

Stand: November 2024

## Medikamentöse und lokale Therapien beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom (Übersicht)<sup>1</sup>

Oligometastasiertes Prostatakarzinom (OMPC) <sup>2</sup>	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) <sup>3</sup>	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC, M0-PCa) <sup>4</sup>	Metastasiertes kastrationsresistentes (androgenunabhängiges) Prostatakarzinom (mCRPC) <sup>5</sup>		
<b>Androgendeprivationstherapie<sup>6</sup> (ADT, kontinuierlich):</b> durch GNRH-Depotspritzen (GNRH-Analoga: <b>Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin</b> , GNRH-Antagonist: <b>Degarelix</b> ) oder Tabletten (GNRH-Antagonist: <b>Relugolix</b> ) oder operative Hodenentfernung (Orchiektomie)					
+	+	+	+	+	+
Lokale Therapien bei max. 4 Knochenmetastasen (M1b)	Erweiterte systemische Therapie incl. neuen hormonellen Substanzen	Nur bei hohem Metastasierungsrisiko (PSA-VZ <10 Monate)	<b>Keine</b> Mutationen von BRCA1/2 oder HRR <sup>7</sup> (abhängig von Vortherapie)	<b>HRR-Mutationen</b> außer BRCA-Mutation <sup>8</sup> (abhängig von Vortherapie)	<b>Neuroendokrines</b> Prostatakarzinom <sup>9</sup> (NEPC)
Sollte: <b>hypofraktionierte Strahlentherapie</b> der Prostata oder kann: radikale Prostatektomie + kann: erweiterte systemische Therapie	Falls für Docetaxel geeignet, soll: <b>Darolutamid + Docetaxel</b> oder kann: <b>Abirateron + Docetaxel</b> (de-novo/high volume) Falls nicht für Docetaxel geeignet, soll: <b>Abirateron</b> (high risk) oder <b>Apalutamid</b> oder <b>Enzalutamid</b>	Soll: <b>Apalutamid</b> oder <b>Darolutamid</b> oder <b>Enzalutamid</b>	Soll: <b>Abirateron</b> oder <b>Docetaxel</b> oder <b>Enzalutamid</b> oder falls Chemotherapie (Docetaxel) nicht indiziert, soll: <b>Olaparib + Abirateron</b> oder <b>Talazoparib + Enzalutamid</b>	Soll: <b>Abirateron</b> oder <b>Docetaxel</b> oder <b>Enzalutamid</b> oder falls Chemotherapie (Docetaxel) nicht indiziert, kann: <b>Olaparib + Abirateron</b> oder <b>Talazoparib + Enzalutamid</b>	Sollte: platinbasierte Chemotherapie: <b>Cisplatin</b> oder <b>Carboplatin</b> + <b>Etoposid</b>

<p>+ Metastasen-gerichtete Therapie (MDT): Kann: stereotaktische <b>Bestrahlung</b></p>	<p>Wenn eine Kombinationstherapie nicht in Frage kommt</p>	<p>Biochem. (PSA-) <b>Rezidiv</b> nach OP (&gt;0,2 ng/ml)<sup>10</sup></p>	<p><b>BRCA1/2-Mutation</b><sup>11</sup></p>	<p>Nach 2 Vortherapien: (Docetaxel und Abirateron oder einem ARPI)<sup>12</sup></p>	<p>Bei reduziertem Allgemeinzustand<sup>13</sup></p>
<p><b>cN1, M0</b> (regionale Lymphknotenmetastasen im Becken, ohne Fernmetastasen)<sup>14</sup>:  <b>Strahlentherapie</b> von Prostata und Becken + ADT + Abirateron oder radikale <b>Prostatektomie</b> +Lymphknotenentfernung +Strahlentherapie + ADT</p>	<p>kann: <b>ADT allein</b> (kontinuierliche Monotherapie) ohne Empfehlung: intermittierende ADT, (IAD)<sup>15</sup>; Symptomfreier Patient mit kurzer allgemeiner Lebenserwartung, der die Nebenwirkungen vermeiden will: Watchful Waiting (WW, Abwarten)</p>	<p>Bei PSA-VZ &gt;12 Monate, GleasonScore &lt;8 (ISUP&lt;4) kann: Abwarten  Bei PSA &gt;0,5 ng/ml, soll: <b>Salvage-Strahlentherapie</b>  Bei PSA &gt;0,7 ng/ml, PSA-VZ &lt;12 Mon., ISUP 4-5: (hohes Progressionsrisiko): Salvage-Strahlentherapie + <b>ADT</b> oder + <b>Bicalutamid</b></p>	<p>nach Abirateron oder ARPI soll: <b>Olaparib</b> oder falls Chemotherapie (Docetaxel) nicht indiziert: <b>Niraparib + Abirateron</b> oder <b>Olaparib + Abirateron</b> oder <b>Talazoparib + Enzalutamid</b></p>	<p>soll: <b>Cabazitaxel</b> oder <b>Lutetium-PSMA-Radioliganden-Therapie (RLT)</b> oder bei symptomatischen Knochenmetastasen kann: <b>Radium-223</b></p>	<p>soll: symptombezogene + supportive Therapie + kann: systemische Therapie</p>
<p style="text-align: center;">+ soll: <b>Denosumab</b> oder <b>Zoledronsäure</b><sup>16</sup></p>					

