiasis, einer Osteoporose, einem chronischen Schmerzsyndrom und einer chronischen Obstipation bei entsprechender Polymedikation.

Nach zunächst stabilem Verlauf zeigte sich ab März 2021 ein deutlicher PSA-Anstieg, der

schließlich im November 2021 in einer PSA-DT von drei Monaten mündete. Der PSA-Wert betrug zu dieser Zeit 9,61 ng/ml und es wurde eine Behandlung mit zweimal täglich 600 mg Darolutamid begonnen. Dies führte bei guter Verträglichkeit innerhalb weniger Wochen zu einem Abfall des PSA-Werts auf 0,64 ng/ml.

Erste Interimsanalyse einer Real World-Studie

Um solche Beobachtungen in der breiten Anwendung im Praxisalltag zu untersuchen, wurde eine nicht interventionelle Studie (NIS) konzipiert, bei der weltweit die Rekrutierung von rund 1.000 Patienten bis Ende 2025 vorgesehen ist. In Deutschland nehmen 25 Therapiezentren an der Studie teil.

„Die Ergebnisse einer ersten Interimsanalyse der Real World-Studie untermauern das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Darolutamid beim HR-nmCRPC, das in der Zulassungsstudie ARAMIS gezeigt wurde“, berichtete Becker. Die Studie wird nach seiner Ansicht maßgeblich zum wachsenden Erfahrungsschatz der Anwendung von Darolutamid bei Hochrisikopatienten mit nmCRPC beitragen.

Literatur

1. Fizazi K et al., N Engl J Med 2020, 383:1040–1049
2. Selli C et al., Prostate Cancer 2014, 47:2040
3. Smith M et al., J Clin Oncol 2005, 23:2918–2925
4. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 6.2 – Oktober 2021, AWMF-Reg.-Nr. 043/0220L
5. Fizazi K et al., N Engl J Med 2019, 380:1235–1246
6. https://d56bochluxqzn.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf (letzter Zugriff: 01.09.2022)
7. Zurth C et al., J Clin Oncol 2019, March 01, 37(7)suppl, 156–156, doi:10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.156
8. Moilanen AM, Sci Rep 2015, Jul 3, 5:12007, doi:10.1038/srep12007
9. www.g-ba.de/downloads/91-1385-548/2020-10-15_Geltende-Fassung_Darolutamid_D-543.pdf (letzter Zugriff: 01.09.2022)