DIE HORMONTHERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS- EIN PRAXISRELEVANTER ÜBERBLICK

Stefan Machtens
Klinik für Urologie und Kinderurologie
GFO-Klinikum Rhein-Berg
Betriebsstätte Marienkrankenhaus
Bergisch Gladbach

Jährliche Aktualisierung der Kenntnisse
laut Onkologie-Vereinbarung für MFA
18.05.2022

GFO franziskanisch · offen · zugewandt

1

Offenlegung

- **Bezahlte Vorträge:**

  Sanofi-Aventis;Amgen; Novartis;BARD; Bebig; Janssen-Cilag; Pfizer;

  Astra-Zeneca; Astellas ; Ipsen; Apogepha;Takeda; Bayer
- **Advisory Board:**

  Sanofi-Aventis; BARD; Pfizer; Amgen, Bebig, Janssen-Cilag; Bayer
- **Drittmittel:**

  BARD

Es existieren keine persönlichen finanziellen Beteiligungen an pharmazeutischen Unternehmen.

GFO franziskanisch · offen · zugewandt 037355

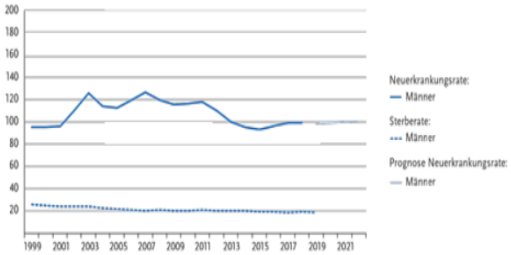
2

Aktuelle Daten zum Prostatakarzinom des Robert Koch Instituts

Prostatakrebs (Prostatakarzinom)

ICD-10 C61

	2018
	Männer
Neuerkrankungen	65.200
standardisierte Erkrankungsrate[1]	99,1
Sterbefälle	14.963
standardisierte Sterberate[1]	19,2
5-Jahres-Prävalenz	260.400
10-Jahres-Prävalenz	474.000
relative 5-Jahres-Überlebensrate*	89 %
relative 10-Jahres-Überlebensrate*	88 %



Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022, je 100.000 (alter Europastandard)

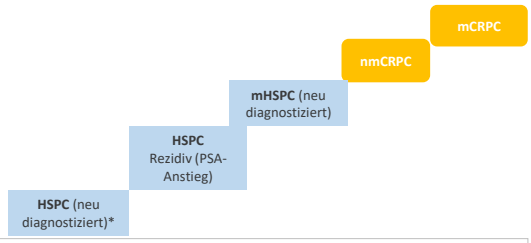
GFO franziskanisch · offen · zugewandt

037355

3

4

Stadienabhängiger klinischer Verlauf des Prostatakarzinoms[1]



Jährliche Progression des klinischen Stadiums	5%	11%	14%	**34%**	**74%**
Jährliche Gesamtmortalität im klinischen Stadium	5%	6%	16%	**16%**	**56%**

Adaptiert nach Scher H et al. PLoS One 2015.

* Lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung.

1. Scher H et al. PLoS One 2015.

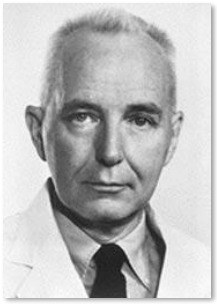
GFO franziskanisch · offen · zugewandt

4

Nobelpreis für Medizin 1966

Charles Brenton Huggins

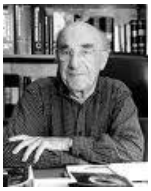
„... für seine Entdeckungen zur Hormonbehandlung von Prostatakrebs“



Nobelpreis für Medizin 1977

Andrew Victor Schally und Roger Charles Louis Guillemin

„... für ihre Entdeckungen über die Produktion von Peptidhormonen im Gehirn“



GFO franziskanisch · offen · zugewandt

5

● **Niehans, Paul: Prostata-Krebs wie Paraprostata-Hypertrophie sind Folgen hormonaler Störungen, die wir je früher je besser beeinflussen können. 13 Jahre hormonale Krebs-Prophylaxe wie auch hormonale Behandlung der Paraprostata-Hypertrophie bei mehr als 1000 älteren Menschen.** Bern: Hans Huber 1940. 48 S.

Brüstlein, G.: Einiges über Endokrinologie und Bemerkungen zu der letzten Publikation von Dr. Paul Niehans in Clarens: Prostata-Krebs wie Paraprostata-Hypertrophie sind Folgen hormonaler Störungen, die wir je früher je besser beeinflussen können. Schweiz. med. Wschr. **1942 I,** 70—73.

Verf. setzt sich für die Hormontherapie in Injektionsform ein und zeigt an Beispielen aus seiner Praxis, daß sie außerordentlich günstige Resultate liefert. Eine Drüseneinpflanzung sei sicher nicht besser. Interessant sind einige Erfolgsbeispiele über Therapie mit konträren Keimdrüsenhormonen. *Druckrey* (Berlin).