+		
<b>Symptombezogene und supportive Therapien</b> (Beispiele) <sup>17</sup>		
<b>Medikamentöse supportive Therapien</b>	Hitzewallungen (unter Hormontherapie) Übelkeit und Erbrechen (Nausea, CINV) Diarrhoe (Durchfall) Neutropenie (Mangel an weißen Blutzellen, selten fiebrig) Anämie (Mangel an roten Blutzellen)	Cyproteronacetat (CPA) etc. Dexamethason (prophylaktisch), Antiemetika Loperamid etc. ggf. Granulozyten-Wachstumsfaktoren (G-CSF) und Antibiotika u.a. Bluttransfusion mit Erythrozytenkonzentrat
<b>Medikamentöse Schmerztherapie</b>	Stufe 1 Stufe 2 Stufe 3	nicht-opioide Analgetika: ASS, Diclofenac, Ibuprofen etc. nicht-opioide Analgetika + schwache Opioide starke Opioide z. B. Morphin
<b>Nicht-medikamentöse Schmerztherapie</b>	Brustschmerzen (Gynäkomastie bei Hormontherapie) Schmerzende Knochenmetastasen	Bestrahlung der Brustwarzen (prophylaktisch) Bestrahlung, Radionuklide z.B. Radium-223, Samarium-153
<b>Körperliche Aktivitäten (zur Prophylaxe)</b>	Fatigue/Müdigkeit, Depressivität, Prävention von Stürzen und Knochenbrüchen	Sport, angepasstes Bewegungs- oder Krafttraining

**1 Autor:** Udo Ehrmann. Stand: Oktober 2024. Für diese Informationen wird keine Haftung übernommen, sie ersetzen keine ärztliche Beratung. Nur Wirkstoffnamen, keine Handelsnamen. Sie basieren auf Empfehlungen mit Hintergrundinformationen der evidenzbasierten (durch wissenschaftliche Studien belegten) **S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 7.0 von 2024**. Soweit möglich wurde auch die Empfehlungsstärke (soll, sollte oder kann) angegeben. Ergänzend werden die europäischen EAU Guidelines on Prostate Cancer 2024 sowie die Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln einbezogen. Der G-BA ist eine Selbstverwaltungskörperschaft von Trägern des Gesundheitssystems mit Patientenbeteiligung. Er ist zuständig für die Nutzenbewertung von Leistungen, welche durch die gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden. Er berät auf Grundlage der Gutachten seines wissenschaftliche Instituts IQWiG. Die Beschlüsse zur Arzneimittelbewertung sind in der Verordnungssoftware der Ärzte enthalten. (Links: leitlinienprogramm-onkologie.de; g-ba.de; iqwig.de; gesundheitsinformation.de; krebsinformationsdienst.de, uroweb.org/guidelines/prostate-cancer).

**Fortgeschrittenes Prostatakarzinom** ist nicht lokal auf den Prostatabereich begrenzt, sondern hat im Körper gestreut und ist systemisch. Es haben sich regionale Lymphknotenmetastasen (N1) oder Fernmetastasen (M1a-c) entwickelt. Der Tumor ist nicht mehr heilbar, d.h. es gibt dafür noch keine kurative Therapie.

Gleichwohl können die lokalen und systemischen Palliativtherapien den Tumor z.T. lange kontrollieren und das Überleben verlängern. Die Betroffenen sind meist über 65 Jahre alt. Nicht alle Männer sterben am Prostatakarzinom (PCa). Andere Todesursachen sind z.B. Herzkreislauferkrankungen. Die Männer sollen über gesunden Lebensstil beraten werden, dies kann die Lebensqualität verbessern. Es sollen Gespräche zur vorausschauenden Vorsorgeplanung (advanced care planning) incl. Patientenverfügungen angeboten werden (siehe S3-Leitlinie Palliativmedizin). Aufklärung und Beratung sollen die Patienten zur Therapieentscheidung befähigen. Bei Bedarf kann der Patient eine ärztliche Zweitmeinung einholen.

