

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Therapie mit PARP-Inhibitoren in der metastasierten Situation



Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) stellt ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium des Prostatakarzinoms dar, das durch Krankheitsprogression trotz effektiv supprimierter Testosteronspiegel gekennzeichnet ist. Die Prognose in diesem Stadium ist eingeschränkt, jedoch haben molekulargenetische Erkenntnisse der vergangenen Jahre zur Etablierung neuer, zielgerichteter Therapien beigetragen. Insbesondere Veränderungen in den Genen der homologen Rekombination (HRR) – wie BRCA1/2 – sind mit einer gesteigerten Sensitivität gegenüber PARP (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase)-Inhibitoren assoziiert. Diese Substanzklasse eröffnet neue Behandlungsoptionen für eine molekular definierte Subgruppe von Patienten mit mCRPC und resultiert in einer signifikant verbesserten onkologischen Prognose.

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, PARP-Inhibitoren, metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, medikamentöse Therapie

Olivia Steenbock und Axel Heidenreich

<https://doi.org/10.47184/tk.2025.02.6>

Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) ist definiert durch einen Testosteronspiegel < 50 ng/ml bei gleichzeitigem Fortschreiten der Erkrankung unter kontinuierlich durchgeführter kombinierter Androgendeprivation, das biochemisch, radiologisch oder klinisch nachgewiesen werden kann.

Ein biochemischer Progress ist durch einen ansteigenden PSA-Wert gekennzeichnet. Konkret müssen drei aufeinanderfolgende PSA-Messungen im Abstand von jeweils wenigstens einer Woche erfolgen, wobei mindestens zwei dieser Werte einen Anstieg von mindestens 50 % im Vergleich zum PSA-Nadir zeigen und der absolute PSA-Wert bei > 2 ng/ml liegt [1].

Ein radiologischer Progress ist durch das Auftreten neuer Läsionen in der Bildgebung festgelegt, während ein eindeutiger

klinischer Progress bei klar tumorbedingter Symptomverschlechterung vorliegt, unabhängig von PSA-Wert oder Bildbefund [2].

Indikation der PARP-Inhibitoren

In der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom werden mehrere PARP-Inhibitoren als therapeutische Optionen für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) empfohlen [1].

Olaparib ist als Monotherapie zugelassen, wenn bei einem Patienten eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation nachgewiesen wurde und die Erkrankung unter einer Vorbehandlung mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron progredient ist.

Darüber hinaus stehen Kombinationstherapien mit Olaparib und Abirateron/Prednison, Niraparib und Abirateron sowie Talazoparib und Enzalutamid zur Verfügung. Diese kommen bei Patienten mit BRCA1/2-Mutationen infrage, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Die genannten Therapieansätze gelten als gleichwertig, sollten jedoch unter Berücksichtigung der jeweiligen Studiensituation und individueller Patientenfaktoren ausgewählt werden.

Die Kombinationen von Olaparib mit Abirateron sowie Talazoparib mit Enzalutamid sind zudem auch bei betroffenen Männern mit Defekten im homologen Rekombinationsreparatursystem (HRR) zugelassen, wenn bei ihnen bislang keine Therapie mit einem ARPI oder Abirateron erfolgt ist [1].

Wirkungsweise von PARP-Inhibitoren

PARP-Inhibitoren wirken, indem sie gezielt die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen hemmen (Abb. 1) [3]. Normalerweise wird dieser Reparaturprozess durch das Enzym Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) vermittelt. Wird PARP gehemmt, bleiben DNA-Schäden unrepariert und führen bei der Zellteilung zu Doppelstrangbrüchen. In gesunden Zellen können diese Brüche durch den homologen Rekombinationsweg repariert werden. Das ist ein Mechanismus, der in vielen Tumorzellen mit *BRCA1/2*- oder anderen HRR-Genmutationen gestört ist. In solchen Zellen kommt es durch die zusätzliche PARP-Hemmung zu einer Anhäufung irreparabler DNA-Schäden, was schließlich zum Zelltod führt. Dieser Effekt, also das gezielte Abtöten von Zellen mit genetischen Reparaturdefekten, wird als „synthetische Letalität“ bezeichnet [4, 5].