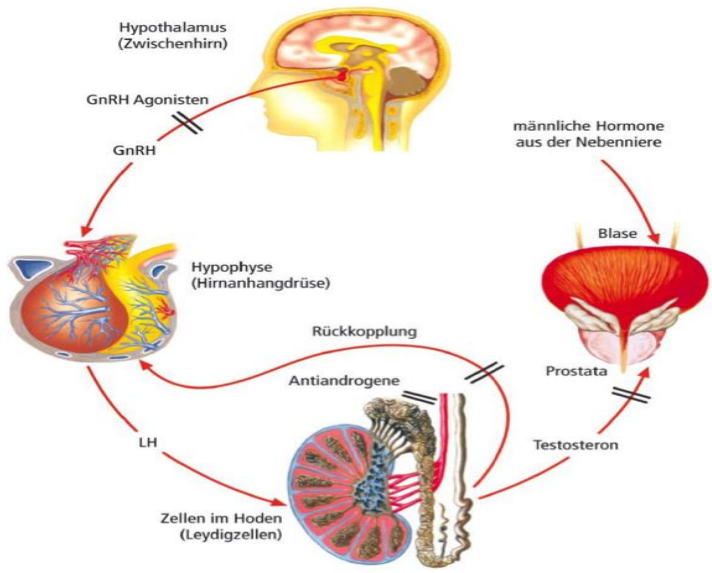
... publiziert 1940, 1 Jahr vor:

Huggins C and Hodges CV, Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293–297

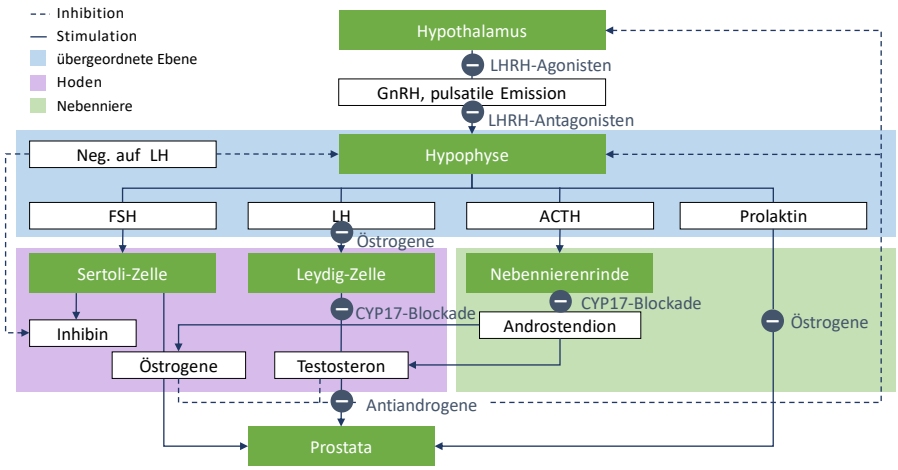
GFO franziskanisch · offen · zugewandt

6

Prinzip der Hormontherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms



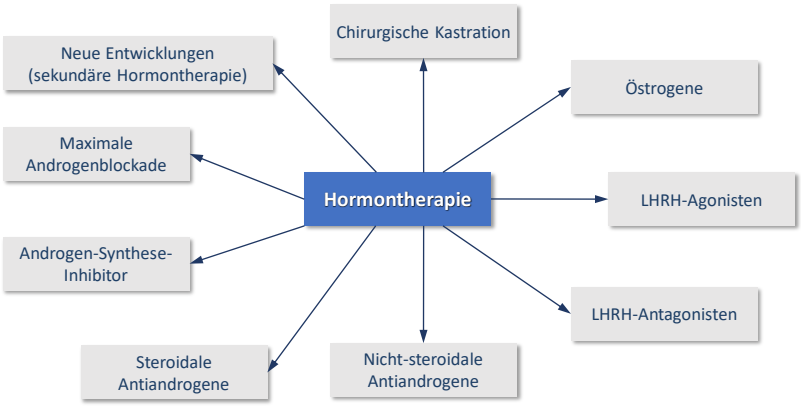
7



CYP17-Blockade in Nebenniere, Hoden (Leydig-Zellen) und intraprostatisch.

8

Möglichkeiten der Hormontherapie (Androgen Deprivations Therapie ADT)

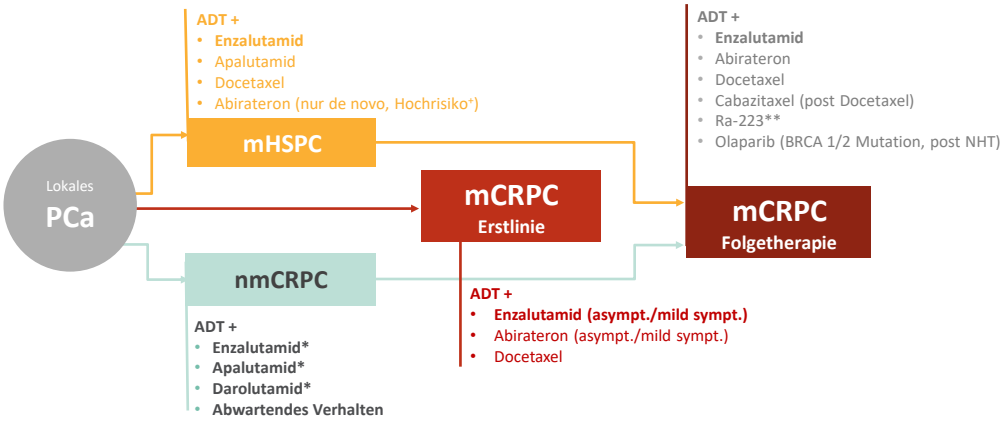


GFO franziskanisch · offen · zugewandt

9

10

Zugelassene Therapieoptionen beim fortgeschrittenen PCa



1 Mottet N et al. EAU-ESTRO-EANM-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2021 I 2 Xofigo® Fachinformation, aktueller Stand I 3 Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.; Aktuelle Fachinformation Xtandi; Aktuelle Fachinformation Olaparib®; Aktuelle Fachinformation Jevtana®; Aktuelle Fachinformation Taxotere® - als Bsp für Docetaxel-Produkte; Aktuelle Fachinformation Erleada®; Aktuelle Fachinformation Zytiga®; Aktuelle Fachinformation Nubeqa®