**2 Oligometastasiertes Prostatakarzinom (OMPC).** Gering-metastasiertes Prostatakarzinom bedeutet niedriges Tumolvolumen bzw. niedrige Metastasenlast. Die Definition der Leitlinie für oligometastasiertes PCa ist: max. 4 Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen (Weichteilmetastasen in Lunge, Leber etc.) in konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie, CT, MRT). Mit PSMA-PET-CT können zusätzlich kleinere Metastasen (etwa ab 5mm) entdeckt werden. Bei neu diagnostiziertem (d.h. hormon-sensitivem) oligometastasiertem PCa sollte zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT, s.u.) eine perkutane bzw. hypofraktionierte Strahlentherapie der Prostata (HF-RT) angeboten werden. Die hypofraktionierte Strahlentherapie zeigte ein verlängertes Gesamtüberleben von median einigen Monaten im Vergleich zur ADT allein. Sie kann mit erweiterter systemischer Therapie kombiniert werden. Alternativ kann eine radikale Prostatektomie (RP) angeboten werden nach einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie mit ADT, Strahlentherapie (RT) oder erweiterter systemischer Therapie. Als zytoreduktive RP verringert sie die Tumormasse. Sie kann einer lokalen Progression vorbeugen, die zu Obstruktion oder Lähmung führen kann. Metastasen-direktive Therapie (MDT) mit hypofraktionierter bzw. stereotaktischer Bestrahlung der Metastasen (SBRT/SABR) kann angeboten werden zur Verzögerung der Hormontherapie bzw. der Progression.

**3 Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC).** Andere Bezeichnungen für mHSPC sind M1-HSPC, metastasiertes kastrations-sensitives, kastrations-naives oder hormon-naives PCa (mCSPC, mCNPC, mHNPC). Das mHSPC wird eingeteilt nach hoher- oder niedriger Metastasenlast (high oder low volume), hohem oder niedrigem Risiko (high- oder low-risk), sowie de novo bzw. synchron (neudiagnostiziert) oder metachron ( nach Behandlung der Prostata) metastasiert. PSA und Tumor sprechen noch auf den Hormonentzug durch ADT bzw. Kombitherapien an. Innerhalb von drei Monaten nach Beginn der ADT sollte die ADT zu einer der folgenden Kombitherapien erweitert werden. Hierfür gibt es neben Zweifach- bzw. Duo-Therapien auch deren Intensivierung als Dreifach- bzw. Tripel-Therapien. Die Zweifachtherapien **Apalutamid +ADT** oder **Enzalutamid +ADT** sollen bei guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) angeboten werden. Der Androgensynthesehemmer **Abirateron** + P (Prednison oder Prednisolon) **+ADT** soll bei de-novo (neu-) metastasiertem PCa oder hohem Risiko (high risk) angeboten werden. High-risk bedeutet mindestens 2 von 3 LATITUDE-Kriterien: Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5) oder mind. 3 Knochenmetastasen oder viszerale Metastasen. Die Androgen-Rezeptor-gerichteten Substanzen Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid werden auch Androgen-Rezeptor-Pfad-Inhibitoren (ARPI), -Hemmer, -Blocker oder -Antagonisten der neuen bzw. 2.Generation genannt. Abirateron gehört auch zu den sog. neuen hormonele Substanzen und ist ein Androgensynthesehemmer. Beim mHSPC werden auch Dreifach-(Tripel-)Therapien angeboten für Chemotherapie-geeignete (ausreichend fitte) Patienten. **Darolutamid +ADT +Docetaxel** kann im Vergleich zu ADT+Docetaxel das mediane Gesamtüberleben um etwa ein Jahr zusätzlich verlängern. Der G-BA erkannte hier einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Dreifach-Kombination **Abirateron +ADT +Docetaxel** ist in Europa nicht zugelassen, da vom Hersteller nicht beantragt, kann aber angeboten werden bei neu-diagnostiziertem mHSPC oder bei hohem Tumolvolumen. Abirateron mit ADT zeigt bei mHSPC eine mediane Verlängerung des mehrjährigen Gesamtüberlebens um mehr als ein Jahr. Auch Enzalutamid und Apalutamid zeigten verlängertes Gesamtüberleben. Apalutamid zeigte auch ein verbessertes zweites progressionsfreies Überleben (PSF2), d.h. es verbessert das Ansprechen von Abirateron als Folgetherapie. Abirateron erhielt für die Indikation Hochrisiko-mHSPC die G-BA-Bewertung beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu alleiniger ADT. Apalutamid erhielt die G-BA-Bewertung kein Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel. Häufige Nebenwirkungen von Docetaxel sind u.a. vorübergehende Neuropathien. Die neuen hormonellen Substanzen (NHA) können in Kombination mit ADT das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen. Wenn keine Kombinationsbehandlung in Frage kommt, kann alleinige ADT (Monotherapie) angeboten werden. Es wird geschätzt, dass die Hälfte der Männer mit neu-diagnostiziertem (de-novo, synchron) metastasiertem PCa mindestens 5-Jahre überlebt. Bei Männern mit (metachronen) Metastasen, die erst nach Behandlung mit kurativer Intention gestreut haben, haben eine noch bessere Prognose.