Synergismus und Wirkmechanismus der Kombinationstherapien

Vor dem Hintergrund der aktuellen Zulassungsstudien stellt sich die zentrale Frage nach dem therapeutischen Nutzen der Kombination von PARP-Inhibitoren mit einem ARPI. Tatsächlich bestehen enge Wechselwirkungen zwischen dem AR-Signalweg und den zellulären DNA-Reparaturmechanismen.

PARP1/2 fungiert als Kofaktor im Androgenrezeptorkomplex und fördert die Transkription androgenregulierter Gene, darunter auch Gene der HRR. Wird die AR-Aktivität pharmakologisch gehemmt, kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg der PARP-Aktivität, der wiederum durch die Kombinationstherapie gezielt unterbunden werden kann.

Darüber hinaus führt die Blockade des AR-Signalwegs zu einer funktionellen Schwächung des HRR-Systems, wodurch

sich DNA-Schäden verstärken. Dies ist ein Zustand, den PARP-Inhibitoren gezielt therapeutisch nutzen [6].

Klinische Studien zur PARP-Inhibition

Im Folgenden geben wir einen Überblick über die Studien, auf denen die heutige Zulassung der PARP-Inhibitoren beim mCRPC basiert. In **Tab. 1** sind zudem die Ansprechraten für die einzelnen Mutationen in den jeweiligen Studien dargestellt (basierend u. a. auf [7]).

PROfound-Studie

Der PARP-Inhibitor Olaparib wurde in der PROfound-Studie getestet bei Männern mit mCRPC und nachgewiesener HRR-Genmutation. Die Zulassung in der Europäischen Union (EU) besteht seit November 2020 nur für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen, während die Therapie in den USA auch für Betroffene mit einer *ATM*-Mutation zugelassen ist [1, 8].

Insgesamt wurden 387 Patienten mit mCRPC in die Studie eingeschlossen, die zuvor mit einem ARPI, also Abirateron oder Enzalutamid, behandelt worden waren. Die HRR-Mutationen wurden in zwei Kohorten unterteilt: Kohorte A umfasste Mutationen in *BRCA1*, *BRCA2* oder *ATM*, während Kohorte B Teilnehmende mit Mutationen in anderen HRR-Genen einschloss. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten 60 % der Patienten bereits eine taxanbasierte Chemotherapie und etwa 20 % eine Vorbehandlung mit beiden ARPIs erhalten.

Die Patienten im Interventionsarm bekamen Olaparib 300 mg zweimal täglich oral, während die Kontrollgruppe mit dem jeweils noch nicht verabreichten ARPI behandelt wurde. Primärer End-

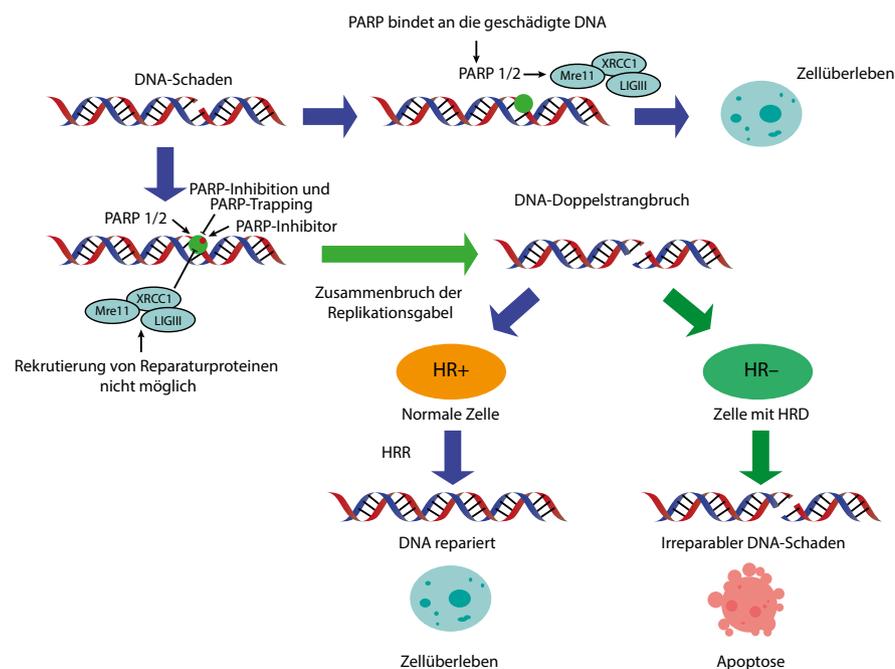


Abb. 1 Wirkmechanismus von PARP(Poly[ADP-Ribose]-Polymerase)-Inhibitoren (nach [3]).