GFO franziskanisch · offen · zugewandt

10

Formen/Substanzklassen (klassisch) der Hormontherapie

Therapie	Wirkmechanismus	Vorteil	Nachteil	Kommentar
LHRH-Agonisten • Leuprorelin • Buserelin • Triptorelin • Goserelin (als 1-/2-/3- oder 6-Monatsdepot)	• Rezeptor-Down-Regulation: negativer Feedbackmechanismus zwischen Hoden, Hypophyse und Hypothalamus ⇒ Testosteron ↓ • Kastrationsniveau nach 3–4 Wochen	• gute Verträglichkeit • Langzeitdaten verfügbar • intermittierende Therapie möglich	• Therapiekosten (höher als bei Orchiektomie) • ggf. Flare-up-Prophylaxe • Libidoverlust • Hitzewallungen	• Goldstandard • primäre ADT • Kombination möglich mit: RT, CTx, neueren Medikamenten, z. B. Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid
LHRH-Antagonisten • Degarelix • Abarelix	• kompetitive Hemmung hypophysärer LHRH-Rezeptoren ⇒ Testosteron ↓	• Kein Flare-up-Phänomen • klinische Relevanz unklar	• Therapiekosten höher als LHRH-Agonist • vermehrt lokale Irritationen und allergische Reaktionen • Libidoverlust • Hitzewallungen • nur als 1M-Depot verfügbar	• wenig Langzeitdaten • gegenwärtig kein klinisch relevanter Vorteil erkennbar

11

Formen/Substanzklassen (klassisch) der Hormontherapie

Therapie	Wirkmechanismus	Vorteil	Nachteil	Kommentar
nichtsteroidale Antiandrogene • Bicalutamid • Flutamid	• Blockade der Androgenrezeptoren ⇒ LH-Sekretion ↑ ⇒ Testosteron ↑	• Serumtestosteron bleibt bei 70–80 % erhalten ⇒ Libido • Erhalt der körperlichen Aktivität sowie der Knochendichte	• CYP3A4-Hemmer/Interaktionen • Gynäkomastie • Brustschmerzen • Hitzewallungen • Diarrhö • Leberfunktionsstörungen	• primär in der Kombinations-therapie • Monotherapie möglich (nur Bicalutamid) • Bicalutamid in Kombination mit SRT
steroidale Antiandrogene • Cyproteronacetat	• kompetitive Hemmung der Androgen-rezeptoren • starke antigonadotrope und gestagenartige Wirkung ⇒ Testosteron ↓		• Hemmung der Spermatogenese • kürzeres progressions-freies Überleben vs. LHRH-Agonisten • Leberfunktionsstörung • Libidoverlust	• Reservepräparat (wenn LHRHa-Therapie oder OP unzureichend oder kontraindiziert)
chirurgische Kastration	• subkapsuläre Orchiektomie • Kastrationsniveau nach 3–12 Stunden	• kostengünstig • unabhängig von Compliance	• irreversibel (keine IAD) • operativer Eingriff • psychische Belastung	• Anwendung selten, da irreversibel
Östrogene • Diethylstilbe-strol (DES)	• negative Rückkopplung auf hypophysäre LH-Sekretion ⇒ Testosteron ↓		• deutlich erhöhtes Risiko thromboembolischer und kardiovaskulärer Komplikationen	• heute obsolet in der Anwendung der primären Hormontherapie