**4 Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC).** Das nmCRPC wird auch Fernmetastasen-freies oder M0-CRPC genannt. Es betrifft Männer mit biochemischem Rezidiv (s.u.) nach radikaler Prostatektomie (RP) oder Strahlentherapie (RT), bei denen das PSA unter Androgendeprivations-therapie (ADT) ansteigt, ohne dass Fernmetastasen nachweisbar sind, sog. „PSA-Krankheit“. Die Mikrometas-ten sind kleiner als zwei Millimeter und können noch nicht durch Bildgebung entdeckt werden. Gleichwohl werden mit zunehmender Verbreitung des PSMA-PET-CT erheblich mehr kleine Metastasen als bei konventi-oneller Bildgebung entdeckt. **Apalutamid, Darolutamid** oder **Enzalutamid** sollen bei hohem Metastasie-rungsrisiko zusätzlich zur ADT angeboten werden. Hohes Risiko ist hier definiert als PSA-Verdopplungszeit (PSA-VZ, PSA-DT) von unter 10 Monaten. Die Antiandrogene neuer Generation zeigten eine mediane Ver-längerung des mehrjährigen Gesamtüberlebens um mehrere Monate. Darolutamid überschreitet die Blut-Hirnschranke kaum und liegt bei geistiger Verwirrung, Krampfanfälle, Stürze, Knochenbrüche, Fatigue, Haut-ausschlägen im unteren Bereich. Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Apalutamid und Enzalutamid im Vergleich zur alleinigen ADT als gering, und von Darolutamid als beträchtlich.

**5 Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC).** Das mCRPC wird auch M1-CRPC, metastasiertes hormon-refraktäres oder androgenunabhängiges PCa bezeichnet (mHRPC, AIPC). Die ADT oder die systemische Kombitherapie spricht nicht mehr an, der Tumor wurde androgenunabhängig. Die EAU-Definition von Kastrationsresistenz lautet: Serumtestosteron auf Kastrationsniveau (<50 ng/dl) bei gleichzei-tiger biochemischer Progression, d.h. drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, die zwei Anstiege um 50 % über dem Nadir ergeben, und einen PSA-Spiegel >2 ng/mL oder radiologische Progression (in der Bildgebung). Ein falscher Verdacht auf Kastrationsresistenz kann entstehen, wenn es zu Anwendungsfehlern mit der GNRH-Spritze kommt, wodurch das Kastrationsniveau nicht mehr erreicht wird und das PSA steigt. Deshalb soll der Testosteronspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

**6 Androgendeprivationstherapie (ADT).** Andere Begriffe sind hormon- oder androgenablativ Therapie, Hormontherapie, Hormonblockade oder Hormonentzugstherapie (von Testosteron und Östrogen). Die ADT ist Standardtherapie für das metastasierte PCa. Die ADT kann zur Teil- oder Komplett-Remission von Tumo-ren führen. Sie verringert das Risiko für Komplikationen bzw. Schmerzen und verlängert die progressions-freie Zeit bis zur Kastrationsresistenz (s.o.). Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist nicht belegt. Das Neurohormon GNRH (=LHRH) steuert den Hormonhaushalt (Testosteron und Östrogen). Die Anwendung erfolgt durch eine GNRH-Depotspritze z.B. in den Unterbauch. GNRH-Analoga (GNRH-Agonisten) mit 1-, 3- oder 6-Monatsdepot sind **Buserelin, Goserelin, Leuprorelin** oder **Triptorelin**. Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Erschöpfung, Muskel- und Knochenabbau, Gewichtszunahme usw. Die Leitlinie empfiehlt zur Prävention u.a. körperliche Aktivität oder Bewegungstherapie. Unter Hormonentzug ist das Risiko auf Osteoporose, Knochenbrüche, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen und Herzinfarkte erhöht. Der GN-RH-Antagonist (GNRH-Blocker) **Degarelix** wirkt schneller, führt aber sehr häufig zu Schmerzen und Rötun-gen am Injektionsort und muss monatlich verabreicht werden. Falls die ADT abgelehnt wird, steht transder-males Estradiol, ein niedrig dosiertes Östrogen-Hormon über die Haut zur Verfügung. Die Estradiol-Pflaster zeigten im Vergleich zu GNRH-Analoga/Agonisten keinen Unterschied bei den Herz-Kreislaufereignissen (PATCH-Studie). Estradiol-Pflaster haben jedoch im Unterschied zu GNRH-Analoga keinen anfänglichen Tes-tosteronschub, bewirkten ein schnelleres Erreichen des Kastrationsniveaus, eine bessere Knochendichte bzw. ein geringeres Frakturrisiko und eine bessere Lebensqualität (z.B. weniger Hitzewallungen, weniger Fatigue bzw. bessere Fitness). Nur Gynäkomastien waren häufiger (erfordert ggf. prophylaktische Bestrahlung der Brustwarzen). Nicht mehr empfohlen werden Antiandrogene alter Generation (z.B. Bicalutamid, Flutamid), weder als Monotherapie noch kombiniert mit GNRH-Analoga als maximale bzw. kombinierte Androgenblo-ckade (MAB/CAB). Ausnahme ist eine schwache Empfehlung der europäischen EAU-Guidelines on Prostate Cancer: ein Antiandrogen alter Generation kann kurzzeitig (z.B. bis 4 Wochen) gegeben werden, um das „flare-up“-Phänomen zu verringern. Der einwöchige Testosteronanstieg nach der Erstinjektion von GNRH-Analoga kann zum „Aufblammen“ von Metastasen führen und selten zu Schmerzen. Das Flare-Phänomen kann nicht ganz beseitigt werden. Es ist nur vorübergehend und verschlechtert das Überleben nicht. Der