Tab. 1 Übersicht über das Ansprechen der PARP(Poly[ADP-Ribose]Polymerase)-Inhibitoren beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit und ohne Mutation des homologen Rekombinationssystems (HRR).

Studie	PARP-Inhibition	Mutationen mit deutlichem oder moderatem Ansprechen	Mutationen ohne relevantes Ansprechen	Ansprechen ohne HRR-Mutationen
PROfound [8]	Olaparib versus ARPI (Abirateron oder Enzalutamid)	<i>BRCA1/2</i> (rPFS 7,4 vs. 3,6 Monate; ORR 33 vs. 2 %)	<i>ATM</i>	Nicht untersucht (nur Patienten mit HRR-Mutation eingeschlossen)
PROpel [9]	Abirateron und Prednisolon plus Olaparib oder Placebo	<i>BRCA1/2</i> (rPFS nicht erreicht vs. 8 Monate)* <i>PALB2, FANCA</i> (moderater Vorteil)	<i>ATM, CHEK2, CDK12</i>	rPFS 24,0 vs. 19,0 Monate; HR 0,76*
MAGNITUDE [12]	Abirateron und Prednisolon plus Niraparib oder Placebo	<i>BRCA1/2</i> (rPFS 19,5 vs. 10,9 Monate) <i>PALB2</i> (moderater Vorteil)	<i>ATM, CHEK2</i>	Kein Vorteil; Studienarm abgebrochen
TALAPRO-2 [13]	Enzalutamid plus Talazoparib oder Placebo	<i>BRCA1/2</i> (HR 0,45; medianes rPFS nicht erreicht vs. 13,8 Monate) <i>PALB2, FANCA, RADS1C</i> (moderater Vorteil; HR ca. 0,5–0,6)	<i>ATM, CHEK2</i>	rPFS 21,9 vs. 16,6 Monate; HR 0,70

* Aus den Daten von [7]. ARPI = Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; HR = Hazard Ratio; ORR = Gesamtansprechrare; rPFS = radiologisch progressionsfreies Überleben

punkt war das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) in Kohorte A.

Im Olaparib-Arm zeigte sich eine signifikante Verlängerung des rPFS gegenüber der Kontrollgruppe (7,4 vs. 3,6 Monate). Auch die objektive Ansprechrare (ORR) war deutlich höher (33 vs. 2%). Eine Subgruppenanalyse ergab, dass der therapeutische Vorteil vor allem bei Patienten mit einer *BRCA1/2*-Mutation ausgeprägt war. Daher wurde die Olaparib-Monotherapie in Deutschland nur für diese genetische Subgruppe zugelassen [1].

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der PROfound-Studie, dass Olaparib bei HRR-defizientem mCRPC – insbesondere bei *BRCA1/2*-Mutationen – gegenüber einer sequenziellen ARPI-Therapie eine signifikant höhere Wirksamkeit aufweist. Bezüglich des Studiendesigns kritisch anzumerken ist die Tatsache, dass im Kontrollarm lediglich ein Wechsel der ARPI-Medikation auf den in der Vortherapie noch nicht applizierten ARPI erfolgte. Bei diesem Konzept wissen wir aus vorhergehenden Studien, dass ein therapeutisches Ansprechen bei maximal 20 % der Behandelten zu erwarten ist.

Auf die spezifischen therapieassoziierten Toxizitäten der Therapie wird unten detailliert eingegangen.