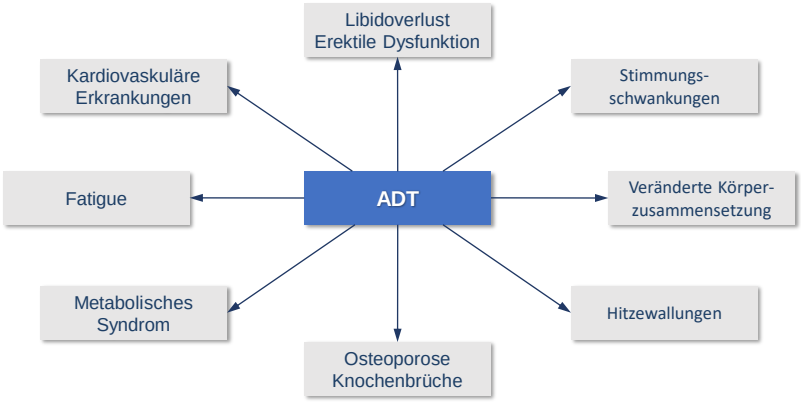
12

Formen/Substanzklassen (neuere) der Hormontherapie

Therapie	Wirkmechanismus	Vorteil	Nachteil	Indikation
Abirateron	• CYP-17-Inhibitor • Blockade der Androgen-biosynthese in Hoden, Nebenniere und Prostata	• supprimiert auch extragonadale Androgenbiosynthese	• Therapiekosten • Kombination mit Cortison erforderlich • NW durch Erhöhung der Mineral-kortikoidproduktion in NNR	• mHSPCa in Kombination mit ADT • mCRPCa nach Versagen der ADT • mCRPCa mit Progredienz während oder nach Docetaxeltherapie
Enzalutamid	• starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs durch Blockade mehrerer Schritte	• wirkt auch in Tumorzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind • kann Zelltod der Krebszellen und Tumorregression induzieren	• Therapiekosten	• mCRPCa nach Versagen der ADT • mHSPCa in Kombination mit ADT • mCRPCa mit Progredienz während oder nach Docetaxeltherapie • nicht metastasiertes, kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom (nmCRPC)
Apalutamid	• starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs durch Blockade mehrerer Schritte	• vermindert die Proliferation der Tumorzellen • steigert die Apoptose • ausgeprägte antitumorale Aktivität	• Therapiekosten	• nicht metastasiertes, kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom (nmCRPC) • mHSPC in Kombination mit ADT
Darolutamid	• Starker Inhibitor des Androgenrezepto-Signalwegs	• Nur geringe Passage der Bluthirnschranke; weniger Arzneimizzelwechselwirkungen	• Therapiekosten	• Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom (nmCRPC)

13

Nebenwirkungen der Hormontherapie



ADT = Androgendeprivationstherapie

14

Nebenwirkungen der Hormontherapie durch Testosteronsuppression*

Osteoporose und Frakturen durch reduzierte BMD

- Relativer Anstieg der Inzidenz von Frakturen
- Je länger die Behandlung, desto höher das Risiko
- Andere Risikofaktoren: Rauchen, Calcium-/Vitamin-D-Mangel, Bewegungsmangel
- Maßnahmen:
  - modifizierte Lebensführung, Sport, Vermeiden von Risikofaktoren, Gewichtsreduktion
  - Vitamin D 800–1000 IU/d**
  - Calcium 1.200 mg/g (Nahrung und Ergänzung)**
  - Bei erhöhtem Frakturrisiko entweder:
    - Denosumab 60 mg s.c. alle 6 Monate oder**
    - Zoledronsäure 5 mg i.v. einmal pro Jahr oder**
    - Alendronat (oral 70 mg/Woche)**
    - Baseline-BMD-Messung und 1-Jahr-Verlaufs-BMD-Messung***

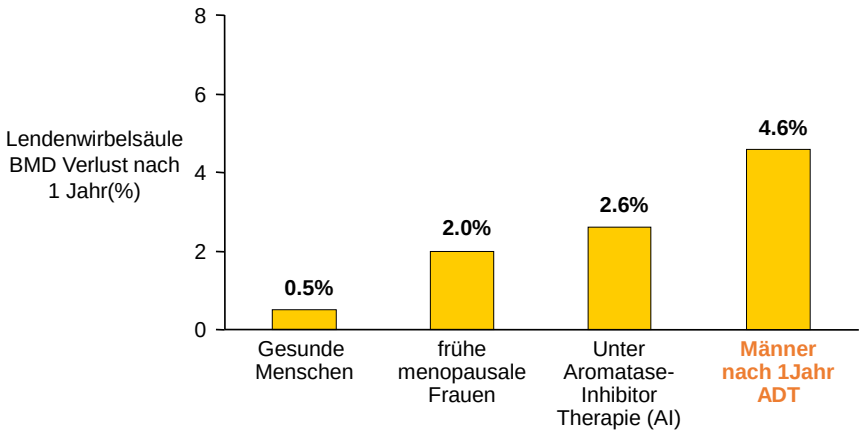
Hinweis: Vor Bisphosphonaten/Denosumab: Zahnstatus sanieren, Kiefernekrose

* Testosteronsuppression unter Orchiektomie, LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten

** Nguyen PL et al. Eur Urol 2015; 67: 825–836.
*** Mohler JL et al. J Nat Compr Canc Netw. 2012; 10: 1081–1087.

15

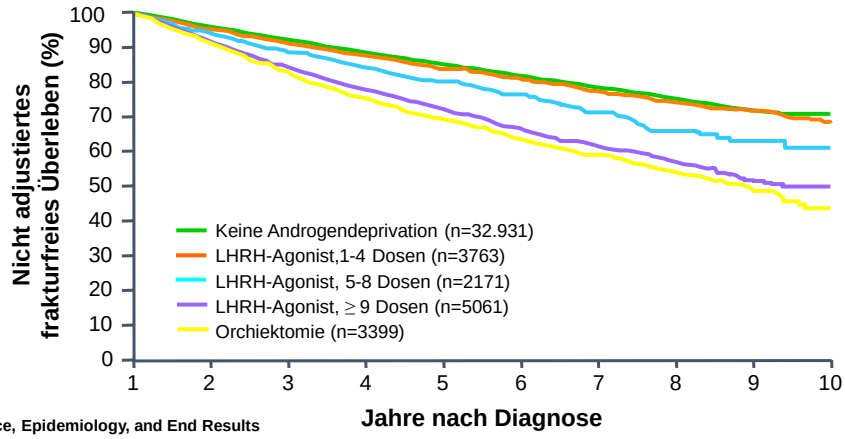
Reduktion der Knochendichte



Adapted from Hirbe A, et al. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt2):6312s-6314s.

16

Zeit bis zur 1. Fraktur: ADT-Dosis



SEER=Surveillance, Epidemiology, and End Results

Shahinian VB, et al. *N Engl J Med.* 2005;352:154-164.

17

Nebenwirkungen der Hormontherapie durch Testosteronsuppression*

Metabolisches Syndrom und veränderte Körperzusammensetzung

- Metabolisches Syndrom = Hüftumfang ≥ 94 cm **und** mindestens **zwei weitere** der folgenden Kriterien sind erfüllt:
  - Serumtriglyceride ≥ 150 mg/dl
  - High-density Lipoprotein (HDL) < 40 mg/dl
  - nüchtern Glucose ≥ 100 mg/dl
  - Blutdruck ≥ 130/85
- ADT beeinflusst vor allem Triglyceride, HDL, Glucosekonzentration, Hüftumfang; weniger den Blutdruck (Hinweis auf arterielle Gefäßwandversteifung)
- Weitere Effekte: Gewichtszunahme, Abnahme des Muskelanteils und Zunahme des Fettanteils am Körpergewicht

* Testosteronsuppression unter Orchiektomie, LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten

Nguyen PL et al. Eur Urol 2015; 67: 825–836.
Mohler JL et al. J Nat Compr Canc Netw. 2012; 10:1081–1087.

18

Nebenwirkungen der Hormontherapie durch Testosteronsuppression*

Veränderungen des Fettstoffwechsels

- Gesamtcholesterol: ↑ (negativer Effekt)
- Triglyceride: ↑ (negativer Effekt)
- LDL-Cholesterol: ↑ (negativer Effekt)
- HDL-Cholesterol: ↑ (positiver Effekt auf kardiovaskuläres Risiko aber unklar)

Übergewicht/Sarkopenie

- Serum-Testosteron: negative Korrelation zu Körperfett
- Niedriges Serum-Testosteron bewirkt eine Erhöhung des Körperfetts (9–11 %) und eine Reduktion von Muskeln (2,9–3,6 %).

* Testosteronsuppression unter Orchiektomie, LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten

19

Nebenwirkungen der Hormontherapie durch Testosteronsuppression*

Insulinresistenz

- ADT erhöht Nüchterninsulinkonzentration (= Marker für Insulinresistenz)
- Risiko für Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 unter ADT: +16 bis + 44 %
- Maßnahmen:
  - Gewichtsreduktion
  - erhöhte körperliche Aktivität
  - HbA_{1c}-Kontrolle
  - OGTT jährlich

* Testosteronsuppression unter Orchiektomie, LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten

Keating NL et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4448–4456.; Keating NL et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 39–46.; Keating NL et al. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 1518–1523.; Alibhai SM et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3452–3458.

20

Nebenwirkungen der Hormontherapie

Gynäkomastie/Brustschmerz

- Häufigkeit: 66–73 %
- Prätherapeutische Prophylaxe:

  Radiatio der Mamma (1 x 10 oder 3 x 5 Gy innerhalb einer Woche): Reduktion der Gynäkomastie von 71 % auf 28 % und von 85 % auf 52 % je nach Studie

  Cave: Therapeutisch hat die Radiatio keine Bedeutung,
  sie ist nur **vor** Beginn der Gynäkomastie sinnvoll!

- Therapie:
  (10–) 20 mg Tamoxifen täglich reduziert eine Gynäkomastie von 73 % auf 10 %.
- Nach der Entwicklung der Gynäkomastie: Tamoxifen ist besser als eine Radiatio, um Gynäkomastie zurückbilden zu lassen.
- **ACHTUNG:** Tamoxifen ist off-label bei Gynäkomastie/Brustschmerz.

Mc Leod et al. BJU Int 2006; 97: 247–254.; Iversen et al. BJU Int 2001; 87: 47–56.; Wirth et al. J Urol 2002; 168: 429–435.; Di Lorenzo G et al. J Urol 2005; 174: 2197–2203.; Perdona S et al. Lancet Oncol 2005; 6: 295–300.

21

Nebenwirkungen der Hormontherapie

Hitzewallungen

Therapie

• Östrogene	
– Polyestradiolphosphat	80–160 mg/4 Wochen (i.m.)
– Estradiol	0,05–0,1 mg/24 h (transdermal)
• Gestagene	
– Megestrolacetat	2 x 20 mg/d (p.o.)
– Medroxyprogesteronacetat (MPA)	2 x 5 mg/d (p.o.)
– Cyproteronacetat	100–300 mg/d (p.o.)
• Antidepressiva	
– Venlafaxin	37,5–75 mg/d (p.o.)
– Paroxetin	12,5–25 mg/d (p.o.)
– Fluoxetin	20 mg/d (p.o.)
• Gabapentin	900 mg/d
• Clonidin	2 x 0,05–0,075 mg/d
• Akupunktur	

Loprinzi CL et al. Ann Oncol. 2009 ;20: 542–549.
Irani et al. Lancet Oncol 2010; 11: 147–154.

22

Nebenwirkungen der Hormontherapie durch Testosteronsuppression

Libidoverlust/Erektile Dysfunktion

- Venöses Leck, reduzierter arterieller Flow und abnehmende NO-Konzentration: ED
- Betrifft > 90 % aller Männer unter ADT

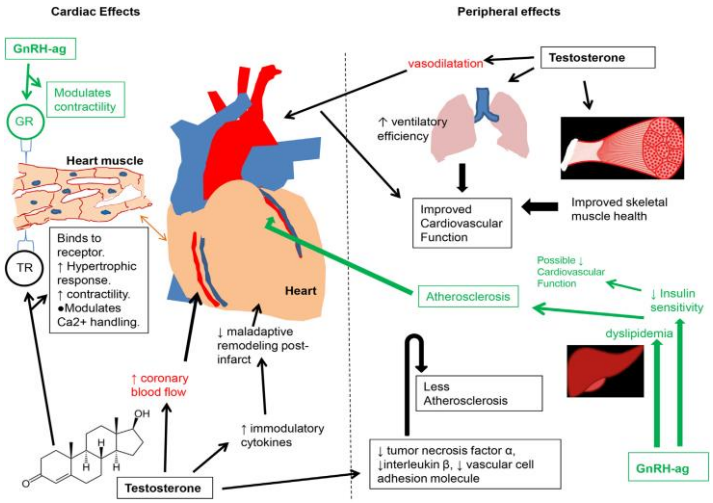
Therapieansätze:

- Intermittierende Hormontherapie
- Antiandrogen-Monotherapie (sorgfältige Abwägung der Risiken: Monotherapie ist der LHRHa-Therapie onkologisch unterlegen)
- Kurzzeitige statt Langzeittherapie bei ADT plus Radiatio: (Vorteile der verkürzten ADT gegen Nachteile beim onkologischen Outcome bedenken)
- PDE5-Inhibitoren: kardiologische Abklärung
- SKAT, MUSE

Nguyen PL et al. Eur Urol 2015; 67: 825–836.

23

Pathophysiologie



Edelman S et al. Clinical Genitourinary Cancer, 2014;12:399-407

24

Kardiovaskuläre Erkrankungen und ADT

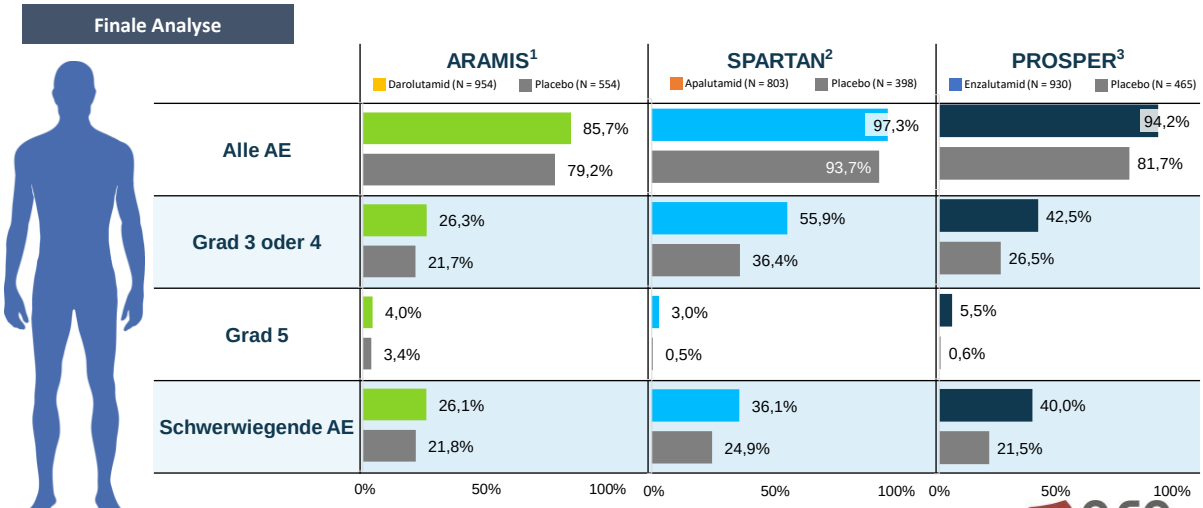
Metaanalyse aus **8 nichtinterventionellen Studien (NIS)**, insgesamt > 400.000 Patienten

- Assoziation von GnRH-Agonisten und nicht-letalen kardiovaskulären Ereignissen:
  insgesamt: 1,38 (1,29–1,48)-fach erhöhtes Risiko
- Assoziation von GnRH Agonisten und letalen UND nicht-letalen Myokardinfarkten:
  insgesamt: 1,57 (1,26–1,94)-fach erhöhtes Risiko
- Assoziation von Orchiektomie und nicht-letalen kardiovaskulären Ereignissen:
  insgesamt: 1,44 (1,28–1,66)-fach erhöhtes Risiko
- Assoziation von Antiandrogenen und nicht-letalen kardiovaskulären Ereignissen:
  insgesamt: 1,21 (1,07–1,37)-fach erhöhtes Risiko

Bosco et al. Eur Urol. 2015; 68: 386–396

25

Zusammenfassung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in den Studien zum nmCRPC (TEAE)



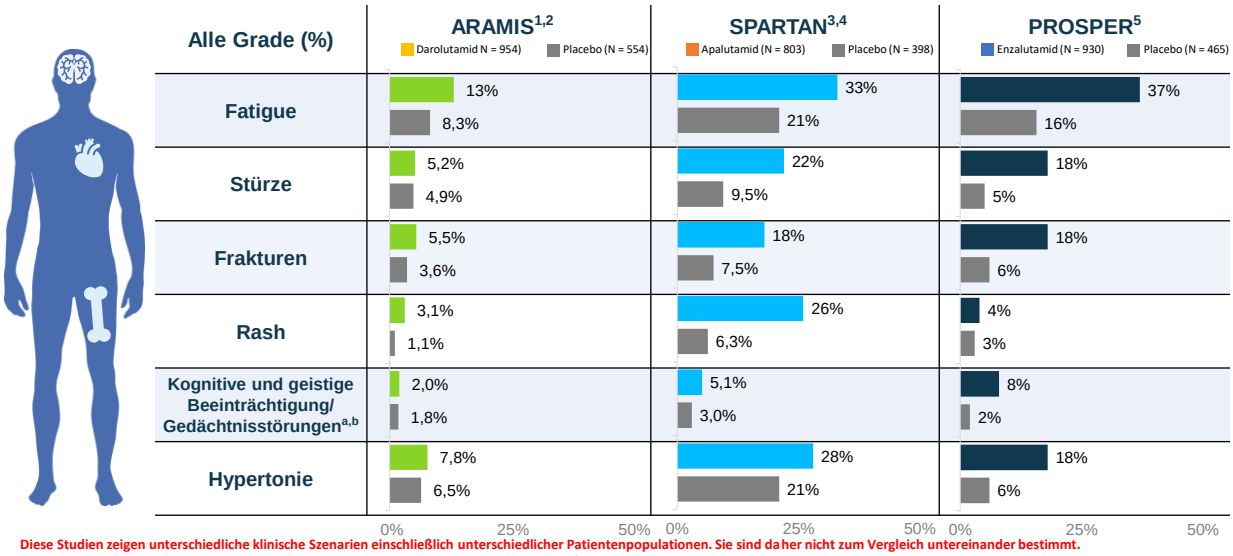
Diese Studien zeigen unterschiedliche klinische Szenarien einschließlich unterschiedlicher Patientenpopulationen.
Sie sind daher nicht zum Vergleich untereinander bestimmt.

1.Fizazi K et al. *J Clin Oncol*. 2020; 38(suppl 15):5514. 2. Small EJ et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15):5516. 3. Sternberg CN et al. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2197-2206.

GFO franziskanisch · offen · zugewandt

26

Die Inzidenzen der Nebenwirkungen bei den Zulassungsstudien beim nmCRPC



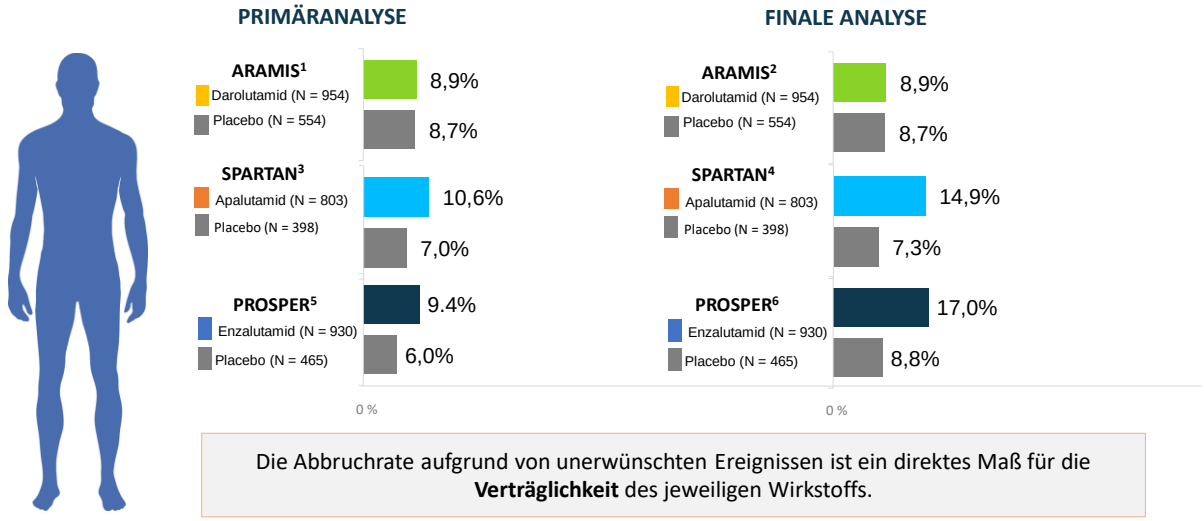
Diese Studien zeigen unterschiedliche klinische Szenarien einschließlich unterschiedlicher Patientenpopulationen. Sie sind daher nicht zum Vergleich untereinander bestimmt.

1. Fizazi K et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1235-1246. 2.Fizazi K et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1040-1049. 3. Erleada® (Apalutamid) [US-Verschreibungsinformation]. Janssen Biotech, Inc.; 2019. 4. Smith MR et al. *Eur Urol*. Online veröffentlicht am 6. September 2020. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011. 5. Sternberg CN et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2197-2206.

27

27

Therapieabruchraten bedingt durch Nebenwirkungen in Studien zum nmCRPC



Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist ein direktes Maß für die **Verträglichkeit** des jeweiligen Wirkstoffs.

Diese Studien zeigen unterschiedliche klinische Szenarien einschließlich unterschiedlicher Patientenpopulationen. Sie sind daher nicht zum Vergleich untereinander bestimmt

1. Fizazi K et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1235-1246. 2.Fizazi K et al. *J Clin Oncol*. 2020; 38(suppl 15):5514. 3. Smith MR et al. N Engl J Med. 2018;378:1408-1418. 4. Small EJ et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15):abstr 5516. 5. Hussain M *et al. N Engl J Med*. 2018;378:2465–2474 6. Sternberg CN et al. *N Engl J Med*. 2020;382:2197-2206.

28

28

- Tritt zeitlich meist zwischen dem 3.-4. Monat der Anwendung auf.
- Bei schweren Verläufen Dosisreduktion oder Abbruch notwendig. Evtl. Sekundanz Dermatologe. (Reinduktion möglich)
- Bei leichteren Erscheinungen sind Antihistaminika oder corticiodhaltige Salben hilfreich ohne Dosisreduktionen.

GFO
franziskanisch · offen · zugewandt

29

Männer mit einem Prostatakarzinom haben häufig Komorbiditäten, die eine Therapie erforderlich machen. [1,2]

Fast alle Patienten mit einem nmCRPC haben Komorbiditäten, die mit Medikamenten behandelt werden müssen[2,3]

Beispiele für Medikationen bei Patienten mit CRPC[3]

Kardiovaskuläre Erkrankungen

- **Atenolol** (OATP1B1 Substrat)
- **Losartan** (CYP2A4/CYP2C9 substrate)
- **Clopidogrel** (starkerCYP2C8 Inhibitor)
- **Rivaroxaban** (CYP3A substrate)
- **Rosuvastatin** (BCRP/OATP1B1 substrate)
- **Gemfibrozil** (starker CYP2C8 Inhibitor)
- **Propranolol** (CYP2C19 substrate)
- **Amlodipine** (CYP3A4 substrate)
- **Digoxin** (P-gp substrate)
- **Propafenone** (CYP3A4 substrates)

Schmerz und Entzündung

- **Fentanyl, Oxycodon** (CYP3A4/P-gp Substrate)

1. Mateo J, et al. *Eur Urol.* 2019;75(2):285-293. 2. Pirschel C. ONSVoice. https://voice.ons.org/news-and-views/comorbidities-in-cancer-patient-care. Published January 30, 2017. Accessed May 14, 2019. 3. Shore N, et al. *Target Oncol.* 2019;14:527-539.

30

30

Begleitmedikationen, die parallel mit den ARI gegeben werden, können zu Änderungen in der Aktivität und Sicherheit durch Drug-Drug Interaktionen führen

Wenn der Patient unter der Therapie mit einem ARI eine der folgenden Warnungen in Folge der Komedikation erhält

Klinischer Inhibitor (Apalutamid, Enzalutamid) (e.g. CYP2C8 Inhibitor)	Klinischer Induktor (Apalutamid, Enzalutamid (e.g. CYP3A4 Induktor)	Medikation (e.g. CYP2C9 Substrat)
Effekt	Effekt	Effekt / Effekt
• Erhöht die Plasmakonzentration des **AR Inhibitors** • Kann das Risiko therapieassoziierter NW erhöhen.	• Erniedrigt die Plasmakonzentration des **AR Inhibitors** • Kann die Aktivität erniedrigen des **AR Inhibitors**	• Verändert die Plasmakonzentration des **Medikaments** • Kann die Aktivität verändern des **Medikaments**

Scripture CD, et al. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):546-558.

31

31

Risiko der verschiedenen ARI für Arzneimittelinteraktionen[1-7]

potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen		Apalutamid	Enzalutamid	Darolutamid
Kalziumkanalblocker	Diltiazem			
	Nifedipin, Felodipin	!		
	Verapamil			
	Amlodipin	!		
Herzglykoside	Digoxin			
Protonenpumpen-Inhibitoren	Omeprazol			
Analgetika	Fentanyl			
	Tramadol			
	Codein			
Hypnotika	Diazepam			
	Midazolam			
	Zolpidem			
Antibiotika	Clarithromycin			
	Rifampicin			
Statine	Rosuvastatin			!
	Atorvastatin			
	Simvastatin	!		
Antithrombotika	Warfarin	!	!	
	Phenprocoumon	!	!	
	Acenocoumarol	!	!	
	Dabigatran			
	Apixaban			
	Rivaroxaban			
	Clopidogrel			
Antikonvulsiva	Carbamazepin			

rot	wenn möglich vermeiden, Substitution empfohlen
hellrot	die Plasmakonzentration der Begleitmedikation wird durch den ARI verringert: Wirkverlust, Dosisanpassung kann erforderlich sein
grau	die Plasmakonzentration der Begleitmedikation wird durch den ARI erhöht: verstärkt auf NW überwachen
grün	Begleitmedikation senkt Plasmakonzentration des AR-Inhibitors
blau	Begleitmedikation erhöht Plasmakonzentration des AR-Inhibitors: vermehrt auf Nebenwirkungen des ARI achten
weiß	keine Wechselwirkungen zu erwarten

Diese Folie wurde anhand der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der EMA, FDA und jeweiligen Fachinformationen erstellt und zeigt einen Auszug dazu. Sie ist nicht zum Vergleich von AR-Inhibitoren bestimmt.

1. US Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm. 2. Shore N, et al. *Target Oncol*. 2019;14:527-539. 3. Erleada. [European Union summary of product characteristics]. Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2019. 4. Erleada® [United States prescribing information]. Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2019. 5. Xtandi® [United States prescribing information]. Astellas Pharmaceuticals; 2018. 6. Xtandi [European Union summary of product characteristics]. Astellas Pharmaceuticals; 2019. 7. Nubeqa® (darolutamide) [United States prescribing information]. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2019.

32

32

Zusammenfassung

- **Primäre Androgenblockade (ADT) weiterhin die Grundlage für alle Hormontherapien.**
- **Nebenwirkungsmanagement wichtiger Bestandteil beim Einsatz der Hormontherapie.**
- **Kombinationen von Hormontherapien miteinander oder mit anderen Therapieformen der antitumorösen Therapie (z.B. Chemotherapie) bei der Therapie des mHSPC zunehmend Standard.**
- **Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten müssen beachtet werden.**

GFO franziskanisch · offen · zugewandt

037355

33

VIELEN DANK
FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT!

GFO franziskanisch · offen · zugewandt

34