neue GnRH-Antagonist **Relugolix** ist für das fortgeschrittene hormonsensitive PCa zugelassen, jedoch nicht für das kastrationsresistente PCa (CRPC). Der G-BA erkannte keinen Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zum GnRH-Agonisten Leuprorelin. Der GnRH-Antagonist Relugolix wirkt im Vergleich zum GnRH-Analogon Leuprorelin (Depotspritze) etwas schneller. Die Tablette muss jedoch täglich eingenommen werden, was ungünstig sein kann für Patienten, die zu Vergesslichkeit oder vorzeitigem Abbruch neigen. Die Nebenwirkungen von Langzeit-Hormonentzug wie Hitzewallungen, Libidoverlust, Knochen- und Muskelabbau, Knochenbrüche etc. sind bei allen GnRH-Medikamenten ähnlich. Bei den beiden GnRH-Antagonisten Relugolix (Tablette) und Degarelix (Depotspritze) tritt kein anfänglicher Testosteronschub auf. Daher sollen sie bei Knochenschmerzen oder drohenden Komplikationen wie Rückenmarkskompression angeboten werden.

**7 mCRPC ohne Mutationen von BRCA1/2 oder HRR (Homologe Rekombinations-Reparatur).** Hier sollen u.a. die Zweifachtherapien **Abirateron (+P) +ADT**, Enzalutamid +ADT oder **Docetaxel +ADT** angeboten werden. Die Therapiefolgen sind abhängig von den Vortherapien. Häufige Nebenwirkungen von Docetaxel sind u.a. vorübergehender Haarverlust (Alopezie) oder Gefühlsstörungen an Händen und Füßen (Neuropathie). Als Ersttherapie zeigen die Medikamente eine mediane Verlängerung des mehrjährigen Überlebens um einige Monate. Die Nebenwirkungen von Abirateron sind z.B. Hypokaliämie (Leberwerte prüfen) oder Hyperglykämie bei Diabetikern. Enzalutamid überwindet die Blut-Hirnschranke, dies kann u.a. zu kognitiven Problemen, Krampfanfällen und Stürzen führen. Der G-BA bewertete beim mCRPC den Zusatznutzen von Abirateron und Enzalutamid als beträchtlich im Vergleich zu ADT allein. Die Ersttherapien sprechen in der Regel am besten an, die Sequenztherapien (Folgetherapien) oft schlechter. So führen Abirateron und Enzalutamid sehr häufig zu wechselseitiger Resistenz (Kreuzresistenz). Die Therapiesequenz Abirateron - Enzalutamid führt zu etwas weniger Resistenzen als umgekehrt. Keine Empfehlung hat der AR-V7-Detektionstest. Die Androgenrezeptorvariante AR-V7 ist wenig geeignet als Resistenzmarker, da er Resistenz häufig falsch-positiv anzeigt. Auch wenn die liquid biopsy (sog. flüssige Biopsie) das AR-V7 in den zirkulierenden Tumorzellen des Blutserums findet, können Abirateron oder Enzalutamid z.T. ansprechen. Außerdem kann sich AR-V7 zurückentwickeln (Tsaur et al. 2017). Ein Wechsel der Therapiestrategie kann nach einer neuen hormonellen Substanz (NHA) wie Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid bei gutem Gesundheitszustand angeboten werden, z.B. mit einer Chemotherapie (Docetaxel) oder einer (Kombi-)Therapie mit den PARP-Hemmern Olaparib, Niraparib oder Talazoparib. Falls Chemotherapie (Docetaxel) nicht indiziert ist, sollen die Dreifachtherapien **Olaparib+Abirateron+ADT** oder **Talazoparib+Enzalutamid+ADT** angeboten werden. Der G-BA erkannte hierfür einen geringen bzw. keinen Zusatznutzen. Die Daten zum Gesamtüberleben liegen z.T. noch nicht vor und die PARP-Hemmer sind mit erhöhten Nebenwirkungen z.B. Myelosuppression (Knochenmarkschädigung) in Form von Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie verbunden.