PROpel-Studie

In der PROpel-Studie wurde die Kombinationstherapie mit Olaparib, Abirateron und Prednisolon einer Behandlung mit Abirateron, Prednisolon und Placebo gegenübergestellt. Aufgenommen wurden Männer mit einem mCRPC unabhängig vom HRR-Mutationsstatus, der jedoch nach Einschluss in die Studie bestimmt wurde. Insgesamt wurden 796 Patienten eingeschlossen, bei denen weder eine Chemotherapie noch eine Behandlung mit einem PARP-Inhibitor erfolgt war.

Primärer Endpunkt war hier ebenso das rPFS. Dieses war signifikant verlängert in der Gruppe der Kombinationstherapie mit Olaparib und Abirateron im Vergleich zur Kontrollgruppe (24,8 vs. 16,6 Monate) [9]. Auch hier zeigte sich ein besonders starker Effekt bei HRR-mutierten Tumoren, insbesondere bei *BRCA1/2*-Mutationen.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Olaparib wurden durch die Kom-

bination mit Abirateron nicht beeinflusst. Eine Dosisreduktion gegenüber der Monotherapie war daher nicht erforderlich. Dies ist ein Vorteil im Vergleich zu anderen PARP-Inhibitoren [10].

Da weder eine *BRCA1/2*- noch eine HRR-Mutation als Stratifikationsfaktor im Studiendesign berücksichtigt wurde, veranlasste die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA eine retrospektive Subgruppenanalyse zur Evaluierung des Therapieeffekts bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen. Die Analyse ergab, dass der in der Gesamtpopulation beobachtete klinische Nutzen der Kombinationstherapie aus Olaparib und Abirateron nahezu vollständig auf die Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen zurückzuführen war. Im Therapiearm der Behandelten mit *BRCA1/2*-Mutation wurde der primäre Endpunkt zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht, während im Kontrollarm ein rPFS von acht Monaten beobachtet wurde.

In der Patientensubgruppe ohne nachgewiesene Mutation betrug das rPFS 24 Monate unter der Kombinationstherapie mit Olaparib und Abirateron, vergli-

Tab. 2 Nebenwirkungen (alle Grade) der PARP(Poly[ADP-Ribose]Polymerase)-Inhibitoren beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom in den einzelnen zulassungsrelevanten Studien.

	PROfound [8]	PROpel [9]	MAGNITUDE [12]	TALAPRO-2 [14]	TRITON-3 [15]
Nebenwirkung	Olaparib	Olaparib Abirateron	Niraparib Abirateron	Talazoparib Enzalutamid	Rucaparib
Anämie	46,0 %	46,0 %	50,0 %	67,8 %	47,0 %
Fatigue	41,0 %	37,2 %	29,7 %	34,9 %	61,0 %
Übelkeit	41,0 %	28,1 %	24,5 %	21,4 %	50,0 %
Appetitverlust	30,0 %	14,6 %	15,6 %	22,4 %	36,0 %
Diarrhö	21,0 %	17,3 %	–	–	31,0 %
Erbrechen	18,0 %	13,1 %	14,6 %	–	24,0 %
Neutropenie	–	–	15,1 %	37,7 %	14,0 %
Hypertonie	–	12,6 %	19,8 %	–	6,0 %
Thrombozytopenie	–	–	23,1 %	25,6 %	19,0 %
AST-Erhöhung	–	–	–	–	AST- oder ALT-Erhöhung 27,0 %
ALT-Erhöhung	–	–	5,2 %	–	
Besonderheiten	Häufig Bluttransfusionen erforderlich	Geringere Anämierate als bei Monotherapie	Thrombozytopenie und Hypertonie häufiger als erwartet	Hämatologische Toxizität häufig; Bedarf an Dosisanpassung	Deutliche Leberwert-erhöhungen möglich

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase

chen mit 19 Monaten im Kontrollarm. Diese Daten führten dazu, dass die Kombinationstherapie von Olaparib und Abirateron in den USA von der FDA nur beim Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation zugelassen ist [11].