**8 mCRPC mit HRR-Mutationen (außer BRCA-Mutationen).** Auch hier soll abhängig von der Vortherapie **Abirateron (+P) +ADT** oder **Docetaxel +ADT** oder **Enzalutamid+ADT** angeboten werden. Falls eine Chemotherapie (Docetaxel) nicht indiziert ist, kann Olaparib+Abirateron+ADT oder Talazoparib+Enzalutamid+ADT angeboten werden. Es gibt hier nur eine abgeschwächte bzw. Kann-Empfehlung für die Tripeltherapien, was der bisher schwachen Evidenzlage eher entspricht. Für die Talazoparib-Dreifachtherapie erkannte der G-BA nur einen geringeren Zusatznutzen, also eine Unterlegenheit im Vergleich mit Enzalutamid+ADT, u.a. wegen den erhöhten Nebenwirkungen.

**9 Neuroendokrines PCa (NEPC)** ist hoch aggressiv, jedoch bei neu-diagnostiziertem mHSPC eher selten (weniger als 1%). Diagnostische Kriterien dafür sind u.a. kleinzelliges Tumorgewebe, viszerale Metastasen (M1c) oder niedriges PSA trotz hoher Metastasenlast. Eine platinbasierte Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin + Etoposid kann im Vergleich zur Taxan-basierten Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabazitaxel besser ansprechen, hat aber ein höheres Nebenwirkungsrisiko. Die Therapie-Empfehlung beruht auf Expertenkonsens mangels beweisender (evidenzbasierter) Studien.

**10 PSA-Rezidive** entwickeln 27% bis 53% aller Patienten nach RP oder Strahlentherapie (RT) (EAU Guidelines). Es wird auch **biochemisches Rezidiv** (BCR) oder **PSA-Progression** genannt und so definiert: mind. 2x PSA >0,2 ng/ml nach RP oder mind. 2x PSA >2 ng/ml über dem Nadir nach RT. Für systemisches bzw. gegen lokales Rezidiv sprechen: hoher Gleason Score 8-10 (ISUP-Grad 4-5), kurze PSA-Verdopplungszeit (z.B. <3 Monate) oder kurzes Zeitintervall bis PSA-Progress (z.B. <18 Monate). Bei günstiger Prognose d.h. PSA-Verdopplungszeit >12 Monate und Gleason Score 6-7 (ISUP 1-3) ist **Abwarten** eine Option. Vom PSA-Rezidiv dauert es median 8 Jahre bis zur Entwicklung von Fernmetastasen und über 5 Jahre bis zum Tod. Das PSA-Rezidiv führt nur bei einer Minderheit zu Metastasen oder Tod. **Salvage-Strahlentherapie** (SRT) soll nach RP angeboten und bei PSA unter 0,5 ng/ml begonnen werden. Bei hohem Progressionsrisiko soll die SRT mit **ADT** kombiniert werden, d.h. ab PSA >0,7 ng/ml oder PSA-Verdopplungszeit <12 Monate und Gleason Score 8-10. Nach RT sind Salvage-radikale Prostataektomie (SRP) oder HIFU (Hoch-intensiver Fokussierter Ultraschall) möglich. Hormontherapie ist bei PSA-Rezidiv kein Standard.

**11 mCRPC mit BRCA1/2 –Mutationen.** Rund 1 % aller Männer haben eine erbliche Mutation des BRCA2-Gens und damit ein erhöhtes Progressionsrisiko bei Prostatakrebs. BRCA1-Mutationen erhöhen das Sterblichkeitsrisiko nicht signifikant, jedoch die BRCA2-Mutationen. Rund 10% der Männer mit metastasiertem CRPC haben erworbene und/oder erbliche BRCA-Mutationen. Ein Bluttest zur Gensequenzierung kann sowohl die erblichen (Keimbahn-) Mutationen (germline /gBRCA) feststellen als auch die somatischen (erworbenen) BRCA-Mutationen (somatic /sBRCA). Außerdem können im Tumorgewebe der Prostata- oder Metastasen-Biopsien (z.B. Knochenmark) somatische BRCA-Mutationen gefunden werden, die auf die Tumorzellen begrenzt sind. Bei nachgewiesenen BRCA-Mutationen soll entweder **Olaparib** Monotherapie angeboten werden oder, falls Chemotherapie mit Docetaxel nicht indiziert **Niraparib+Abirateron+ADT** oder **Olaparib+Abirateron+ADT** oder **Talazoparib+Enzalutamid+ADT**. Olaparib ist ein PARP-Hemmer zur zielgerichteten Therapie von mCRPC mit BRCA-Mutationen. Olaparib zeigte eine mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehrere Monate. Die dreifache Kombination **Olaparib +Abirateron +ADT** zeigte eine weitere Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehrere Monate. Der G-BA erkannte auf beträchtlichen Zusatznutzen. Das gleiche gilt für die Tripeltherapie Niraparib +Abirateron +ADT. Während der G-BA für die Dreifachtherapie Talazoparib +Enzalutamid +ADT im Vergleich zu Enzalutamid +ADT keinen Zusatznutzen bei HRR-Mutationen (incl. BRCA-Mutationen) erkannte. Bisher konnte hierfür nur ein verlängertes progressionsfreies Überleben, aber kein längeres Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

**12 mCRPC nach Docetaxel und Abirateron oder einem ARPI** (Androgen-Rezeptor-Pfad-Inhibitor: Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid). Abirateron und Enzalutamid zeigen nach Docetaxel eine mediane Verlängerung des mehrjährigen Überlebens um einige Monate. Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Abirateron und Enzalutamid nach Docetaxel als beträchtlich und von Cabazitaxel als gering. **Cabazitaxel** zeigte in 3.Linie nach Ersttherapie mit Docetaxel und Zweittherapie mit Abirateron oder Enzalutamid im Vergleich mit Enzalutamid oder Abirateron ein längeres Gesamtüberleben. Um Nebenwirkungen zu verringern wird Cabazitaxel auch in niedriger Dosierung eingesetzt: 20mg/qm statt 25mg/qm (Infusionen in 6 dreiwöchigen Zyklen). Nach Vortherapie mit Docetaxel zeigte die kombinierte Chemotherapie von Cabazitaxel plus Carboplatin (+Prednison +G-CSF) bei aggressiven Varianten des PCa (AVPC, aggressive variant prostate cancer) ein um ein Jahr verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Cabazitaxel allein. Klinisch-pathologische Kriterien für aggressive Varianten sind: ADT-Ansprechzeit <6 Monate, Gleason Score ≥8 (ISUP 4-5), PSA <10ng/ml bei ≥20 Metastasen, Lymphknoten >5cm, ausschließlich viszerale Metastasen, überwiegend lytische (auflösende) Knochenmetastasen, kleinzelliges PCa oder wiederholt erhöhte Werte von LDH und CEA (NCCN-Guidelines Insights Prostate Cancer).

Nach 2 Therapielinien, d.h. Docetaxel und Abirateron oder einem ARPI, sollen **Cabazitaxel** (s.o.) oder **Lutetium-Radio-Liganden-Therapie** (RLT) angeboten werden. Bei symptomatischen Knochenmetastasen kann **Radium-223** angeboten werden.

Die **Lutetium-Radio-Liganden-Therapie** (RLT) ist eine gering radioaktive Radionuklidtherapie bzw. ein gewebeschonender Betastrahler von kurzer Reichweite (Injektion/Infusion, 4-6 Zyklen, 6-8-wöchiges Intervall).

Lutetium-PSMA (177Lu-PSMA) ist als Arzneimittel zugelassen. Lutetium-PSMA-RLT soll bei mCRPC und gutem Allgemeinzustand nach Docetaxel oder einem ARPI angeboten werden. Die RLT spricht nur bei Metastasen an, die PSMA-positiv sind in der Bildgebung mit PSMA-PET/CT, d.h. bei über 80% der Männer. Die RLT zeigte in der VISION-Studie bei stark vorbehandelten Patienten eine mediane Verlängerung des Gesamtüberlebens um einige Monate. Die gesetzlichen Krankenkassen tragen die Kosten. Die RLT wird oft besser vertragen als manche Hormon- oder Chemotherapien. Als Nebenwirkungen können u.a. Mundtrockenheit, Anämie oder Thrombozytopenie auftreten. Der G-BA stellte einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Das radioaktive Radionuklid **Radium-223** (Injektion, 6 vierwöchige Zyklen) ist ein Alphastrahler kurzer Reichweite, der das Knochenmark vergleichsweise gering schädigt. Radium-223 kann bei symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen nach zwei systemischen mCRPC-Therapien angeboten werden, oder wenn keine dieser Therapien infrage kommt. Es wirkt nicht gegen Lymphknoten- oder viszerale Metastasen. Eine Studie zur Kombination von Radium-223 mit Abirateron+P zeigte ein erhöhtes Frakturrisiko. Daher ist keine Kombination mit Abirateron erlaubt. Sehr häufige Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) und Knochenbrüche. Es kann auch zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Die G-BA Bewertung für Radium-223 lautet: kein Zusatznutzen im Vergleich zu patientenindividueller oder besser supportiver Therapie.