MAGNITUDE-Studie

In der zulassungsrelevanten Studie MAGNITUDE wurde die Wirksamkeit von Niraparib (200 mg pro Tag), Abirateron und Prednisolon im Vergleich zu Placebo, Abirateron und Prednisolon bei Patienten mit mCRPC mit und ohne HRR-Mutation getestet. Eingeschlossen wurden 423 Patienten mit mCRPC, die keine Vorbehandlung erhalten hatten – weder im Sinne einer Chemotherapie noch im Sinne einer PARP-Inhibition. Es erfolgte eine getrennte Analyse für Patienten mit und ohne HRR-Mutation.

Der primäre Endpunkt war das rPFS bei Patienten mit einer HRR-Mutation. In dieser Patientengruppe verlängerte sich das rPFS signifikant um 3,0 Monate im Niraparib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (16,7 vs. 13,7 Monate). In der Subgruppe mit *BRCA1/2*-Mutationen zeigte sich ein rPFS von 19,5 versus 10,9 Monaten im Placeboarm [12]. Im Studienarm mit HRR-negativen Patienten ergab sich kein signifikanter Nutzen der Kombinationstherapie, sodass dieser Teil der Studie vorzeitig beendet wurde.

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung war die MAGNITUDE-Studie die Untersuchung mit der größten Kohorte mit *BRCA1/2*-Mutationen im mCRPC-Kontext. Darin konnte nachgewiesen werden, dass die Kombination von Niraparib und Abirateron das rPFS bei Patienten mit HRR-Mutationen – auch in diesem Fall

insbesondere bei *BRCA1/2*-Mutationen – signifikant verbessern kann.

TALAPRO-2-Studie

Talazoparib ist in den USA und in der EU bereits für die Behandlung von Betroffenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. In der TALAPRO-2-Studie wurde die Kombinationstherapie aus Talazoparib und Enzalutamid im Vergleich zu Placebo und Enzalutamid bei Patienten mit mCRPC untersucht. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war lediglich eine Vorbehandlung mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) oder einem Antiandrogen der ersten Generation erlaubt. Die Patienten wurden nach HRR-Mutationsstatus in Subgruppen stratifiziert. Die verabreichte Dosis betrug 0,5 mg Talazoparib in Kombination mit 160 mg Enzalutamid täglich [13, 14].

In der Gesamtpopulation konnte man einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie im primären Endpunkt erzielen: Das mediane rPFS lag im 4-Jahres-Follow-up im Talazoparib-Arm bei 33,1 Monaten im Vergleich zu 19,5 Monaten in der Placebogruppe [14]. In der Primäranalyse der Subgruppe von Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen nach zwei Jahren Follow-up hatte sich ein nicht erreichter Median des rPFS im Kombinationsarm der Studie gezeigt, verglichen mit 13,8 Monaten im Placeboarm [1]. In der finalen Analyse ergab sich zudem in der Gesamtpopulation für die Kombinationstherapie ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (OS; 45,8 vs. 37,0 Monate) [14].

Mit der Kombination aus Talazoparib und Enzalutamid steht neben Olaparib und Abirateron eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die auch bei Patienten

mit mCRPC ohne nachgewiesene HRR-Mutation eingesetzt werden kann.

TRITON-3-Studie

In der TRITON-3-Studie wurde bei 405 Männern mit mCRPC und nachgewiesener *BRCA1/2*-Mutation die Wirksamkeit von Rucaparib im Vergleich zu einer vom behandelnden Arzt gewählten Standardtherapie (z.B. taxanbasierte Chemotherapie oder Behandlung mit einem ARPI) untersucht.

Die Behandlung mit Rucaparib führte zu einer signifikanten Verlängerung des rPFS im primären Endpunkt auf 11,2 Monate, verglichen mit 6,4 Monaten in der Kontrollgruppe [15].

Während Rucaparib in den USA bereits von der FDA für diese Indikation zugelassen wurde, beschränkt sich die Zulassung in der EU derzeit auf die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms [1].

Toxizität der Mono- und der Kombinationstherapie

Bei der Auswahl der geeigneten Therapie sollten die Nebenwirkungen der jeweiligen Behandlung unbedingt berücksichtigt werden (Tab. 2). PARP-Inhibitoren sind insbesondere für eine Nebenwirkung bekannt: das Auftreten von Anämien.