**13 Reduzierter Allgemeinzustand.** Er bedeutet eingeschränkte Leistungs- und Selbstversorgungsfähigkeit (ECOG  $\geq$  2, Karnofsky-Index  $<$  70). Bei mCRPC mit reduziertem Allgemeinzustand soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden (s.u.). Zusätzlich können die systemischen Therapien oder **Steroide** (Dexamethason, Prednisolon oder Prednison) angeboten werden. Ergänzend sollen palliativmedizinische Beratungsangebote gemacht werden wie Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, ambulante Hospizdienste, stationäre Hospize, spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), Palliativdienste im Krankenhaus, Palliativstationen.

**14 Lymphknotenmetastasen** im Becken ohne Fernmetastasen (**cN1, M0**) gehören zum regional fortgeschrittenen hormonsensitiven PCa. Hier wurde die S3-Leitlinie 7.0 von 2024 noch nicht aktualisiert. Die europäischen EAU Guidelines on Prostate Cancer 2024 geben hingegen eine starke Empfehlung für den neuen Standard **Strahlentherapie** der Prostata und des Beckens **+adjuvante ADT +Abirateron** (je mind. 2 Jahre). Evidenzgrundlage ist die randomisiert-kontrollierte STAMPEDE-Studie (Attard 2021). Die herkömmliche multimodale Therapie mit radikaler Prostatektomie +ausgedehnte Lymphknotenentfernung +Strahlentherapie von Prostata und Becken +ADT bleibt zwar eine Option. Aber sie ist mit mehr Nebenwirkungen verbunden und schlechter belegt.

**15 Intermittierende Androgendeprivation (IAD).** Andere Begriffe sind intermittierende (unterbrechende) Hormon- oder Androgen-Blockade (IHB, IAB). Sie wird zwar nicht mehr empfohlen, wird aber auf Patientenwunsch angeboten, wenn eine Kombinationstherapie nicht infrage kommt und die alleinige ADT gut anspricht. Das Therapie-freie Intervall nach Absetzen von GNRH-Spritze bzw.-Tablette kann Monate dauern bis das PSA z.B. auf den PSA-Wert der Erstdiagnose angestiegen ist. Danach folgt eine Therapiephase von z.B. 3 bis 6 Monaten, bis das Testosteron auf Kastrationsniveau gefallen ist und die Therapie erneut unterbrochen werden kann. Die mehrere Monate dauernde Testosteronrückkehr in den therapiefreien Intervallen kann Nebenwirkungen (Hitzewallungen, Libidoverlust, Erschöpfung usw.) verringern und die Lebensqualität etwas verbessern. Die IAD zeigt im Vergleich zur kontinuierlichen ADT keinen signifikanten Unterschied im Überleben. Nach Monaten bis Jahren unter IAD oder ADT wird der Tumor meist kastrationsresistent bzw. zum mCRPC.

**16 Zoledronsäure** (Bisphosphonat) oder **Denosumab** (monoklonaler Antikörper). Sie sollen zur Prävention von Komplikationen wie Knochenbrüchen im mCRPC-Stadium angeboten werden (Infusion, Injektion). Sie werden jedoch nicht für das hormon-sensitive (mHSPC-) Stadium empfohlen, da hier kein Nutzen belegt ist.



Sie vermindern den Knochendichteverlust durch die Hormontherapie und sind schmerzlindernd bei Knochenmetastasen. Sie können keine Knochenmetastasen verhindern bzw. wirken nicht lebensverlängernd. Nebenwirkungen sind u.a. Kiefernekrosen. Prophylaxe: zahnärztliche Sanierung und Mundhygiene. Zur Vermeidung von Hypokalzämie sollen zusätzlich Calcium und Vitamin D gegeben werden.

**17 Symptombezogene und supportive Therapien.** Siehe S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Patientenleitlinie Prostatakrebs 2; Patientenleitlinie Palliativmedizin, S3-Leitlinie Palliativmedizin, Patientenleitlinie Supportive Therapie, S3-Leitlinie Supportive Therapie, S3-Leitlinie Komplementärmedizin, Patientenleitlinie Komplementärmedizin. Bei Fatigue (Erschöpfung) und Anämie sollten Erythropoetine (EPO) mit Zurückhaltung eingesetzt werden, sie wirken spät und thrombovaskuläre Ereignisse sind häufig.