In der PROfound-Studie trat eine Anämie bei 46,0% der behandelten Patienten auf, in der PROpel-Studie bei 15,1%, in der TALAPRO-2-Studie bei ebenfalls 46,0% und in der Studie MAGNITUDE bei 30,2% [9, 12, 16, 17].

Diese häufige und teils ausgeprägte Nebenwirkung ist insbesondere für die Urologie in der Niederlassung relevant, da die Verfügbarkeit von Blutprodukten

im ambulanten Sektor im Vergleich zur stationären Behandlung oftmals eingeschränkt ist. Eine sorgfältige Überwachung des Blutbildes und eine frühzeitige Erkennung der Anämie sind daher essenziell, um Komplikationen zu vermeiden und die Therapiebedürfnisse der Patienten optimal zu steuern. Es empfiehlt sich ebenso, vor Einleitung der Therapie den gesamten Eisenstoffwechsel zu evaluieren, um die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Eisensubstitution erkennen zu können.

Indikation für eine Biopsie

Wie aus den bereits genannten Studien hervorgeht, unterscheiden sich darin sowohl das Studiendesign als auch die Patientenkohorten. Diese Unterschiede spiegeln sich auch in der Zulassungssituation in Deutschland wider. Für die Monotherapie mit Olaparib (PROfound-Studie) sowie für die Kombination Niraparib plus Abirateron ist ein genetischer Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation erforderlich. Dies macht eine Biopsie vor Therapiebeginn notwendig.

Sowohl in der PROpel-Studie als auch in der TALAPRO-2-Studie konnte hin-

gegen jeweils ein signifikant verbessertes rPFS auch bei Patienten ohne nachgewiesene HRR-Mutation erreicht werden [9, 17]. Deshalb ist bei der Anwendung von Talazoparib plus Enzalutamid sowie der Kombination von Olaparib und Abirateron keine vorherige Biopsie verpflichtend. Dennoch war der Therapieeffekt bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation deutlich ausgeprägter. So konnte die FDA-Aufarbeitung zeigen, dass für Olaparib/Abirateron nur ein minimaler Nutzen für die PARP-Inhibitor-Therapie bei fehlender *BRCA1/2*-Mutation vorhanden ist [11].

Eine Biopsie kann entweder auf klassischem Wege mittels CT-gesteuerter Biopsie von Metastasen erfolgen oder durch die moderne Methode der Liquid Biopsy, bei der zirkulierende TumordNA (ctDNA) aus Blutproben analysiert wird. Letztere eignet sich besonders bei fehlendem oder unzureichendem Tumormaterial, birgt jedoch ein erhöhtes Risiko für falsch-negative Ergebnisse, insbesondere bezogen auf *ATM*-Mutationen [18].

Eine frühzeitige Biopsie und eine baldige molekulare Mutationsanalyse des Gewebes werden insbesondere im Fall eines Therapieversagens nach Erstlinien-

Tab. 3 Häufigkeiten von verschiedenen Genmutationen im Tumorgewebe des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms und Auswirkungen auf eine potenzielle zielgerichtete Therapie (nach [19]).

Mutation	n (%)	Mögliche zielgerichtete Therapie
Wildtyp	76 (25,4)	Keine
P53-Verlust	66 (22,1)	„undruggable“
BRCAness	66 (22,1)	PARP-Inhibition
AR-Mutation	42 (14,1)	ARTA
PIK3CA/PTEN	24 (8,0)	Ipatasertib
Wnt-Signalweg	15 (5,0)	„undruggable“
MSH6/MSI High	5 (1,7)	Pembrolizumab

AR = Androgenrezeptor; ARTA = „androgen receptor-targeted agent“; PARP = Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; PIK3CA = Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase, katalytische Untereinheit alpha; PTEN = „phosphatase and tensin homolog“; MSI High = hohe Mikrosatelliteninstabilität

therapie empfohlen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei 311 Patienten, die mittels Next Generation Sequencing (NGS) untersucht worden waren, bei etwa 75% eine potenziell therapierbare Mutation nachweisbar war, wobei in nur etwa 22% der Fälle eine *BRCA1/2*-Mutation vorlag (Tab. 3). Die Mutationsanalyse ermöglicht somit eine Differenzierung zwischen Patienten, die von einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor profitieren könnten, und solchen, bei denen eine Anpassung der Androgendeprivationstherapie ausreichend ist oder bei denen alternativ eine Behandlung mit einem PD-L1-Inhibitor erwogen werden sollte [19].

Fazit und Ausblick

Die zentrale Frage, die sich vielen Behandelnden heute stellt, ist, welche Therapieoption für den einzelnen Patienten mit mCRPC am besten geeignet ist. Dabei muss ein besonderes Augenmerk auf das Studiendesign und die Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien gelegt werden. Auch die vorausgegangene Therapie spielt eine wichtige Rolle, sodass die Entscheidung zwischen einer Monotherapie oder einer Kombinationstherapie individuell angepasst werden sollte.

Eine gründliche Anamnese ist essenziell, um die Ausgangssituation der Patienten zu erfassen, mögliche Risikofaktoren zu erkennen und Nebenwirkungen bestmöglich zu vermeiden.

Die Durchführung einer genetischen Testung mittels NGS ist heutzutage einfach umsetzbar und kann durch die Wahl geeigneter Mutationspanels zudem kosteneffizient erfolgen. Trotz der Tatsache, dass einige PARP-Inhibitoren mitt-

lerweile unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus zugelassen sind, bleibt eine frühzeitige molekulargenetische Testung unerlässlich, um eine gezielte und individualisierte Therapieplanung zu ermöglichen und die bestmögliche Behandlung für die Patienten sicherzustellen.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2025; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>; Stand März 2025.
2. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Prostate Cancer. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>; Stand März 2025.
3. Sun C et al. *Front Pharmacol.* 2023;14:1234973. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1234973>.
4. Asim M et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8(1):374. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00393-y>.
5. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol.* 2011;5(4):387-93. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.07.001>.
6. Zhao J et al. Empowering PARP inhibition through rational combination: Mechanisms of PARP inhibitors and combinations with a focus on the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2025;210:104698. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104698> (Online ahead of print).
7. Fallah J et al. Efficacy of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors by individual genes in homologous recombination repair gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2024;42(14):1687-98. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02105>.
8. de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>.
9. Clarke NW et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(9):EVID002200043. <https://doi.org/10.1056/EVID002200043>.
10. Armstrong AJ et al. Olaparib plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: pharmacokinetics data from the PROpel trial. *Eur Urol Oncol.* 2023; <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.10.004> (Online ahead of print).
11. Fallah J et al. FDA approval summary: Olaparib in combination with abiraterone for treatment of patients with BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42(5):605-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01868>.
12. Chi KN et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol.* 2023;34(9):772-82. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.06.009>.
13. Agarwal N et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10398):291-303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01055-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3).
14. Agarwal N et al. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in unselected patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial.

J Clin Oncol. 2025;43(suppl 5):Abstr LBA18. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.LBA18.

15. Fizazi K et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(8):719-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214676>.

16. Abida W et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: final results from the phase 2 TRITON2 study. *Eur Urol.* 2023;84(3):321-30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.05.021>.

17. Fizazi K et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med.* 2024;30(1):257-64. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02704-x>.

18. Chi KN et al. Detection of BRCA1, BRCA2, and ATM alterations in matched tumor tissue and circulating tumor DNA in patients with prostate cancer screened in PROfound. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):81-91. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0931>.

19. Steenbock O et al. [Next generation sequencing (NGS)-based molecular panel analysis for metastatic prostate cancer: how often can we detect druggable mutations? NGS for metastatic adenocarcinoma of the prostate]. *Urologie.* 2025;64(3):256-68. <https://doi.org/10.1007/s00120-024-02493-2>.



© Uniklinik Köln

Olivia Steenbock
Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboterassistierte Chirurgie
Uniklinik Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
olivia.steenbock@uk-koeln.de



© Uniklinik Köln

Univ.-Prof. Dr. med. Axel Heidenreich
Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboterassistierte Chirurgie
Uniklinik Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
axel.heidenreich@uk-koeln.de

Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Die inhaltliche Qualität des Beitrags wurde von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft.