

Aus der Klinik für Urologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Veränderungen der Hormone der Hypophysen-  
Gonaden-Achse unter Abirateron - Acetat -  
Therapie im Rahmen der SPARE Studie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Michelle Yasmine Jäschke  
geboren am: 14.Juni 1993 in Wadern

Tag der Promotion: 06.05.2024

Amtierender Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstattende: Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann

Prof. Dr. Ulrich Boehm

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	11
1. Zusammenfassung und abstract	13
2. Einleitung	15
2.1 Epidemiologie.....	15
2.2 Hormone der Hypophysen-Gonaden-Achse.....	15
2.3 Androgendeprivation.....	17
2.4 CRPC.....	17
2.2.1 Definition.....	17
2.2.2 Entstehung.....	18
2.5 Therapieoptionen des mCRPC.....	22
2.6 Abirateron Acetat.....	27
2.7 Studienendpunkte.....	29
2.7.1. PSA Ansprechen.....	29
2.7.2 rPFS.....	30
3. Fragestellung.....	31
4. Material und Methoden.....	32
4.1 SPARE Studie.....	32
4.2 Patientenkollektiv.....	33

4.2.1	Einschlusskriterien.....	33
4.2.2	Ausschlusskriterien.....	34
4.3	Durchführung.....	36
4.3.1	Zentren.....	37
4.3.2	Labordiagnostik.....	37
4.4	Statistische Auswertung.....	38
5.	Ergebnisse.....	41
5.1	Patientencharakteristika.....	41
5.2	Überblick der Ergebnisse der Gesamtstudie und primäre Endpunkte....	43
5.3	Hormone der Hypophysen – Gonaden – Achse.....	48
5.3.1	LH.....	48
5.3.2	Testosteron.....	55
5.3.2.1	Testosteron Anstieg.....	60
5.4	PSA.....	61
5.4.1	Initialer PSA Abfall.....	63
5.4.2	PSA Ansprechen (response) .....	64
5.5	Abirateron und D4A.....	66
5.6	Besonderheiten der Abirateron und D4A Messung.....	73
5.7	Gründe für Therapieabbruch.....	73
5.8	Therapiedauer im Rahmen der Studie.....	74
5.9	Weitere Ergebnisse.....	75
5.9.1	FSH.....	75

5.9.2 DHEA-S.....	76
6. Diskussion.....	79
6.1 Diskussion der Ergebnisse .....	79
6.1.1 Ergebnisse der LH Messung.....	79
6.1.2 Ergebnisse der Testosteron Messung.....	79
6.1.3 PSA.....	80
6.1.4 Abirateron und D4A.....	81
6.2 Limitationen von Studiendesign und Durchführung.....	83
6.2.1 Patientenkollektiv.....	84
6.2.2 Durchführung und Labordiagnostik.....	84
6.2.4 Statistische Auswertung.....	85
6.3 Warum bleibt CRPC unheilbar? .....	86
6.4 Weiterführende Studien.....	86
6.5 Fazit und Ausblick.....	87
7. Literaturverzeichnis.....	89
8. Appendix: Publikation.....	98
9. Danksagung.....	106
10. Lebenslauf.....	107

## Abkürzungsverzeichnis

3 $\beta$ HSD	3 $\beta$ – Hydroxysteroid- Dehydrogenase
AA	Abirateron Acetat
ADT	Androgen – Deprivationstherapie
AML	akute myeloische Leukämie
ANE	Anorexie, Nausea, Emesis
AR	Androgen Rezeptor
ATM	Serin-Proteinkinase
BCL2	B-cell lymphoma 2, anti apoptotisches Protein
BPI	Brief Pain Inventory
BRCA	BReast CAncer (Tumorsupressorgen)
BRIP1	kodierendes Gen für Fanconi-Anämie-Gruppe-J-Protein = DNA Reparatur Enzym über homologe Rekombination
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mCRPC	metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
d	Tag/e
D4A	$\Delta^4$ -abiraterone, Stoffwechselprodukt von Abirateron Acetat
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DHT	Dihydrotestosteron
dMMR	DNA mismatch repair
EAU	European Association of Urology

ECOG	Score der Eastern Cooperative Oncology Group zur Bewertung der Lebensqualität
eCRF	electronic case report form
EMA	European Medicines Agency
FANCA	Fanconi anaemia complementation group A Protein
FAS	Full Analysis Set (äquivalent zu ITT)
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GTP	Guanosin Triphosphat
HRR	homologous recombination repair gene
ITT	Intention – to – treat
IQA	Interquartilenabstand
LH	luteotropes bzw. luteinisierendes Hormon
LHRH	LH Releasing Hormon
MDS	myelodysplastisches Syndrom
mon	Monate (months)
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NADIR	Tiefstwert
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEPC	neuroendokrines Prostatakarzinom
OS	overall survival

PALB2	Protein, das die Bindung von BRCA2 und RAD51 an die DNA während der homologen Rekombination vermittelt
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PCa	Prostatakarzinom
PCWG 2	Prostate Cancer Working Group 2
PCWG 3	Prostate Cancer Working Group 3
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1 (Oberflächenprotein, beteiligt an Hemmung der Immunantwort)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RAD51B	DNA Reparaturprotein
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
rPFS	radiographic progression free survival
SHBG	sexual hormon binding globulin
SRD5A	3 – oxo – 5 alpha – steroid 4 – Dehydrogenase
ULN	upper limit of normal
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Androgenrezeptor Signalweg und Aktivierung von Zielgenen.....	17
Abb. 2 Anschauungsmaterial Blutentnahme.....	37
Abb. 3 Erläuterung der Boxplot Darstellung.....	36
Abb. 4 Flowchart Randomisierung.....	44
Abb. 5 Kaplan-Meier Kurven des rPFS für die ITT Population.....	45
Abb. 6 Kaplan-Meier Kurven der Zeitspanne bis zum PSA Progress für die ITT Population.....	46
Abb. 7 Boxplot LH Messung Baseline (Visite 1) .....	49
Abb. 8 Boxplot LH Messung nach 3 Monaten (Visite 4) .....	50
Abb. 9 Boxplot LH Messung zum EoT Zeitpunkt.....	50
Abb. 10 Boxplot LH Messung in Arm B zu verschiedenen Messzeitpunkten.....	51
Abb. 11 Boxplot LH Verlauf Patient 007 009.....	53
Abb. 12 Boxplot LH Verlauf Patient 002 004.....	54
Abb. 13 Boxplot Testosteron Messung Baseline (Visite 1).....	56
Abb. 14 Boxplot Testosteron Messung nach einem Monat (Visite 2).....	57
Abb. 15 Boxplot Testosteron Messung nach drei Monaten (Visite 4).....	57
Abb. 16 Boxplot Testosteron Messung kumuliert (ohne Baseline u. EoT).....	58
Abb. 17 Boxplot Testosteron Messung EoT.....	58
Abb. 18 Boxplot PSA Messung zum Baseline Zeitpunkt (Visite 1).....	61
Abb. 19 Boxplot PSA Messung nach einem Monat (Visite 2).....	62
Abb. 20 Boxplot PSA Messung nach 3 Monaten (Visite 4).....	62
Abb. 21 Boxplot PSA Messung EoT.....	63
Abb. 22 Waterfall Plot des PSA-Ansprechens in Arm A.....	64

Abb. 23 Waterfall Plot des PSA-Ansprechens in Arm A.....	64
Abb. 24 Boxplot Abirateron im Serum in Arm A und B.....	67
Abb. 25 Boxplot D4A im Serum in Arm A und B.....	68
Abb. 26 Höhe des Serum Abirateron bei Patienten mit/ohne PSA-Ansprechen..	69
Abb. 27 Höhe des Serum D4A bei Patienten mit/ohne PSA-Ansprechen.....	69
Abb. 28 Boxplot Abirateron Serumspiegel in Arm und B bei Patienten ohne PSA-Ansprechen.....	71
Abb. 29 Boxplot Abirateron Serumspiegel in Arm und B bei Patienten mit PSA-Ansprechen.....	71
Abb. 30 Boxplot D4A Serumspiegel in Arm und B bei Patienten ohne PSA-Ansprechen.....	72
Abb. 31 Boxplot D4A Serumspiegel in Arm und B bei Patienten mit PSA-Ansprechen.....	72
Abb. 32 Dauer der Teilnahme an der Studie nach Studienarm.....	74
Abb. 33 Boxplot der kumulierten Werte der FSH Messung nach Studienarm....	76
Abb. 34 Boxplot DHEA-S zum Baseline Zeitpunkt (Visite 1).....	77
Abb. 35 Boxplot DHEA-S nach 3 Monaten (Visite 4).....	78
Abb. 36 Boxplot DHEA-S, kumulierte Zeitpunkte außer Baseline.....	78

## Tabellenverzeichnis

Tab.1 Zeitpunkte der Probeentnahme.....	36
Tab. 2 Patientenzuordnung nach Zentren.....	37
Tab. 3 Norm- und Grenzwerte der untersuchten Laborwerte.....	38
Tab. 4 Anpassung der Messwerte an die Nachweisgrenzen .....	39
Tab. 5 Demographische und Patientencharakteristika.....	41-43
Tab. 6 Efficacy analysis (ITT population).....	47
Tab. 7 Ergebnisse der LH Messung (mIU/ml) für Arm A.....	48
Tab. 8 Ergebnisse der LH Messung (mIU/ml) für Arm B.....	48
Tab. 9 Referenzwerte der LH Messung.....	51
Tab. 10 Test auf Normalverteilung der LH Werte in Arm A und B.....	52
Tab. 11 Mann - Whitney - U Test zum Vergleich der LH Werte in Arm A u. B...52	
Tab. 12 Testosteronmessung Arm A.....	55
Tab. 13 Testosteronmessung Arm B.....	55
Tab. 14 Median, Interquartilenabstand und Spannweite der Testosteron Werte zu den Zeitpunkten 1,2,4,EoT.....	56
Tab. 15 Test auf Normalverteilung der Testosteronwerte in Arm A und B.....	59
Tab. 16 Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der Testosteron Werte in Arm A und B.....	59
Tab. 17 Testosteron Anstieg ausgewählter Patienten.....	60
Tab. 18 PSA Mediane zu den Zeitpunkten 1, 2 , 4 , EoT.....	61
Tab. 19 Initialer PSA Abfall nach Arm und B.....	63
Tab. 20 Abfall des PSA Wertes > 50% nach Zeitpunkt und Studienarm.....	65
Tab. 21 Test auf Normalverteilung des 50% PSA Ansprechens in Arm A u. B....	65

Tab. 22 Mann-Whitney-U Test zum Vergleich des PSA Ansprechens in Arm A und B.....	65
Tab. 23 Abirateron Messwerte im Serum in Arm A und B.....	66
Tab. 24 D4A Messwerte in Arm A und B.....	68
Tab. 25 Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der 50% PSA Ansprechen je nach Serum Abirateron Spiegel.....	70
Tab. 26 Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der 50% PSA Ansprechen je nach Serum D4A Spiegel.....	70
Tab. 27 Patienten mit Auffälligkeiten bei der Abirateron und D4A Messung.....	73
Tab. 28 Gründe für Therapieabbruch/ Beendigung der Studienteilnahme.....	74
Tab. 29 Kumulierte Werte der FSH Messung nach Studienarm.....	75
Tab. 30 Kumulierte Werte der DHEA-S Messung nach Studienarm.....	77
Tab. 31 PSA Abfall im Vergleich verschiedener Studien.....	81

## Zusammenfassung

Die Androgendeprivation mit Absenkung des Serum-Testosteronspiegels ist seit Jahrzehnten Standard in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Ob bei der Behandlung von Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit Abirateron Acetat, einem Inhibitor des Enzyms 17- $\alpha$ -Hydroxylase und somit der Testosteron-Synthese, die Fortsetzung der Androgendeprivation mit Gonadotropin releasing Hormon Analoga notwendig ist, wurde bisher nicht hinreichend wissenschaftlich untersucht. Es stellt sich die Frage, ob ein Unterbrechen dieser zu einem verringerten Ansprechen und einer schlechteren Prognose für Patienten führt, oder im Gegenteil sogar Vorteile haben kann.

Ziel der vorliegenden explorativen Phase-II Studie war es, die Auswirkungen beider Therapieoptionen zu untersuchen, mit besonderem Augenmerk auf die Veränderungen der Hormone der Hypophysen - Gonaden - Achse.

Es wurden 68 Patienten mit mCRPC in zwei Gruppen randomisiert: Patienten in Arm A erhielten wie üblich Abirateron Acetat + Prednison + GnRH Analogon und Patienten in Arm B nur Abirateron Acetat + Prednison. Primärer Endpunkt der Studie war das radiographisch-progressionsfreie Überleben (rPFS) nach 12 Monaten, sekundäre Endpunkte u.a. die Veränderungen der Serum-Hormonspiegel.

Die Ergebnisse zeigen entsprechend der intention-to-treat Analyse eine nicht-signifikant unterschiedliche rPFS Rate von 0,84 in Arm A und 0,89 in Arm B ( $p=0,5712$ ). Bei einem  $p$ -Wert von 0,203 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Serumtestosteronspiegeln in Arm A und B. Einen initialen PSA Abfall unter 4 ng/ml zeigten 15/28 Patienten in Arm A (53,57%) und 20/31 in Arm B (64,52%). Ein PSA-Ansprechen mit einem PSA Abfall unter 50% in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn zeigten 20/28 Patienten in Arm A (71,43%) und 23/31 in Arm B (74,19%).

Diese Ergebnisse geben valide Hinweise darauf, dass eine Fortführung der Androgendeprivation mittels GnRH Analoga unter Abirateron Acetat Therapie nicht zwingend notwendig ist und sollten daher in weiteren Studien bestätigt werden.

## Abstract

For decades androgen deprivation therapy has been standard of care for the treatment of advanced prostate cancer. To date, continuing ADT with GnRH analogues is mandatory in mCRPC patients treated with Abiraterone Acetate, an inhibitor of 17- $\alpha$ -hydroxylase and therefore of testosterone synthesis. While it remains controversial, clear evidence is still lacking. We need to assess whether cessation of ADT is leading to a worse outcome for patients, or, to the contrary may even have clinical benefits.

One of the primary subjects of this randomized, controlled, multicenter study was to investigate the effects of both treatment arms with special regard to the changes of hormones of the pituitary gonadal axis.

68 patients were randomized in 2 treatment arms: Patients in arm A were treated as usual, with Abiraterone Acetate + Prednisone + GnRH analogue. Patients in arm B were treated solely with Abiraterone + Prednisone. The Primary endpoint was the rate of progression free survival (rPFS) at month 12, secondary endpoints included, amongst others, changes of the serum hormone levels.

According to the intention-to-treat analysis the rPFS rate was 0.84 in Arm A and 0.89 in Arm B ( $p=0,5712$ ). Showing a  $p$ -value of 0,203 there was no statistically significant difference between serum levels of testosterone in arm A and B. An initial PSA decline below 4 ng/ml within the first three months of treatment was observed in 15/28 patients in arm A (53,57%) and 20/31 in arm B (64,52%). PSA response with a PSA decline below 50% of baseline value was observed in 20/28 patients in arm A (71,43%) and 23/31 patients in arm B (74,19%).

These results provide valid evidence that continuation of ADT with LHRH analogues in patients treated with Abiraterone Acetate is not necessarily required and should therefore be further assessed and validated.

## 2. Einleitung

### 2.1 Epidemiologie

Aktuell ist das Prostatakarzinom (PCa) die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland und Europa. Bei der Mortalität rangiert es zurzeit auf Platz Zwei.<sup>70</sup> Man unterscheidet das hormonsensitive vom kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HSPC versus CRPC). Während die 5 - Jahres - Überlebensrate des PCa bei 83,4 % liegt, zeigen Patienten, die Metastasen entwickeln nur ein mittleres Überleben von weniger als zwei Jahren (9-13 Monate). Bei etwa 15-20% der Patienten besteht zum Zeitpunkt der CRPC Diagnose bereits eine Metastasierung.<sup>33</sup> Mit über 80% befindet sich die häufigste Lokalisation der Filiae, genauso wie beim hormonsensitiven Prostatakarzinom im Skelett. Der Nachweis von Filiae charakterisiert das Stadium des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms: mCRPC.<sup>44</sup>

### 2.2. Hormone der Hypophysen - Gonaden - Achse

Hormone der Adenohypophyse regulieren die Funktion der endokrinen Drüsen. Darum spricht man hier auch von Steuerhormonen. Ob eine Ausschüttung dieser gesteigert oder blockiert wird, hängt wiederum von Hormonen des Hypothalamus ab. Diese werden von Neuronen in der periventrikulären Zone und im medialen Hypothalamus produziert und kontrollieren oben genannte Steuerhormone. Sie werden darum als Releasing- oder Releasing - Inhibiting Hormone bezeichnet.<sup>77</sup>

Werden diese nun aus den Axonen in der Eminentia mediana freigesetzt, gelangen sie über das Blut, genauer über das hypothalamohypophysäre Pfortadersystem zur Adenohypophyse. Die Ausschüttung dieser Hormone wird über die Plasmakonzentration der Hormone reguliert, die peripher aus den endokrinen Drüsen stammen. Ein Anstieg der peripheren Hormone führt dementsprechend zur Abnahme der Freisetzung der zugeordneten Releasing-Hormone im medialen Hypothalamus, ein Abfall der peripheren Hormone zum Anstieg der jeweiligen Releasing-Hormone. Auch die hypothalamischen

Hormone und die Hormone der Adenohypophyse selbst nehmen an der negativen Rückkopplung in diesem Regelkreis teil.<sup>77</sup>

„Die Ausschüttung der Gonadotropine Lutropin (luteotropes Hormon LH) und Follitropin (follikelstimulierendes Hormon FSH) wird durch Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) stimuliert. Sie regulieren wiederum die Ausschüttung der Sexualhormone Östrogen, Gestagen und Testosteron.“<sup>77</sup>

### Testosteron

Testosteron ist das wichtigste männliche Geschlechtshormon (Androgen). Es wird in den Leydig Zellen der Testes synthetisiert und anschließend in das Blut sezerniert. Es kann direkt an den Zellen der Erfolgsorgane binden (zum Beispiel im ZNS), teilweise wird das eigentlich wirksame Hormon aber erst im Zielorgan durch Reduzierung in Position 5 gebildet. Auch hier besteht ein negativer Feedback Mechanismus, ein erhöhtes Serumtestosteron führt zu einer inhibierenden Wirkung auf die Produktion von LH und LHRH/GnRH.<sup>77</sup>

Kastration, also die Entfernung der Testes oder Inhibierung der Testosteronproduktion durch Gabe von GnRH Analoga oder Antagonisten, reduziert die Menge des zirkulierenden Testosterons deutlich auf Werte <50ng/dl im Serum, was wiederum zur Erhöhung der LH- und FSH-Produktion führt.<sup>60</sup>

Wenn freies Testosteron in eine Prostatazelle gelangt, wird es durch die 5 $\alpha$ -Reduktase zu Dihydrotestosteron (DHT) reduziert. Wenn DHT an den Androgenrezeptor (AR) bindet, kann dieser nach Dimerisierung und Phosphorylierung an Promotorregionen von Zielgenen binden. Die Aktivierung dieser Zielgene führt zu einer biologischen Antwort in Form von Wachstum und Überleben der Zelle, sowie der Produktion von PSA.<sup>25</sup>

## 2.3 Androgendeprivation

Die Mehrheit der Patienten mit einem PCa erhält eine Androgendeprivationstherapie (ADT). Ziel dieser Therapie ist eine Reduktion des zirkulierenden Testosterons. Diese kann durch eine bilaterale Orchiectomie, ein GnRH-Analogon oder GnRH-Antagonisten erreicht werden. Obwohl die meisten Männer initial auf diese Art der Therapie ansprechen, zeigen viele trotzdem im Laufe der Behandlung einen Progress vom HSPC zum Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC). Etwa 10-28% aller PCa Patienten erreichen es innerhalb von 5 Jahren. Das mittlere Überleben dieser Patienten liegt dann bei weniger als zwei Jahren.<sup>39</sup>

## 2.4 CRPC

### 2.4.1 Definition

Die Bedeutung des Begriffes CRPC hat sich im Laufe der Zeit geändert, sowie auch das Verständnis für die Mechanismen, die zu dessen Entstehung beitragen. Die Definition war häufig uneinheitlich, sodass vom kastrationsresistenten, androgenresistenten oder hormon-refraktären Prostatakarzinom die Rede war.<sup>33</sup>

Die Definition der EAU berücksichtigt folgende Parameter:

Serum Testosteron < 50 ng/dL oder 1,7 nmol/l und entweder

a) Laborchemischer Progress: dreimaliger PSA Anstieg innerhalb wöchentlicher Abstände, resultierend in einem zweimaligen Anstieg von 50% über Nadir und einem PSA > 2 ng/mL

oder

b) Radiologischer Progress: Nachweis neuauftretener Läsionen, entweder zwei oder mehr Knochenmetastasen oder eine Weichteilmetastase.

Symptomatischer Progress ist alleine nicht als Diagnosekriterium ausreichend.<sup>22</sup>

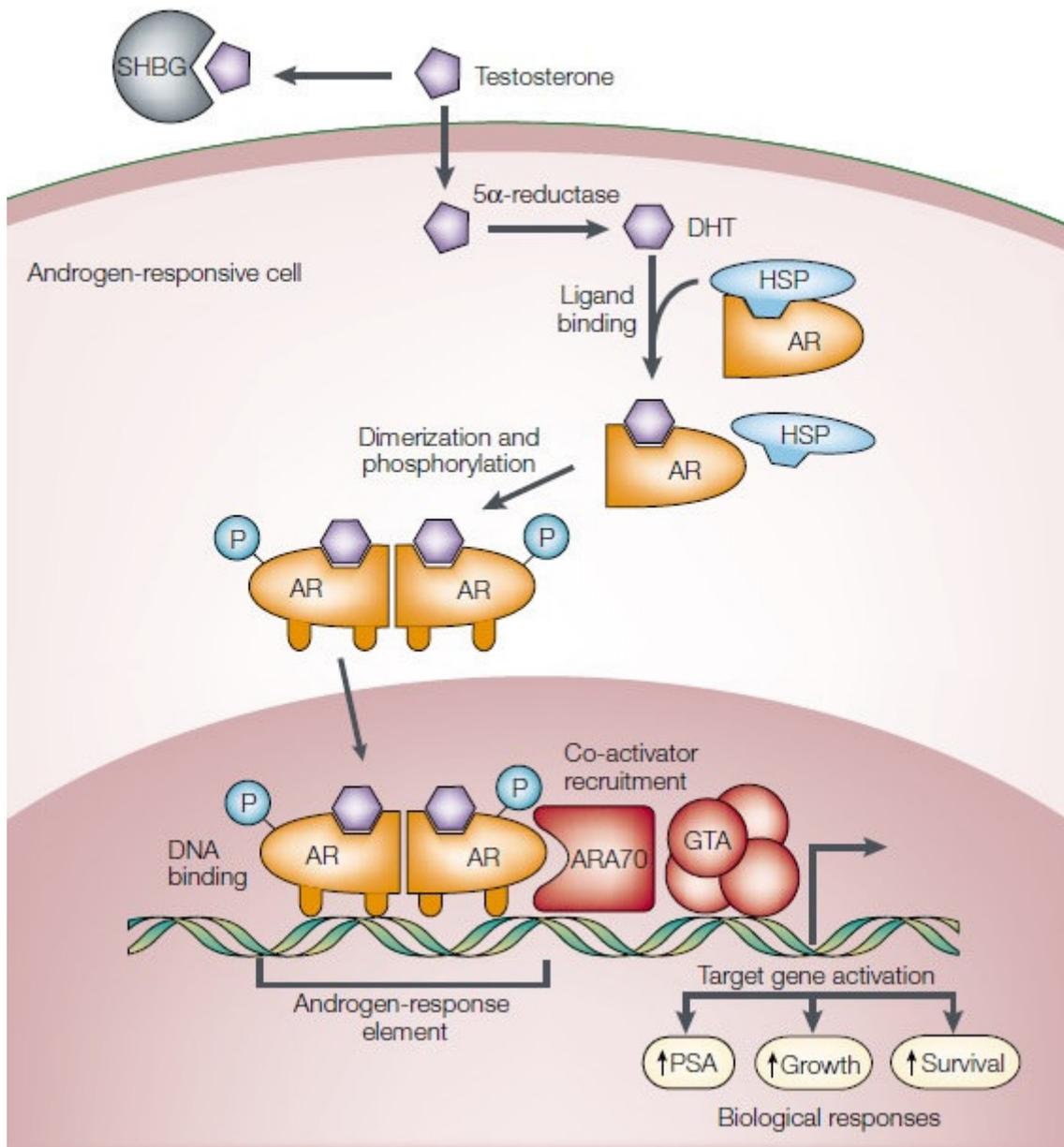
### 2.4.2 Entstehung

Verschiedene Mechanismen werden für die Entwicklung dieses Krankheitsstadiums verantwortlich gemacht und ein komplexes Zusammenspiel von Veränderungen der molekularen Signalwege führt vermutlich zu einem gestörten Verhältnis zwischen Zellproliferation und Apoptose.

Hierbei sind Androgene die Hauptregulatoren von Karzinomzellwachstum und -proliferation. Wird deren Einfluss unterdrückt bzw. ausgeschaltet, kommt es bei einem Großteil der Zellen zur Apoptose, während ein anderer Teil der Zellen jedoch in der G1 Phase verbleibt.<sup>36</sup>

Zeigen die Patienten Progress, so ist das Ergebnis von erneutem Wachstum der Zellen, die entweder von Anfang an gegen die Androgendeprivation resistent waren oder sich im Laufe der Zeit an die Umgebung mit niedrigen Androgenspiegeln adaptiert haben.<sup>3</sup>

Testosteron zirkuliert im Blut gebunden an Albumin oder an das sexual hormone binding globuline (SHBG). Durch die 5 -  $\alpha$  - Reduktase wird es in Prostatazellen zu biologisch aktivem Dihydrotestosteron (DHT) reduziert. Es kommt zur Ligandenbindung an den Androgenrezeptor (AR), wobei ein Hitzeschockprotein (HSP) frei wird. Anschließend dimerisiert der AR und wird phosphoryliert, wodurch er nun an DNA Strukturen binden kann. Die DNA Sequenz, an die diese AR Einheit bindet, bezeichnet man als Androgen – response element. Es kommt zur Aktivierung von Zielgenen und dadurch zu einem Anstieg des PSA, sowie zu Wachstum und damit Überleben der Tumorzellen.<sup>25</sup> (Abb. 1)



**Abb. 1** Androgen Rezeptor Signalweg und Aktivierung von Zielgenen <sup>25</sup>

Der Androgenrezeptor ist ein intrazellulärer Steroidrezeptor. Folgende Mechanismen wurden bei Patienten, die trotz Androgendeprivation Progress zeigen, gefunden:

## 1. Direkte Mechanismen der AR Aktivierung

### 1.1 Inkomplette Blockade der Ligandenproduktion

Es konnte gezeigt werden, dass trotz chemischer oder chirurgischer Kastration, weiterhin nachweisbare Serumkonzentrationen von Testosteron gefunden werden. Es wird also nicht nur in den Leydig- Zellen des Hodens Testosteron produziert, sondern auch in anderen Geweben des Körpers. Die Serumkonzentrationen liegen unter dem definierten Kastrationslevel<sup>32</sup>, reichen aber aus, um ein Tumorwachstum zu verursachen. Diese Androgene können entweder in der Nebennierenrinde produziert werden oder auch direkt vom Tumor selbst.<sup>67</sup>

### 1.2 Erhöhte Sensitivität und Amplifikation

Ein Anstieg der AR Proteinkonzentration führt zu einer Sensibilisierung der PCa Zellen, die somit bereits auf niedrigere Ligandenkonzentrationen reagieren. Hierdurch erlangen die Tumorzellen die Fähigkeit auch bei niedriger Androgenkonzentration zu überleben, indem sie mit einer vermehrten Expression von AR reagieren. Zusätzlich kann es durch die 5- $\alpha$ -Reduktase zu einem erhöhten Umsatz von Testosteron zu aktivem DHT kommen, welches eine fünffach höhere Affinität zum AR hat.<sup>25,67</sup>

## 2. Indirekte Mechanismen der AR Aktivierung

Durch eine Mutation des AR können nicht-steroidale Moleküle, wie verschiedene Wachstumsfaktoren darunter HER-2/neu, insulin like growth factor oder epidermal growth factor, aber auch Zytokine wie Interleukin-6 den Androgen Rezeptor aktivieren und damit die Notwendigkeit für die Bindung eines Liganden herabsetzen, oder sogar völlig aufheben. Hierzu kann es auch durch eine Phosphorylierung des AR durch Rezeptor - Tyrosinkinase wie Proteinkinase B oder über den MAP Kinase Weg kommen, was in der Expression eines ligandenunabhängigen Androgenrezeptors resultiert.<sup>25</sup>

## 3. „Bypass“ Signalweg

Tumorzellen entwickeln die Fähigkeit auch unabhängig vom AR zu überleben, indem sie die Regulation von Apoptosevorgängen so modulieren, dass ein Androgenmangel, nicht wie sonst physiologisch zu einem programmierten Zelltod führt. Als Ursache hierfür konnte man bisher beispielsweise eine Hochregulierung des Moleküls BCL-2 finden.<sup>76</sup> BCL2 wird nicht physiologischerweise von sekretorischen Zellen der Prostata exprimiert.<sup>16</sup> Kommt es zur einer Überexpression, ist BCL2 unabhängig von der Androgenablation anti-apoptotisch wirksam.<sup>54</sup>

## 4. Stammzellregeneration

Kommt es zu diesem Mechanismus, ist das Überleben von PCa Stammzellen nicht vom AR abhängig, da keine Androgene für das Wachstum benötigt werden. Isaacs et al. machen hierfür eine bereits vor Therapieeinleitung existierende Subpopulation von androgenunabhängigen Tumorzellen verantwortlich.<sup>35</sup> Mutmaßlich epitheliale Stammzellen sind ebenfalls androgenunabhängig, sodass ihre Proliferations- und Apoptoseraten nicht vom Androgenangebot abhängig sind.<sup>21</sup> Daher können sie die Zellpopulation des Tumors trotz Therapie ständig weiterversorgen.<sup>67,76</sup>

## 2.5 Therapieoptionen im Stadium mCRPC

Eine Heilung von Patienten, die das Stadium des mCRPC erreicht haben ist nicht möglich. Es handelt sich um ein palliatives Setting. Folgende Faktoren sind für die Auswahl der Therapie ausschlaggebend:

Symptomatik, Nebenwirkungen der Therapieoptionen, Patientenpräferenz, Komorbidität, Lebenserwartung, Lebensqualität, Progressionsdynamik, Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.<sup>47</sup>

Zur Beurteilung dieser werden unter anderem der ECOG und der Karnofsky Index herangezogen.

Folgende Therapieziele werden für die Patienten angestrebt:

- Verbesserung oder Erhalt der Lebensqualität
- Symptomlinderung
- Vermeidung von Komplikationen
- Verlängerung der Überlebenszeit.<sup>47</sup>

Generell wird bei der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms wie oben beschrieben die Androgendeprivation fortgeführt. Zusätzlich wird vor allem bei symptomatischen Patienten ein Antiandrogen (Androgen-Rezeptor-Antagonist) verabreicht, um ein flare-up Phänomen zu verhindern.<sup>22</sup> Unter einem „flare-up“ versteht man eine passagere Erhöhung von LH und FSH nach Therapiebeginn und konsekutivem Anstieg der Androgenspiegel. Hiermit kann eine initiale Aggravation der Symptomatik einhergehen.<sup>80</sup> Für die Erstlinienbehandlung unterscheidet das NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in seinen aktuellen Leitlinien, ob histologisch ein Adenokarzinom oder ein kleinzelliges bzw. neuroendokrines Karzinom (NEPC) vorliegt. Für beide ist therapeutisch die Fortsetzung der ADT vorgesehen, zudem gibt es Optionen zur symptomatischen Behandlung durch antiresorptive Therapie mit Denosumab oder Zoledronsäure und Radiotherapie zur Analgesie bei schmerzhaften Knochenmetastasen.<sup>59</sup>

Für den histologischen Subtyp Adenokarzinom stehen in Abhängigkeit der vorangegangenen Behandlung folgende gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung. Hierbei gilt zu beachten, dass die Wahl der Therapie abhängig von den zuvor applizierten Substanzen ist:

1. Patienten, die zuvor weder Docetaxel noch Antiandrogene erhielten
  - Abiraterone
  - Docetaxel
  - Enzalutamid
  - Radium-223 bei symptomatischen ossären Filiae
  
2. Mit Docetaxel vorbehandelte Patienten, die kein Anti Androgen erhielten
  - Abiraterone
  - Cabazitaxel
  - Enzalutamid
  - Mitoxantron oder Cabazitaxel/Carboplatin
  - Pembrolizumab für Patienten mit MSI oder dMMR Mutation
  
3. Mit Anti Androgen vorbehandelte Patienten, die kein Docetaxel erhielten
  - Docetaxel
  - Olaparib bei HRR Mutation (in Deutschland nur bei BRCA-1/2 Mutationen zugelassen)
  - Cabazitaxel/Carboplatin
  - Pembrolizumab für Patienten mit MSI oder dMMR Mutation
  - Radium-223 bei symptomatischen ossären Filiae
  - Rucaparib für BRCA Mutationen (Zulassung in Deutschland ausstehend)
  
4. Mit Docetaxel und Anti Androgen vorbehandelte Patienten
  - Cabazitaxel
  - Docetaxel rechallenge
  - Olaparib für HRR Mutationen
  - Cabazitaxel/Carboplatin<sup>59</sup>

Für das NEPC stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung:

Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid, Carboplatin/Etoposid, Docetaxel/Carboplatin, Cabazitaxel/Carboplatin oder ein best supportive care Konzept.<sup>59</sup>

Die oben genannten Therapieoptionen können einzeln angewendet oder kombiniert werden. In der Regel wird unabhängig vom Therapieschema die ADT mit LHRH Analoga weitergeführt.<sup>22</sup> Eine chirurgische oder medikamentöse Kastration wird in der Fachinformation von Janssen-Cilag International NV, die AA unter dem Handelsnamen Zytiga® vertreiben, ausdrücklich vorgeschrieben: „Patients receiving ZYTIGA® should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had bilateral orchiectomy.“<sup>89</sup>

Folgende Substanzen werden in der Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt:

#### Cabazitaxel

Seit 2011 wird das Taxan für die Therapie von mit Docetaxel vorbehandelten mCRPC Patienten eingesetzt. Seine Wirkung beruht auf der Inhibition von Mikrotubuli und der Mitosehemmung. Bei Patienten, die mit Docetaxel vorbehandelt wurden, konnte in der randomisierten Phase III Studie TROPIC eine Verlängerung des OS von 2,4 Monaten im Vergleich zu Mitoxantron gezeigt werden. Nebenwirkungen sind Anämie, Leukopenie, Thrombopenie und Diarrhoen.<sup>20,64</sup>

#### Carboplatin

Alleine oder in Kombinationstherapie wird Carboplatin seit 1990 eingesetzt. Vor einigen Jahren noch als Monotherapie oder mit Paclitaxel kombiniert, steht heute eher die Therapie aus Carboplatin und Etoposid im Vordergrund. Seine Wirkung beruht auf der Bildung von DNA Crosslinks über Guanidinbrücken. Häufige

Nebenwirkungen sind die Knochenmarksinsuffizienz, insbesondere eine ausgeprägte Thrombopenie kann unter der Therapie auftreten. Zudem auch Nephro- und Ototoxizität, Emesis, Hyperurikämie, Alopezie, periphere Neuropathie, allergische Reaktionen, Elektrolyt- und Herzrhythmusstörungen.<sup>14,28,51</sup>

### Cisplatin

Bereits seit 1983 wird Cisplatin in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms eingesetzt. Seine Wirkung, wie die von Carboplatin, beruht auf einer Herstellung von Crosslinks der DNA über Guanidin. Besonders im Vordergrund stehen bei der Substanz die ausgeprägte Nephro – und Ototoxizität. Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören das ANE Syndrom, periphere Neurotoxizität im Sinne eines Reflexausfalls oder Muskelschwäche, Hyperurikämie, Panzytopenie im Rahmen der Knochenmarkstoxizität, sowie Elektrolytverschiebungen.<sup>5,13,18</sup>

### Docetaxel

Seit 2004 wird das Taxan Docetaxel in der Therapie des mCRPC eingesetzt. Seine Wirkung beruht wie bei Cabazitaxel auf der Mitosehemmung. In mehreren Studien konnte eine Steigerung des medianen Überlebens von 2 – 2,9 Monaten im Vergleich zur Therapie mit Mitoxantron festgestellt werden.<sup>8,11</sup> Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen: Fatigue, Vomitus, Diarrhoe, Neutropenie, sensorische Neuropathie, periphere Ödeme, Stomatitis, Dyspnoe, muskuloskeletale Schmerzen und Anämie.<sup>85</sup>

### Enzalutamid

Enzalutamid wurde 2012 von der FDA und 2013 von der EMA für die Therapie des mCRPC zugelassen.<sup>24</sup> Es wirkt über eine Hemmung des Signalweges des Androgenrezeptors an verschiedenen Punkten.<sup>86</sup> In der PREVAIL Studie konnte eine Steigerung des Gesamtüberlebens von 2,2 Monaten im Vergleich zur Placebo Gruppe festgestellt werden. In einer früheren Studie konnte für Patienten nach Chemotherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 4,8 Monaten im Vergleich zur Placebo Gruppe festgestellt werden.<sup>74</sup> Zu den

häufigsten Nebenwirkungen gehören: Fatigue, Rückenschmerzen, Obstipation, Arthralgien, Flush und Hypertension.<sup>10</sup>

### Etoposid

Seit 1997 wird Etoposid, in der Regel in Verbindung mit einer platinhaltigen Substanz, für die Therapie des CRPC eingesetzt. Durch die Hemmung der Topoisomerase II wird die DNA Synthese gehemmt. Zu den substanzspezifischen Nebenwirkungen gehören Knochenmarksinsuffizienz, Alopezie, Mukositis, ANE Syndrom, Leberfunktionsstörungen und Überempfindlichkeitsreaktionen.<sup>51,65</sup>

### Olaparib

Unter dem Handelsnamen Lynparza wurde Olaparib als erster Wirkstoff aus der Gruppe der PARP Inhibitoren von der FDA zugelassen und kommt bei Patienten mit BRCA Mutationen zum Einsatz. Durch die PARP Inhibition werden DNA Repair Mechanismen gehemmt. Mit Docetaxel, Abiraterone oder Enzalutamid vorbehandelte Patienten zeigten ein signifikant längeres, progressionsfreies Überleben nach Olaparib Therapie (7,4 Monate) im Vergleich zur Kontrollgruppe (3,6 Monate). Mögliche Nebenwirkungen sind eine Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Neutropenie und Thrombopenie, ANE Syndrom, Schwindel, selten sekundäre MDS/AML oder Pneumonitis.<sup>12,52</sup>

### Pembrolizumab

Seit 2018 wird Pembrolizumab unter dem Handelsnamen Keytruda auch für die Therapie des mCRPC eingesetzt. Zunächst konnte in der nicht randomisierten, Phase-Ib Kohortenvergleichsstudie KEYNOTE-028 gezeigt werden, dass durch den Einsatz eine Verlängerung des OS sowie rPFS bei vorbehandelten mCRPC Patienten mit > 1% PD-L1 Expression erreicht werden kann.<sup>32</sup> Durch die Kombination mit Enzalutamid konnten Graff et al. zeigen, dass die Substanz auch bei Patienten ohne PD-L1 Expression der Tumorzellen wirksam war.<sup>31</sup> Seine Wirkung beruht auf der Bindung an den PD-1 Rezeptor und somit auf einer Steigerung der T-Zell Reaktion gegen Tumorzellen. Zu dem Nebenwirkungsprofil gehören Anaphylaxie, immunvermittelte Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, Endokrinopathie, Hautausschlag und das ANE Syndrom.<sup>4</sup>

## Rucaparib

Zunächst für die Therapie des Ovarialkarzinoms eingesetzt, wurde Rucaparib unter dem Handelsnamen Rubraca 2020 von der FDA auch für die Therapie von BRCA mutierten mCRPC Patienten zugelassen. Seine Wirkung beruht auf der PARP 3 Inhibition und konsekutiven DNA Schäden, die zur Apoptose führen. Auch bei nicht BRCA mutierten Patienten mit Nachweis von ATM Verlust, ATM Mutationen und Veränderungen der DNA Reparaturgene PALB2, FANCA, BRIP1 und RAD51B konnte eine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Knochenmarksinsuffizienz, ANE Syndrom, Schwindel und Erhöhung der Leberenzyme wurden als mögliche Nebenwirkungen berichtet.<sup>1,72</sup>

## PSMA Radionuklidtherapie

Entsprechend der Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie kann nach Ausschöpfen aller anderen Therapieoptionen die Behandlung mit Lutetium-177-PSMA auf Basis eines interdisziplinären Tumorkonferenzbeschlusses durchgeführt werden. Die PSMA Therapie stellt einen neuen Ansatz der Radionuklid Behandlung dar und wird aktuell klinisch erprobt. Daher besteht aktuell mit Empfehlungsgrad „0“ nur eine „kann“ Empfehlung.<sup>47</sup>

## **2.6 Abirateron Acetat**

Abirateron ist ein selektiver und irreversibler Inhibitor des Enzyms 17- $\alpha$ -Hydroxylase (CYP17A1). Dadurch wird die Umsetzung von Pregnenolon zu 17- $\alpha$ -OH-Pregnenolon, sowie die Umsetzung von Progesteron zu 17- $\alpha$ -OH-Progesteron inhibiert, aus welchen in weiteren Syntheseschritten DHEA-S und Testosteron oder aktives DHT entstehen. Somit wird die Androgenproduktion unabhängig vom Bildungsort supprimiert.<sup>6</sup> Außerdem kann es die Expression des AR Gens direkt reduzieren.<sup>83</sup> Abirateron Acetat ist ein Prodrug, welcher vom menschlichen Organismus zu seiner Wirkform Abirateron metabolisiert wird.<sup>87</sup> Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass Abirateron weiter metabolisiert wird zu  $\Delta^4$ -abiraterone (D4A), welches CYP17A1, 3 $\beta$ HSD und SRD5A inhibiert.<sup>49</sup>

In der COU-AA-301 Studie wurden 1195 Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom untersucht. Die doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase III Studie hat gezeigt, dass die Therapie mit Abirateron Acetat das Gesamtüberleben (OS: 34,7 vs. 30,3 Monate) und progressionsfreie Überleben der Patienten im Vergleich zur Placebogruppe signifikant verlängert. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Fatigue (9% vs. 10% in der Placebo Gruppe), Anämie (8% vs. 8%), Rückenschmerzen (7% vs. 10%) und Knochenschmerzen (6% vs. 8%).<sup>26</sup> Nach dieser Studie, in der nur Patienten post Docetaxel Therapie eingeschlossen wurden, gab es eine weitere Studie, die nur Patienten aufnahm, die zuvor keine zytostatische Therapie erhalten hatten (COU-AA-302). Hier konnte ebenfalls eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 16,5 Monate gegenüber 8,3 Monaten in der Placebogruppe gezeigt werden.<sup>73</sup>

Die europäische Arzneimittelbehörde EMA, durch die auch die Zulassung unter dem Handelsnamen Zytiga<sup>®</sup> erfolgte, empfiehlt aktuell noch, die Einnahme eines LHRH/GnRH Analogons während der AA Therapie fortzusetzen.<sup>88</sup> Auch in weiteren bisher durchgeführten Studien mit AA als Studienmedikation ist die Kombination mit einer medikamentösen Kastration weiterhin üblich und wird empfohlen.<sup>7</sup>

Im Allgemeinen ist das Absetzen der GnRH Analoga bei CRPC Patienten noch nicht ausreichend untersucht, daher empfehlen aktuelle Leitlinien, wie auch die EAU und NCCN Guidelines ein Fortsetzen der ADT. Es gibt allerdings keine Nachweise aus vorangehenden Studien, dass die Fortsetzung zu einer marginalen, oder überhaupt zu einer Verlängerung des Überlebens führt.<sup>34,84</sup>

Unter der Therapie mit Abirateron Acetat sinken die Serum Testosteron Spiegel auch nach Vortherapie mit einem LHRH Analogon weiter ab, sodass sich prinzipiell die Frage stellt, ob während der Therapie mit AA begleitend noch eine LHRH Therapie notwendig ist. Fraglich ist dabei auch, ob die Behandlung ohne ein GnRH Analogon die Wirksamkeit von AA beeinflusst, denn die GnRH Therapie könnte auch weitere Effekte neben dem der Androgendeprivation haben. Entschließt man sich zur Unterbrechung der LHRH Behandlung, kommt es sehr schnell zu einem Anstieg der Serum - LH - Werte.<sup>38,43</sup> Auch die

Behandlung mit AA selbst führt zu einem Anstieg der Serum - LH - Werte.<sup>9</sup> Darum bleibt die Frage, ob LH selbst direkt an spezifische Rezeptoren auf PCa Zellen binden kann und somit die Expression verschiedener steroidogener Enzyme induzieren kann.<sup>68</sup> Möglicherweise könnte es so zu Resistenzmechanismen gegen AA kommen, indem rescue pathways für Testosteron und DHT aktiviert werden, die die Wirksamkeit von AA beeinflussen.<sup>55,58</sup>

Zusammenfassend stellt sich also die Frage, ob das Absetzen der GnRH Analoga während AA Therapie dessen Wirksamkeit beeinflusst und damit eine Gefahr für die Patienten darstellt, indem ein früherer Progress und damit eine verkürzte Gesamt- und karzinomspezifische Überlebenszeit daraus resultieren.

Die Untersuchung der Effekte des Absetzens der GnRH Analoga zu Beginn einer AA Therapie ist darum von großem medizinischen Interesse.

## **2.7 Studienendpunkte**

### **2.7.1 PSA als Korrelat für Therapieansprechen**

Das Ansprechen der Therapie wird in den meisten Studien durch einen Abfall des Serum PSA Wertes um mehr als 50% drei Monate nach Therapiebeginn definiert. Bereits 1998 gab es Arbeiten, die nahelegen, dass ein Abfall des PSA Wertes mit verlängertem Überleben und dem Regress von malignen Weichteilläsionen korreliert.<sup>81</sup>

PSA wird als Marker sowohl für systemischen Progress, als auch für die Vorhersage des tumorspezifischen Überlebens genutzt. Bei Werten größer 20 ng/ml zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sprechen die meisten Vorhersagemodelle von high risk PCa.<sup>44</sup> Koo et al. konnten zeigen, dass Patienten mit höheren PSA Werten auch mit höherer Wahrscheinlichkeit Knochenmetastasen entwickelten und höhere Serumkonzentrationen von alkalischer Phosphatase vorwiesen.<sup>45</sup>

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der PSA Nadir von den in der Studie erhobenen Werten der beste Prädiktor für die prostatakarzinomspezifische

Mortalität war, in einer anderen Studie der beste Prädiktor für das Auftreten von androgen-unabhängigem Progress.<sup>56,78</sup>

### 2.7.2 radiographic progression free survival (rPFS)

Als radiographisches progressionsfreies Überleben (radiographic progression free survival, rPFS) bezeichnet man die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Studientherapie und dem Zeitpunkt eines bildmorphologisch nachweisbaren Progresses oder Tod des Patienten. Zur Untersuchung auf das Vorliegen neuer Läsionen wird in der Regel ein fester Zeitraum, z.B. nach 6 oder 12 Monaten, gewählt. Zum besseren Verständnis der Wirkung und Effekte der Studienmedikation, wird entsprechend der PCWG3 Kriterien empfohlen den Ort des Auftretens der Läsionen (ossär, lymphonodal oder viszeral) genau zu dokumentieren. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem rPFS und dem Gesamtüberleben (overall survival), welcher jedoch selbst noch Gegenstand von Studien ist.<sup>75</sup>

## Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, festzustellen ob eine alleinige Therapie mit Abirateron Acetat und Prednison bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) einen klinischen Nutzen gegenüber der Kombination aus Abirateron Acetat, Prednison und einem LHRH Analogon zeigt.

In dieser Studie wurden die Effekte und die Wirkung in einem experimentellen Studienarm ohne zusätzliche LHRH/GnRH Therapie und der Kontrollgruppe mit zusätzlicher LHRH/GnRH Therapie untersucht. Im Rahmen dessen erfolgte auch die Messung der Serumkonzentrationen von Hormonen der Hypophysen-Gonaden-Achse, um hier Unterschiede in beiden Studienarmen zu untersuchen. Zusätzlich wurden die Serumspiegel von Abirateron Acetat und dem Metaboliten D4A als weitere mögliche Einflussfaktoren für das Ansprechen auf die Therapie bestimmt.

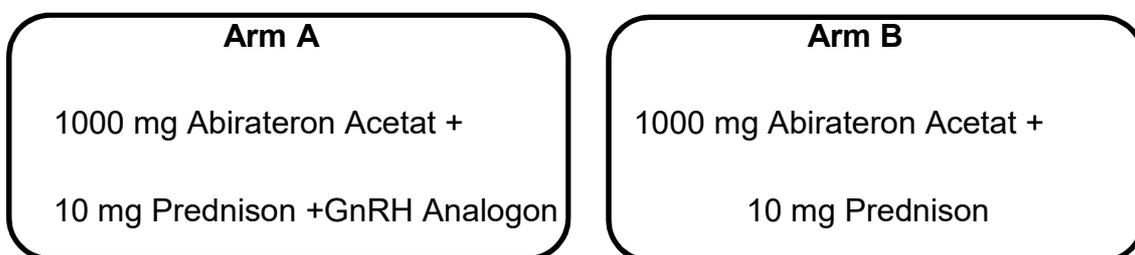
Folgende Fragestellungen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Inwiefern unterscheiden sich die beiden Therapieoptionen in Bezug auf ihren Einfluss auf die Hormone der Hypophysen-Gonaden-Achse?
2. Ergeben sich Hinweise darauf, ob die Beendigung der ADT unter Abirateron Acetat Therapie negative Folgen hat, oder sogar klinische Vorteile bietet?
3. Gibt es Hinweise auf eine Korrelation des Therapieansprechens der Patienten und der Höhe des Serumspiegels von Abirateron oder seinem Metaboliten D4A?

## Material und Methoden

### 4.1 SPARE Studie

Im Rahmen der randomisierten Phase II Studie wurden die Effekte von einer Abirateron Acetat + Prednison Monotherapie im Vergleich zur bisher angewendeten Abirateron Acetat + Prednison + LHRH Therapie beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom verglichen.<sup>63</sup> Sie wurde multizentrisch durchgeführt und die Patienten wurden mit einer Ratio von 1:1 in die Arme A und B randomisiert.



Die Medikation bestand jeweils aus 1000mg Abirateron Acetat und 2 x 5 mg Prednison täglich. Patienten der Gruppe A erhielten zusätzlich ein LHRH-Analogon / Antagonisten, äquivalent der Dosis, die sie im Rahmen der Therapie vor Eintreten in die Studie erhalten haben. Die Studientherapie wurde bis zum Nachweis eines radiographischen Progresses als primären Endpunkt fortgesetzt. Im Falle einer Beendigung der Studientherapie aus anderen Gründen als einem radiographischen Progress, erfolgte trotzdem ein Re-Staging mittels CT- Abdomen/Thorax und Knochenszintigramm zum Nachweis bildmorphologischer Läsionen. Nach Therapieende fand alle 3 Monate eine Follow-Up Untersuchung statt, so lange bis radiologischer Progress nachweisbar war, der Patient starb, nicht mehr kontaktierbar war, nicht mehr teilnehmen wollte, oder die Studie beendet war.

## 4.2 Patientenkollektiv

Dieses bestand aus 68 männlichen, medikamentös kastrierten Patienten, mit der Diagnose eines metastasierten CRPC, die unter der voran gegangenen Therapie einen Tumorprogress zeigten und nicht oder nur mild symptomatisch waren. Die Patienten wurden zu je etwa gleichen Teilen in Arm A (nur Abirateron + Prednison) und Arm B (Abirateron + Prednison + LHRH Analogon) randomisiert. Von den 68 Patienten, die randomisiert wurden, konnten Labordaten von 59 Patienten für die vorliegende Arbeit ausgewertet werden, mit 28 Patienten in Arm A und 31 Patienten in Arm B.

### 4.2.1 Einschlusskriterien

1. Der Patient ist in der Lage und dazu bereit, seinen Willen zu bekunden.
2. Er hat die Datenschutzerklärung unterzeichnet.
3. Der Patient ist 18 Jahre alt oder älter.
4. Es liegt ein histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata vor.
5. Metastasen wurden durch CT / MRT und/oder Knochenszintigraphie nachgewiesen (beide Untersuchungen müssen durchgeführt werden). Wenn nur Metastasen in den Lymphknoten vorliegen, müssen diese  $\geq 2\text{cm}$  im Durchmesser sein.
6. Es muss ein Progress anhand von PSA Untersuchungen, gemäß PCWG2-Kriterien oder radiologisch mittels angepassten RECIST Kriterien nachgewiesen werden.
7. Der Patient muss asymptomatisch bis mild symptomatisch sein. Ein Wert von 0-1 auf der Schmerzskala in den letzten 24h wird als asymptomatisch betrachtet, ein Wert von 2-3 wird als mild symptomatisch betrachtet.
8. Der Patient muss medikamentös kastriert sein, seine Testosteron Serumlevel kleiner als 20-50 ng/dl ( $<2,0\text{ nM}$ ).
9. Eine kombinierte Androgen Blockade ist erlaubt, aber nicht erforderlich. Wenn die Patienten ein Anti Androgen erhalten haben, muss sich nach Abbruch der Therapie und vor Beginn der Studie PSA Progress gezeigt

haben. ( $\geq 4$  Wochen seit der letzten Dosis Flutamid,  $\geq 6$  Wochen seit der letzten Dosis Bicalutamid oder Nilutamid).

10. ECOG Status  $\leq 2$
11. Hämoglobin  $\geq 9,0$  g/dL, unabhängig von Transfusionen.
12. Thrombozyten  $\geq 100.000$  / $\mu$ l
13. Serum Albumin  $\geq 3,0$  g/dL
14. Serum Kreatinin  $< 1,5$  x ULN oder Kreatinin Clearance  $\geq 60$  ml/min
15. Serum Kalium  $\geq 3,5$  mmol/l
16. Leberfunktion:
  - a. Serum Bilirubin  $< 1,5$  x ULN (außer bei Patienten mit Morbus Gilbert)
  - b. AST oder ALT  $< 2,5$  x ULN
17. Der Patient muss dazu in der Lage sein, die ausgegebenen Tabletten im Rahmen der Studie als Ganzes zu schlucken.
18. Die Lebenserwartung muss mindestens 6 Monate betragen.
19. Patienten, die mit einer gebärfähigen Partnerin leben, müssen zustimmen, ein adäquates Mittel der Verhütung zu wählen. Dieses muss vom Leiter der Studie und dem Sponsor akzeptiert werden und während der Studie bis zu einer Woche nach der letzten Medikamenteneinnahme verwendet werden.

#### **4.2.2 Ausschlusskriterien**

1. Chirurgische Kastration (z.B. Orchiektomie)
2. Die Einnahme von LHRH Analoga oder Antagonisten in den letzten drei Monaten (bei Patienten mit 3 Monatstherapie) oder im letzten Monat (bei Patienten mit Einmonatstherapie) vor dem 1. Tag des 1. Zyklus.
3. Patienten, die eine sechsmonatige oder zwölfmonatige LHRH Therapie erhalten.
4. Eine akute Infektion oder andere Erkrankung, weswegen die Verabreichung von Prednison oder Prednisolon (Kortikosteroide) kontraindiziert wäre.
5. Jede Erkrankung, welche eine höhere Kortikosteroid Dosis als 5mg erfordert.
6. Pathologischer Nachweis eines Kleinzelligen Karzinoms der Prostata.

7. Das Vorliegen von Leber- oder viszeraler Metastasen.
8. Das Vorliegen cerebraler Metastasen.
9. Aktuell oder in den letzten vier Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 Einnahme von Opioidanalgetika aufgrund von Tumor assoziierten Schmerzen (einschließlich Tilidin, Tramadol, Kodein).
10. Vorangegangene zytotoxische Chemotherapie oder Therapie mit Biologika für die Behandlung des CRPC.
11. Strahlentherapie für die Behandlung des Primärtumors innerhalb der letzten 6 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1.
12. Strahlen- oder Radionuklidtherapie für die Behandlung von metastasiertem CRPC.
13. Vorangegangene Behandlung mit Abiraterone Acetat oder anderen CYP17 Inhibitoren (Ketokonazol, TAK700, TOK001), Enzalutamide (Xtandi) oder anderen Wirkstoffen, die am Androgen Rezeptor angreifen für mehr als 7 Tage.
14. Vorangegangene systemische Behandlung mit einem Azol Medikament (z.B. Fluconazol, Itraconazol) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1.
15. Vorangegangene Flutamid (Eulexin) Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1. (Patienten, deren PSA Wert unter Zweitlinien Antiandrogen Therapie drei oder mehr Monate lang nicht abgesunken ist, müssen nur einen zweiwöchigen einnahmefreien Zeitraum einhalten.)
16. Bicalutamid (Casodex) oder Nilutamid (Nilandron) Einnahme innerhalb der letzten 6 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1. (Patienten, deren PSA Wert unter Zweitlinien Antiandrogen Therapie drei oder mehr Monate lang nicht abgesunken ist, müssen nur einen zweiwöchigen einnahmefreien Zeitraum einhalten)
17. Unkontrollierter Hypertonus (systolischer Blutdruck  $\geq 160$ mmHg oder diastolischer Blutdruck  $\geq 95$ mmHg). Patienten mit Hypertonus in der Vorgeschichte dürfen teilnehmen, wenn sie vorweisen können, dass ihr Blutdruck durch eine antihypertensive Behandlung kontrolliert wird.
18. Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankung.
19. Dysfunktion der Hypophyse oder Nebenniere in der Vorgeschichte.

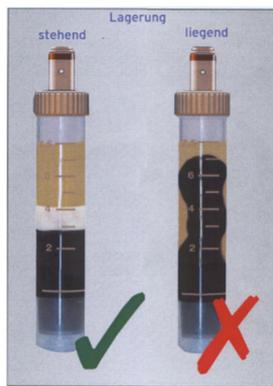
### 4.3 Durchführung

An 12 Zentren in Deutschland wurden die Patienten wiederholt untersucht. Zunächst wurde zu Beginn der Studie eine Baseline Probe abgenommen, deren Ergebnisse als Referenzwerte genutzt wurden. Im Folgenden entspricht diese Probe der Visite 1. Anschließend wurde mit der Therapie entsprechend der Gruppeneinteilung begonnen, jeder Zyklus hatte die Zeitdauer von einem Monat und am jeweils ersten Tag des Zyklus fand die Blutentnahme statt. Bei Abbruch/Beendigung der Therapie wurde eine sogenannte TD Probe („treatment discontinuation“) abgenommen, sowie innerhalb von 15 – 29 Tagen nach der letzten Studienmedikationsgabe eine „End of Treatment“ Probe. (Tab.1)

		Behandlungsphase (Zykluslänge = 28 Tage)					Follow up Phase
Untersuchungszeitpunkte	Screening d -14 bis 0	Zyklus 1 d1	Zyklus 1 d15	Zyklus 2 d1, je d1 pro Zyklus	Zyklus 4,7,10 (weiter jeder 3. Zyklus)	EoT	Follow Up (alle 3 Monate)
Laboruntersuchungen							
Hämatologie	X			X		X	
Klin. Chemie, Elektrolyte	X		X	X		X	
Leberfunktion	X			X		X	
Glucose	X		X	X		X	
PSA		X		X		X	X
Testosteron, LH <sup>1</sup>		X		X	X	X	

**Tab. 1** Zeitpunkte der Probenentnahme, <sup>1</sup> initial auch DHT, FSH

Für Serumproben wurden rote Röhrchen verwendet und für Plasmaproben gelbe Röhrchen. Jedem Patienten wurde ein Zahlencode zugeordnet, wobei die erste Ziffer für das Zentrum stand, die zweite Ziffer für den Patienten. Entsprechend der Zuordnung des Patienten wurden die Röhrchen mit einem Barcode beschriftet. Nach Abnahme wurden die Proben bei mindestens -20° Grad Celsius tiefgefroren und zur Lagerung in die Universitätsklinik des Saarlandes auf Trockeneis transportiert. Das Studienprotokoll enthielt folgende Abbildungen zur Veranschaulichung für das medizinische Personal vor Ort, sowie detaillierte Anweisungen zu Verpackung, Versand und den auszufüllenden, begleitenden Dokumenten.



**Abb. 2.** Anschauungsmaterial Blutentnahme

### 4.3.1 Zentren

Zentrum	Anzahl randomisierte Patienten	Anzahl auswertbare Patienten
2 Berlin	5	4
4 Borken	3	3
5 Duisburg	5	4
6 Hamburg	4	2
7 Homburg	10	10
8 Kempen	2	1
9 Köln	16	15
12 Rostock	4	4
14 Wuppertal	6	6
15 Zwickau	4	4
19 Nürtingen	2	2
21 Wolfsburg	7	4
n = 12	n = 68	n = 59

**Tab. 2** Patientenzuordnung nach Zentren

### 4.3.2 Labordiagnostik

Nach dem Transport der Proben aller Zentren nach Homburg, wurden die Testungen durch das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Die Lagerung erfolgte in der Klinik für Urologie und Kinderurologie, die zu analysierenden Proben wurden von dort wiederum auf Trockeneis in das Zentrallabor transportiert und

dort analysiert. Ausgewertet wurden die Serumspiegel von Testosteron und LH. Zu Beginn der Messphase wurden außerdem die Serumspiegel von FSH und DHEA-S gemessen. Dies geschah in vitro mittels ImmunoAssay Analysegeräten der Firma cobas. Die PSA Serumspiegel wurden in den Zentrallabors der jeweiligen Kliniken beziehungsweise externen Labors der jeweiligen Praxen vor Ort analysiert. Außerdem wurden von einigen Patienten die Serumkonzentrationen von Abirateron selbst und seinem Metaboliten D4A bestimmt. Diese Messungen wurden durch das Helmholtz Institut der Universität des Saarlandes in Saarbrücken durchgeführt.

Folgende Norm- und Grenzwerte wurden den Testungen zu Grunde gelegt.<sup>40,41</sup>

<i>Parameter</i>	<i>Unterer Nachweiswert</i>	<i>Normbereich</i>
LH	0,1 mIU/ml	1,70 – 8,6 mIU/ml
Testosteron	0,03 ng/ml	1,93 – 7,4 ng/ml
PSA	laborabhängig	< 4 ng/ml

**Tab. 3** Norm- und Grenzwerte der untersuchten Laborwerte

#### **4.4 Statistische Auswertung**

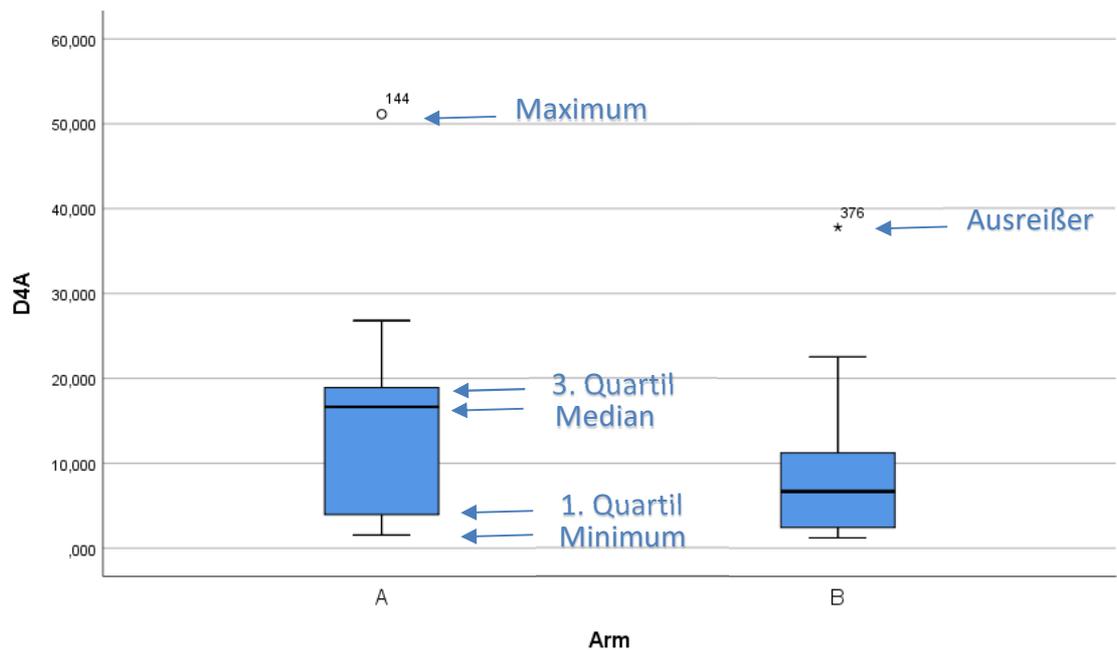
Die Erfassung der Laborergebnisse erfolgte zunächst mit Microsoft Excel, die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 25 durchgeführt. Die deskriptiven Daten wurden in Form von Tabellen und Grafiken dargestellt, dazu gehörten die Laborwerte im zeitlichen Verlauf sowie die Darstellung in Form von Boxplots. Die Darstellung erfolgte auch immer im Vergleich zwischen Gruppe A und B. Mittels Shapiro Wilk Test wurde auf Normalverteilung getestet, die Überprüfung auf Signifikanz der Unterschiede der Mediane erfolgte dementsprechend mittels Mann – Whitney – U Test für unabhängige Stichproben. Die Serumwerte im zeitlichen Verlauf zu beurteilen, half herauszufinden, ob eine ausschließliche Therapie mit Abirateron Acetat + Prednison vergleichbare Auswirkungen auf die Hormonproduktion bewirkt, wie die aktuelle Leitlinientherapie mit zusätzlicher Gabe eines LHRH Analogons. Beurteilt wurde dies anhand der Serum Testosteron- und LH-Spiegel, sowie anhand der Abnahme des PSA Serumlevels.

Bei allen in Homburg erhobenen Messwerten, wurden vom Labor Nachweisgrenzen angegeben. Wurden diese unterschritten, war als Messergebnis ein „<“ Zeichen angegeben. Da mit einem Wert < x nicht gerechnet werden kann, wurde die Ergebnisse mit den Werten in Tabelle 4 ersetzt, um diese auswertbar zu machen. Es ist hier möglich, dass der tatsächliche Wert unter dem angenommenen Wert liegt.

<i>Messwert</i>	<i>Nachweisgrenze</i>	<i>Angenommener Wert</i>
LH	< 0,1 mIU/ml	0,09 mIU/ml
Testosteron	< 0,03 ng/ml	0,029 ng/ml
DHEA-S	< 150 ng/ml	149 ng/ml

**Tab. 4** Anpassung der Messwerte an die Nachweisgrenzen

Sofern die statistischen Ergebnisse in Form von Boxplots dargestellt wurden, finden sich folgende Größen: Minimum, Maximum, Median; 1. , 2. , 3. Quartil. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand (IQA), die Länge der „Antennen“ entspricht 1,5 x IQA. Es werden außerdem extreme Werte dargestellt, die in milde und extreme Ausreißer unterteilt werden können. Milde Ausreißer sind in der Grafik mit „o“ gekennzeichnet und befinden sich in einem Abstand von 1,5 x IQA bis 3 x IQA zur 3. Quartile. Extreme Ausreißer sind in der Grafik mit „\*“ gekennzeichnet und befinden sich einem Abstand von mehr als 3 x IQA zur 3. Quartile.



**Abb. 3** Erläuterung der Boxplot Darstellung

## 5. Ergebnisse

Es wurden 68 Patienten mit mCRPC in zwei Gruppen randomisiert: Patienten in Arm A erhielten wie üblich Abirateron Acetat + Prednison + GnRH Analogon und Patienten in Arm B nur Abirateron Acetat + Prednison. Von den 68 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnten für die vorliegende Arbeit Labordaten von 59 Patienten ausgewertet werden. Davon waren 28 Patienten in Arm A und 31 Patienten in Arm B randomisiert worden. Insgesamt wurden zunächst mehr Patienten randomisiert, jedoch war aus folgenden Gründen nicht immer eine valide Auswertung möglich:

- Es wurde keine Baseline Probe abgenommen.
- Es erfolgte kein Versand der Baseline Probe oder anderer Proben, sodass keine Messung erfolgen konnte.
- Der Patient wurde randomisiert, hat aber nie mit der Therapie begonnen oder entsprach nicht den Einschlusskriterien.

### 5.1 Patientencharakteristika

Grundlegende Patientencharakteristika wurden für alle randomisierten Patienten erfasst, auch für jene, deren Labordaten nicht für die Analyse der Hormonlevel ausgewertet werden konnten. Es wurden Alter, ECOG Status, Gleason Score bei Diagnose, vorangegangene Tumorspezifische Therapie, vorangegangene Hormontherapie, der Zeitabstand der letzten LHRH Gabe bis zum Studientherapiebeginn, die Baseline Serumlevel von Testosteron, Hämoglobin, LDH, AP und PSA, Baseline Schmerzskala, Analgetika Gebrauch, Vorliegen von Metastasierung sowie das Vorliegen messbarer Läsionen nach RECIST Kriterien erfasst und in Tabelle 5 dargestellt.

	Arm A (n = 34)	Arm B (n = 34)
Alter (Jahre)		
Median	74	76
Spannweite	60-83	60-86
ECOG		

0	26 (76)	28 (82)
1	7 (21)	6 (18)
2	1 (3)	0 (0)
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>		
5	1 (3)	1 (3)
6	3 (9)	4 (12)
7	11 (32)	9 (27)
8	7 (21)	8 (23)
9	8 (23)	8 (23)
10	1 (3)	1 (3)
<b>Vorangegangene tumorspezifische Therapie</b>		
Z.n. Prostatektomie	17 (50)	10 (29)
Z.n. Radiotherapie	15 (44)	14 (42)
Z.n. Hormontherapie	34 (100)	34 (100)
<b>Hormontherapie</b>		
Leuprorelin	16 (47)	18 (53)
Goserelin	0 (0)	2 (6)
Buserelin	6 (18)	3 (9)
Pamorelin	3 (9)	4 (12)
Degarelix	4 (12)	0 (0)
Abarelix	0 (0)	0 (0)
Unbekannt	5 (15)	7 (21)
<b>Zeitabstand letzte LHRH Gabe bis Therapiebeginn (d)</b>		
n	31	33
Median	106	97
Spannweite	31-1318	16-270
<b>Baseline Serum Testosteron Level (ng/ml)</b>		
n	34	33
Median	0.08	0.06
Spannweite	0.029-4.210*	0.029-0.429
<b>Metastasierung zum Baseline Zeitpunkt</b>		
nur ossär	14 (41)	15 (44)
Lymphonodal/Weichteilgewebe	3 (9)	3 (9)
Ossär und lymphonodal/ Weichteilgewebe/ Prostata	16 (47)	15 (44)
Keine Metastasierung	1 (3)	1 (3)
<b>Measurable disease (einschließlich Primarius)</b>		
Ja	20 (59)	15 (44)
Nein	14 (41)	19 (56)
<b>Baseline BPI-Score</b>		
0-1	29 (85)	29 (85)
2-3	3 (9)	5 (15)
>3	2 (6)	0 (0.0)
<b>Analgetika Gebrauch zum Baseline Zeitpunkt</b>		
Nein	27 (79)	23 (68)
Ja	7 (21)	11 (32)
<b>Baseline Hämoglobin (g/dl)</b>		
n	34	34
Median	13.1	13.6
Spannweite	8.6-15.5	10.6-15.5

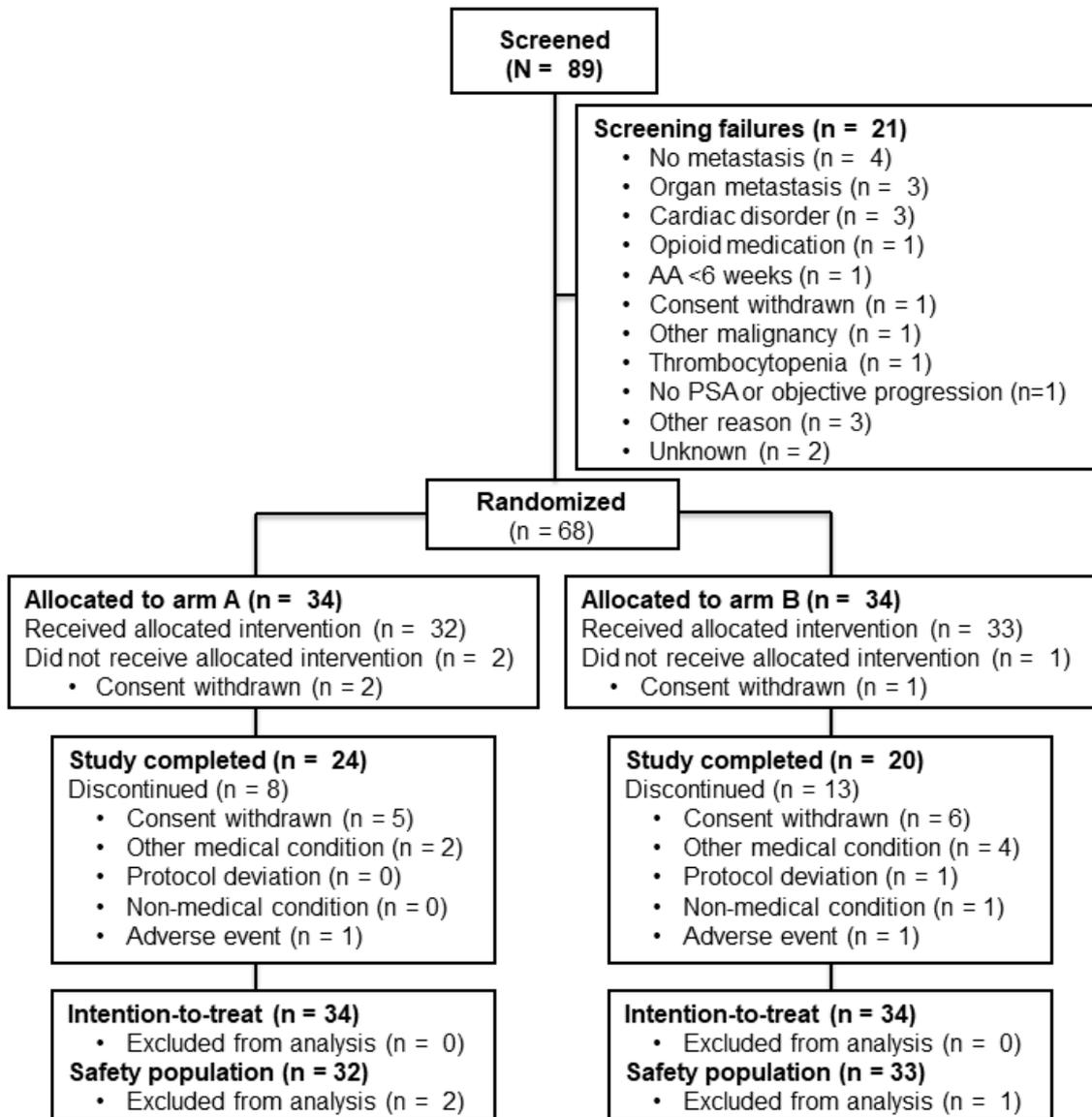
<b>Baseline LDH (IU/L)</b>		
n	30	32
Median	223.5	223.2
Spannweite	126-635	150-550
<b>Baseline Alkalische Phosphatase (IU/L)</b>		
n	33	32
Median	118	87.2
Spannweite	48-319	36-1625
<b>Baseline PSA (ng/ml)</b>		
N	34	34
Median	31.9	19.50
Range	0.17-313.2	1.97-1680

**Tab. 5** Demographische und Patientencharakteristika (ITT population). Die Daten sind wenn nicht anders angegeben in n (%) dargestellt. \*Zwei Patienten wurde trotz Serumtestosteron über dem Kastrationslevel eingeschlossen.

## 5.2 Überblick über die Ergebnisse der Gesamtstudie und primäre Endpunkte

Zwischen Mai 2014 und März 2018 konnte ein Screening von insgesamt 89 Patienten an 12 Studienzentren in Deutschland durchgeführt werden, wovon 68 zufällig mit einer Ratio von 1:1 (Abb. 4) den beiden Studienarmen zugeteilt wurden. So schloss jeder Studienarm 34 Patienten ein. Von diesen mussten 4 Patienten in Arm A und 3 Patienten in Arm B ausgeschlossen werden, weil sie nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Zwei Patienten in Arm A und einer in Arm B erhielten nicht die Studienmedikation. Die Studie wurde von 26 Patienten in Arm A und 21 Patienten in Arm B dem Protokoll entsprechend abgeschlossen. Die mediane Behandlungsdauer der Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausschieden betrug 93 Tage in Arm A und 394 Tage in Arm B. In beiden Studienarmen schieden 6/34 Patienten (17.6%) innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn aus. Die Dosierungs-Compliance bei der Behandlung, welche regelmäßig durch Überprüfung der Medikamenteneinnahme bei der 4-wöchigen Visite erfragt wurde war sehr gut, nur 0,1% der AA Dosen wurden verpasst oder vergessen. Die intention-to-treat Population schloss 68 Patienten ein, mit je 34 Patienten pro Arm. Grundlegende Patientencharakteristika waren ausgeglichen in beiden Studienarmen. Das mediane Alter in Arm A betrug 74 Jahre (60-83 Jahre) und in Arm B 76 Jahre (60-86 Jahre). Alle Patienten waren

zuvor mit einer Hormontherapie behandelt worden. Der mediane Baseline Serum-Testosteronspiegel betrug 0.08 ng/ml in Arm A und 0.06ng/ml in Arm B. Das mediane Baseline PSA Level betrug 31,9 ng/ml in Arm A und 19,5 ng/ml in Arm B. Bei 20 Patienten in Arm A (59%) und 15 Patienten in Arm B (44%) war zur Baseline Erhebung eine messbare Läsion nach RECIST Kriterien nachweisbar.

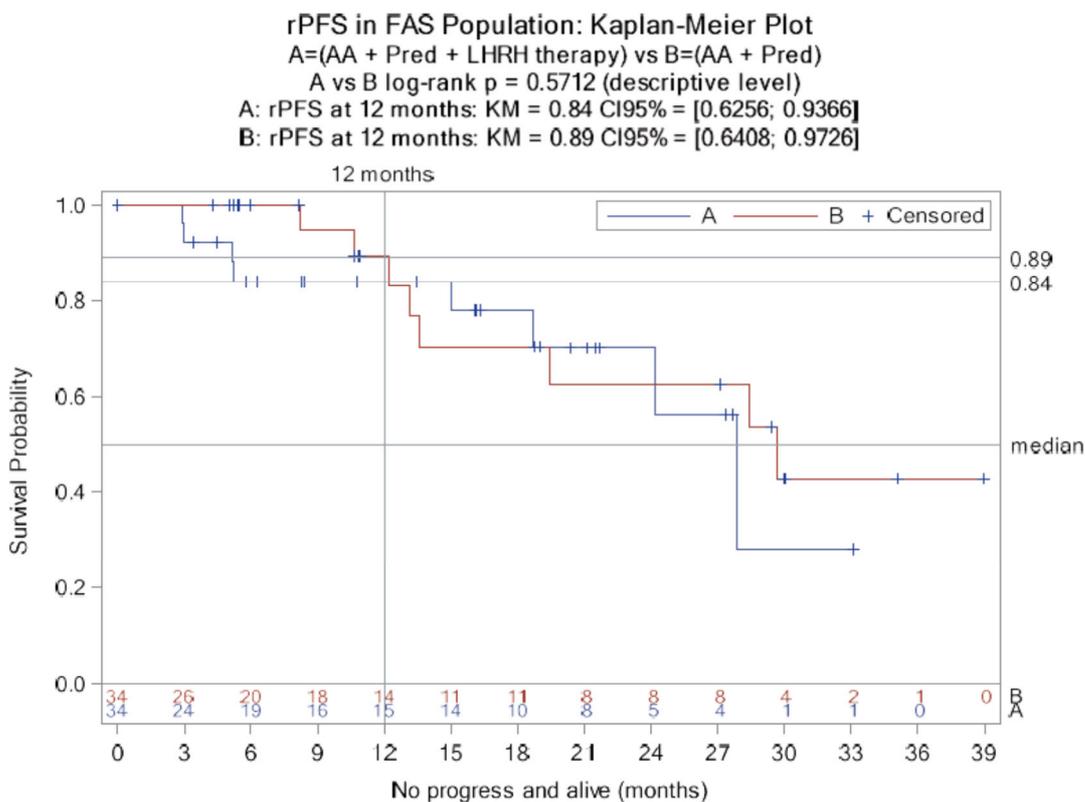


**Abb. 4** Flowchart Randomisierung (Consort Diagramm)

## Primäre Endpunkte

### rPFS

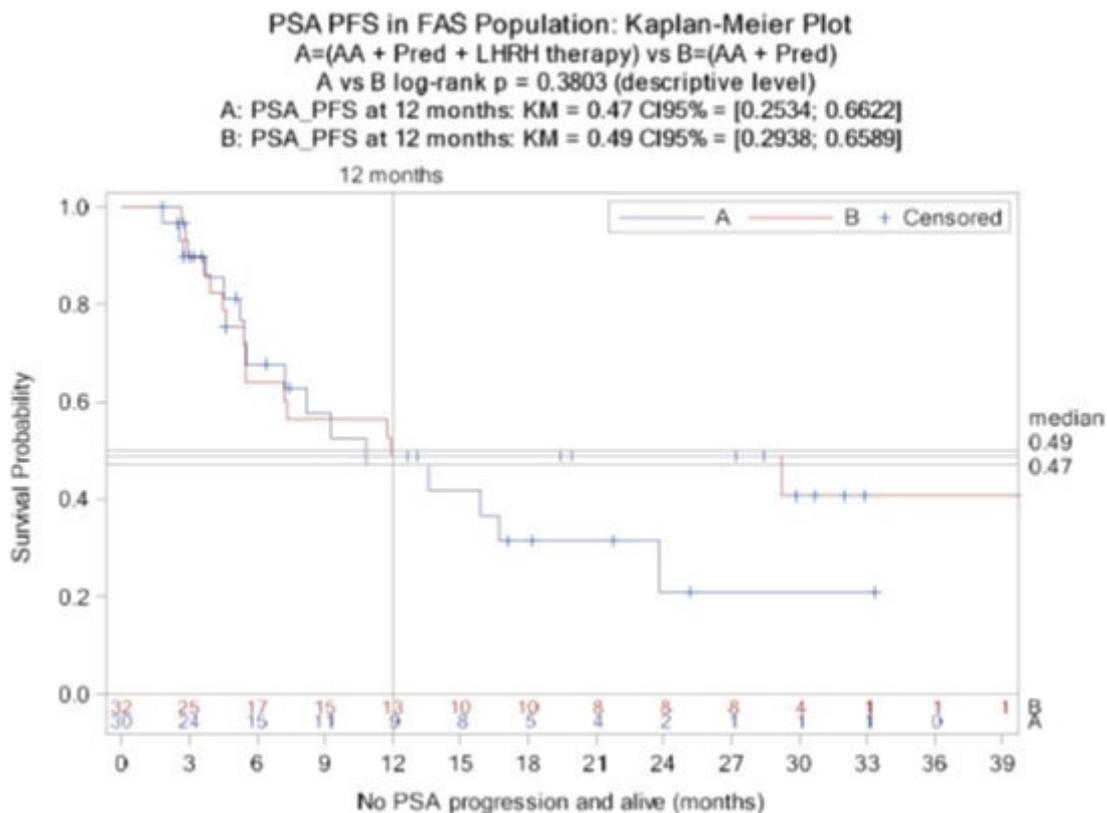
Als wichtigster primärer Endpunkt wurde für die Studie das radiologische progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten herangezogen. Die Analyse basierte auf der ITT Population. Entsprechend der FAS Analyse (Abb. 6) zeigte sich die rPFS Rate in Arm A mit 0.84 (95% KI: 0.6256 – 0.9366) und 0.89 in Arm B (95%KI 0.6408 – 0.9726). Entsprechend der PCWG2-Kriterien<sup>75</sup>, wurde außerdem das PSA Ansprechen bestimmt, also die Rate der Patienten, die 3 Monate nach Therapiebeginn einen PSA Abfall von mindestens 50% zum Ausgangswert zeigten. Diese betrug 64.7% (22/34 Patienten) in Arm A und 73,5% (25/34 Patienten) in Arm B.



**Abb. 5** Kaplan-Meier Kurven des rPFS für die ITT Population (FAS Analyse). Ergebnisse nach 12 Monaten (primärer Endpunkt), einschließlich 95% Konfidenzintervall für beide Arme, sowie Ergebnis des log-rank p Testes<sup>90</sup> (Grafik erstellt von P. Jaehnig)

## PSA Progress

Weiterhin wurde das Zeitintervall von Randomisierung bis PSA Progress, ebenfalls entsprechend PCWG2 Kriterien, bestimmt. Dafür mussten Patienten mindestens 3 Therapiezyklen erhalten haben. In der Analyse der ITT Population (Abb. 6) war die Rate für PSA Progress 0,49 in Arm A (95% KI: 0.2534 to 0.6622) und 0,49 in Arm B (95% KI: 0.2938 to 0.6589).



**Abb. 6** Kaplan-Meier Kurven der Zeitspanne bis zum PSA Progress für die ITT Population. Ergebnisse nach 12 Monaten, einschließlich 95% Konfidenzintervall für beide Arme, sowie Ergebnis des log-rank P Testes<sup>90</sup> (Grafik erstellt von P. Jaehnig)

### Objektives Ansprechen

Das objektive Ansprechen wurde entsprechend eCRF dokumentiert, anhand der RECIST 2.0 Kriterien durch die Untersuchenden vor Ort bewertet und durch die Hauptuntersuchenden der Studie überprüft und falls nötig korrigiert. Zum Baseline Zeitpunkt wurde das objektive Ansprechen für 20/32 Patienten (59%) in Arm A und 15/34 Patienten (44%) in Arm B dokumentiert. Vorhandene Daten für diese Patienten 12 Monate nach Therapiebeginn werden in Tab. 6 dargestellt. Eine komplette Remission konnte für 4/20 Patienten (20%) in Arm A und 3/15 Patienten (20%) in Arm B, eine Teilremission für 4/20 Patienten (20%) in Arm A und 3/15 Patienten (20%) in Arm B erreicht werden. Der Status stabile Erkrankungssituation (stable disease) hingegen für 8/20 Patienten in Arm A (40%) und 7/15 Patienten (46,7%) in Arm B. Ein Progress zeigte sich bei 2/20 Patienten (10%) in Arm A und 0/15 Patienten in Arm B. Für jeweils 2 Patienten pro Arm konnten die Daten nicht ausgewertet werden.

	Arm A (N = 34)	Arm B (N = 34)
<b>rPFS nach 12 Monaten</b>		
Rate	0.84	0.89
95% KI	0.6256 to 0.9366	0.6408 to 0.9726
p-Wert (log-rank)	0.5712	
<b>PSA response</b>		
Rate	22 (64.7)	25 (73.5)
<b>PSA-Progress nach 12 Monaten</b>		
Rate	0.49	0.49
95% KI	0.2534 to 0.6622	0.2938 to 0.6589
p-Wert (log-rank)	0.3803	
<b>Objektives Ansprechen*</b>		
Complete response	4 (20)	3 (20)
Partial response	4 (20)	3 (20)
Stable disease	8 (40)	7 (46.7)
Progressive disease	2 (10)	0 (0)
Nicht auswertbar	2 (10)	2 (13.3)

**Tab. 6** Efficacy analysis (ITT population). Falls nicht anders angegeben, wurden die Daten in % dargestellt. \* Basierend auf der Anzahl der randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zum Baseline Zeitpunkt. (Arm A: 20 Patienten, Arm B: 15 Patienten)

## 5.3 Hormone der Hypophysen - Gonaden – Achse

### 5.3.1 LH

Bei Patienten, die in Arm A randomisiert wurden, lag der Wert unabhängig vom Zeitpunkt im Median bei 0,09 mIU/ml und somit unter der Nachweisgrenze von 0,1 mIU/ml (Tabelle 7). Die Patienten in Arm A erhielten zusätzlich ein GnRH Analogon, es zeigte sich somit eine Suppression der LH Ausschüttung. Dagegen zeigte sich bei Patienten, die in Arm B randomisiert wurden und kein GnRH Analogon erhielten, dass sich der LH Serumspiegel mit Absetzen des GnRH Analogons innerhalb von 3 Monaten in den Normwertbereich (4,0-8,6 mIU/ml) erholt, zunächst auf hochnormale Werte ansteigt und sich anschließend bei einigen Patienten normalisiert, bei anderen im hochnormalen Bereich verbleibt (Tabelle 8).

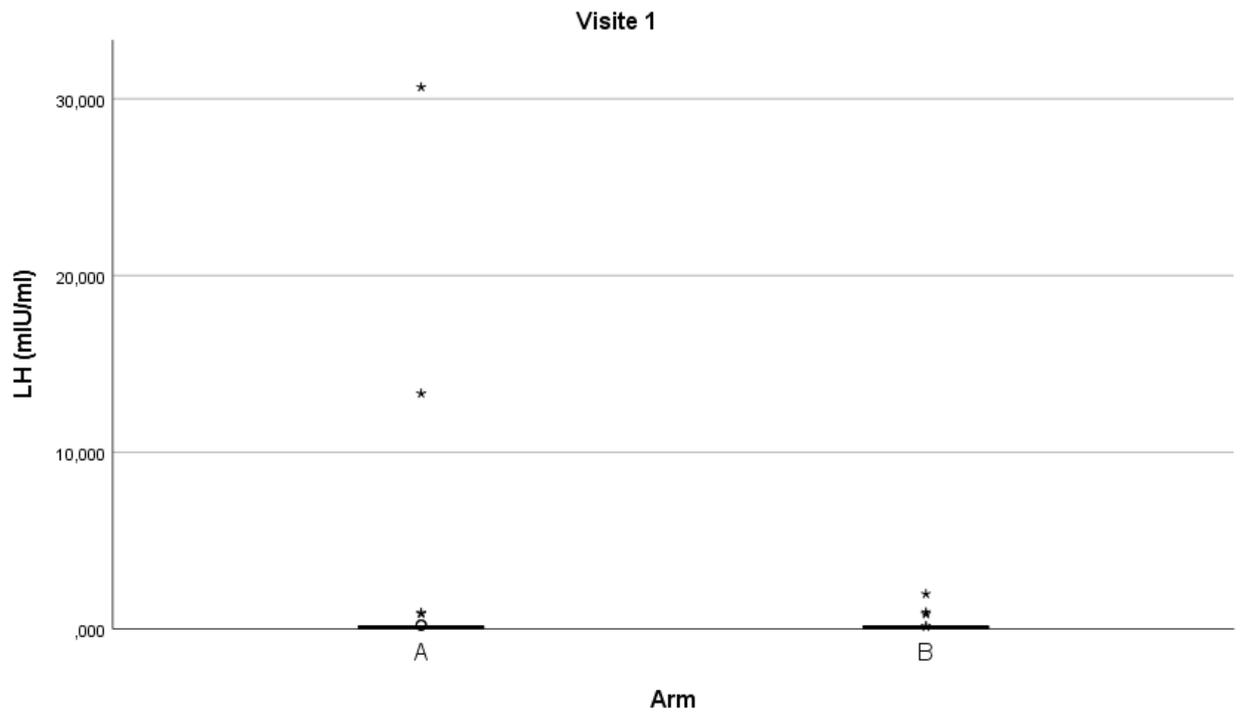
	<b>Arm A</b>		
<i>Visite</i>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>EoT</b>
<i>Median</i>	0,09	0,09	0,09
<i>Spannweite</i>	30,57	1,57	5,33
<i>Minimum</i>	0,09	0,09	0,09
<i>Maximum</i>	30,66	1,66	5,42

**Tab. 7** Ergebnisse der LH Messung (mIU/ml) für Arm A

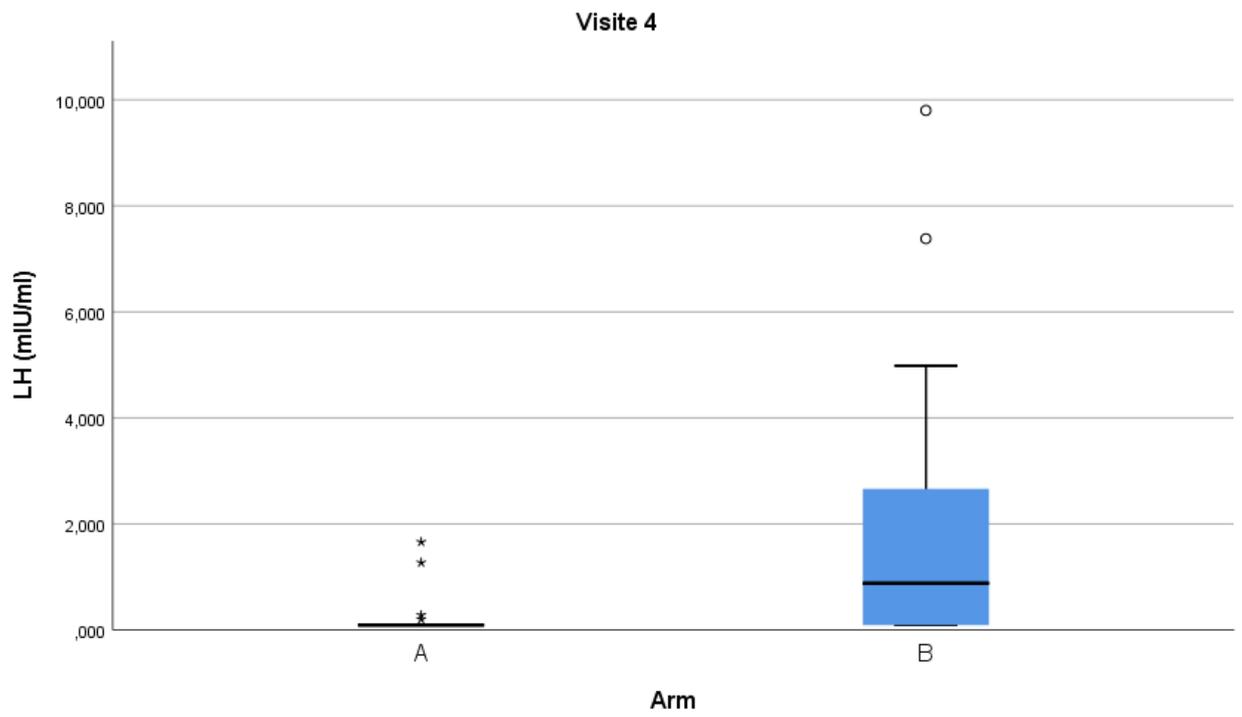
	<b>Arm B</b>		
<i>Visite</i>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>EoT</b>
<i>Median</i>	0,09	0,88	12,27
<i>Spannweite</i>	1,89	9,71	23,4
<i>Minimum</i>	0,09	0,09	0,09
<i>Maximum</i>	1,98	9,8	23,49

**Tab. 8** Ergebnisse der LH Messung (mIU/ml) für Arm B

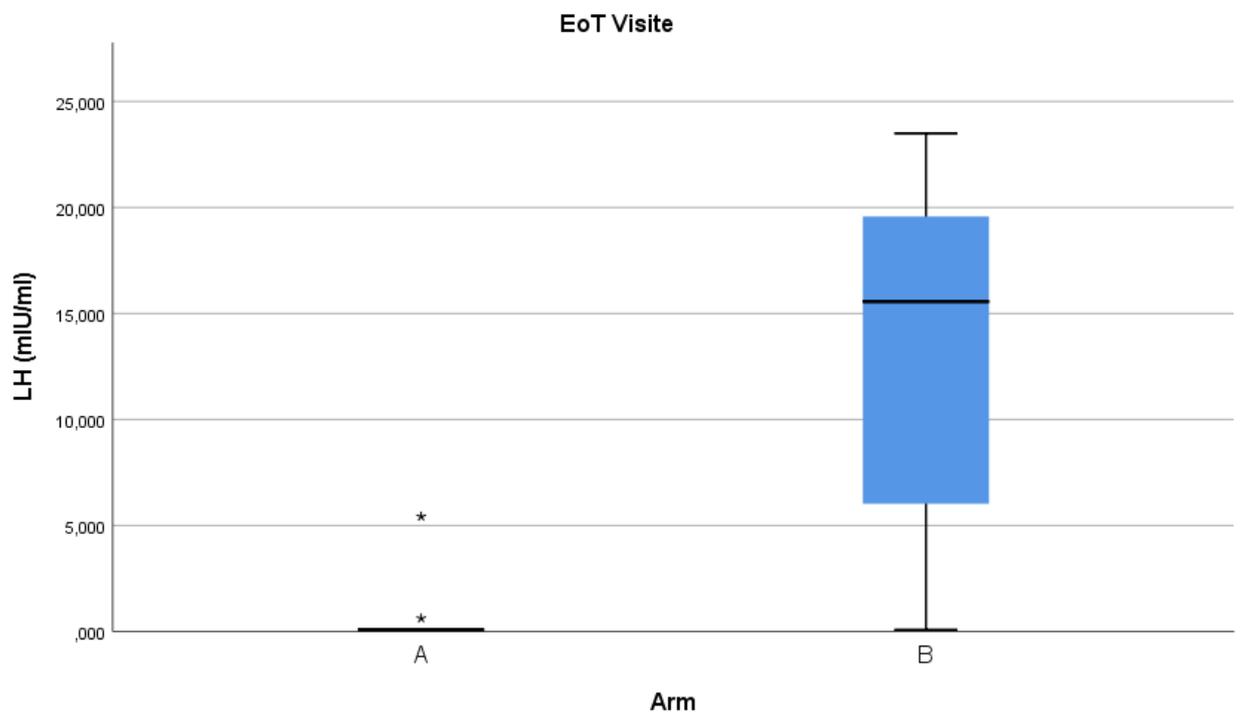
In den Abbildungen 7-9 werden in Form von Boxplots die LH Werte zu den Zeitpunkten Baseline, nach 3 Monaten, sowie nach Therapieende (EoT) dargestellt.



**Abb. 7** Boxplot LH Messung Baseline (Visite 1)



**Abb. 8** Boxplot LH Messung nach 3 Monaten (Visite 4)

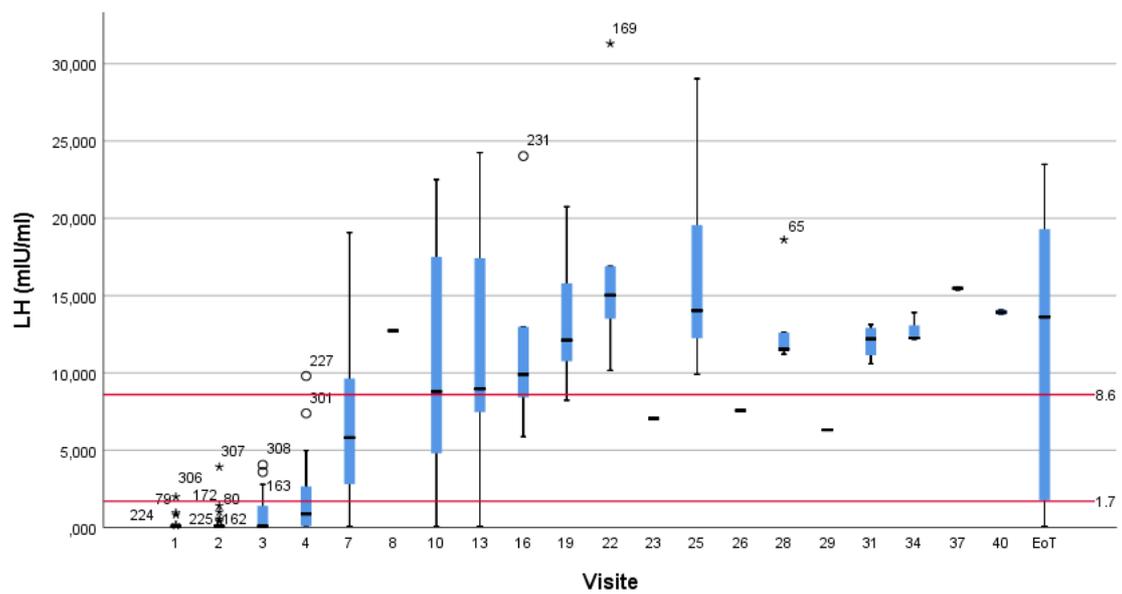


**Abb. 9** Boxplot LH Messung zum EoT Zeitpunkt

Abbildung 10 zeigt einen Boxplot der LH Werte zu verschiedenen Entnahmezeitpunkten in Arm B. Folgende Referenzwerte wurden der Messung zu Grunde gelegt (Tab. 9):

Perzentile	50	5	95
LH mIU/ml	4	1,7	8,6

**Tab. 9** Referenzwerte der LH Messung



**Abb.10** Boxplot LH Messung in Arm B zu verschiedenen Messzeitpunkten

Da die Werte für die LH – Messung nicht normalverteilt waren, (Tabelle 10) wurde zur Signifikanztestung das Verfahren des Mann - Whitney- U - Tests angewandt. Mit einem p-Wert < 0,05 konnte gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt des 3. Therapiezyklus (Visite 4) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Arm A und B besteht. Gleiche Ergebnisse konnten für alle weiteren Zeitpunkte festgestellt werden (Tab. 11).

Shapiro-Wilk				
LH	Arm	Statistik	n	Signifikanz
	A	0,346	27	<0,001
	B	0,764	29	<0,001

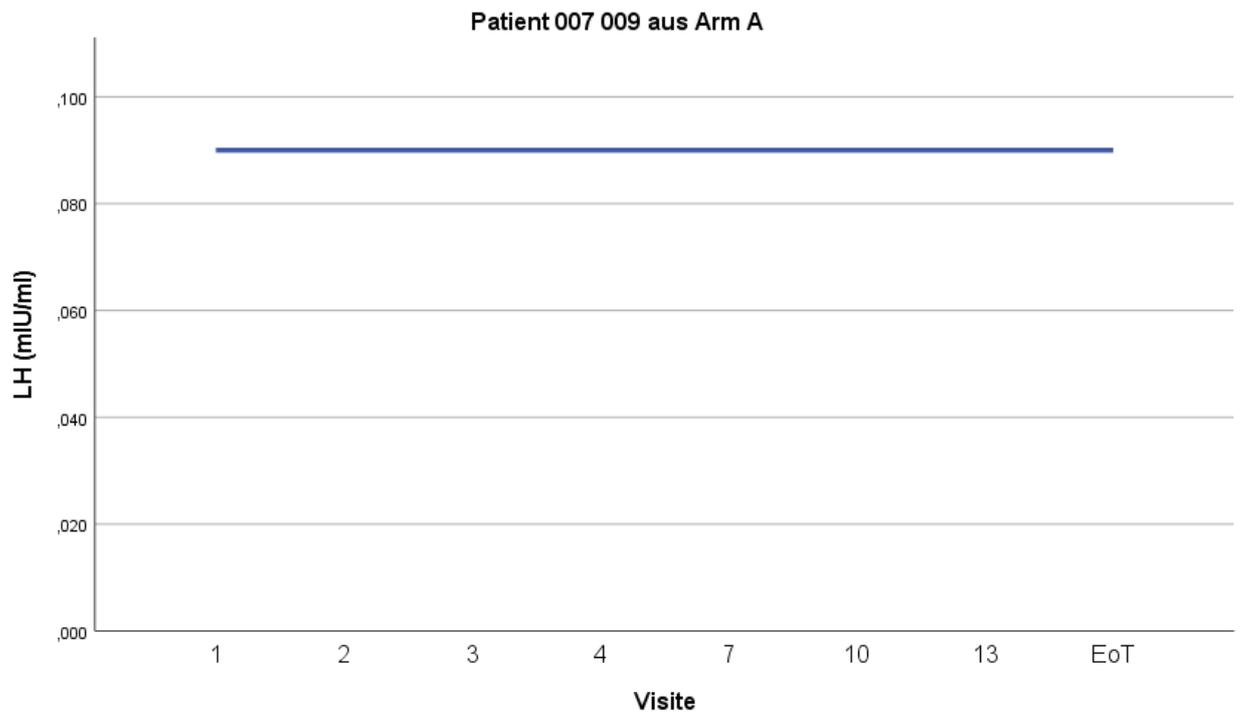
**Tab. 10** Test auf Normalverteilung der LH Werte in Arm A und B

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung von LH ist über die Kategorien Arm A und B identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	<0,001	Nullhypothese ablehnen
Asymptotische Signifikanzwerte werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.			

**Tab. 11** Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der LH Werte in Arm A und B

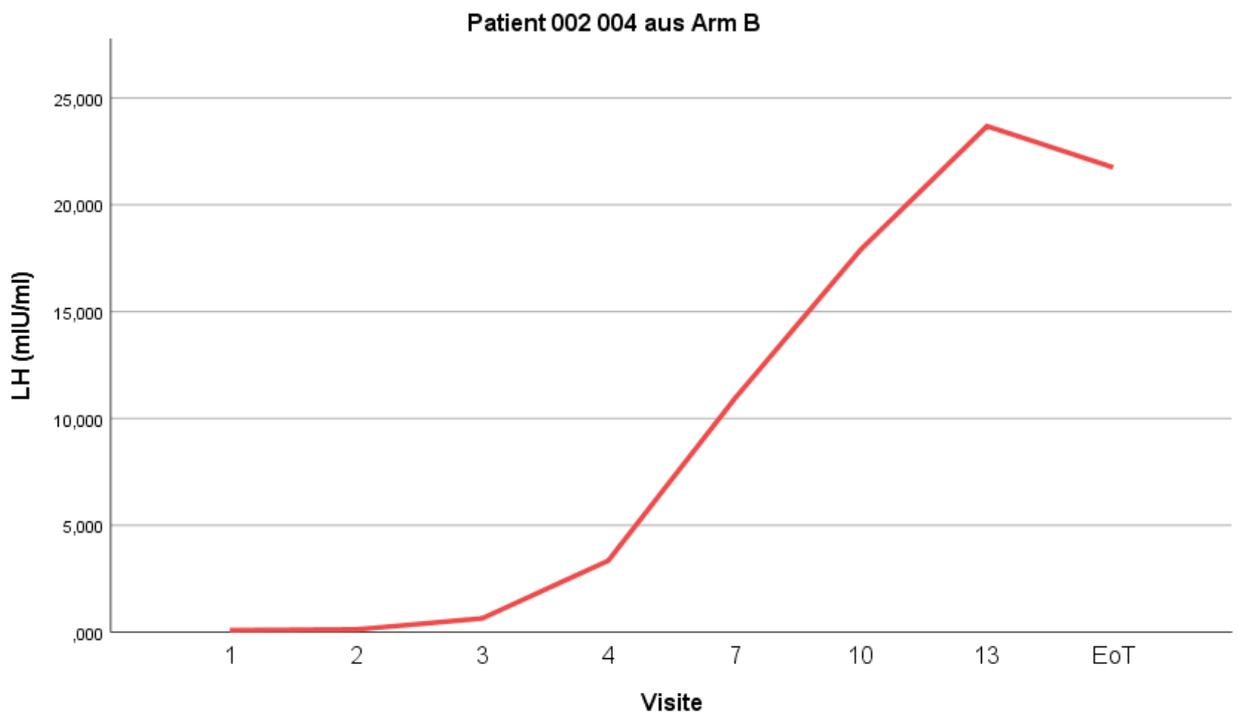
Im Sinne der Sensitivitätsanalyse wurden die zuvor genannten Rechnungen auch mit den Werten 0,01 und 0,00 durchgeführt. Entsprechend Tabelle 11 zeigte sich auch mit den niedriger gewählten Werten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Arm A und B, sodass auf eine weitere dezidierte Darstellung verzichtet wurde.

Beispielhaft lässt sich die Entwicklung der LH Werte an zwei Patienten darstellen. In Arm A Patient 007 009, der von Visite 1 bis zur EoT Visite eine durchgängige Supprimierung der LH Ausschüttung mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze zeigt (Abb. 11).



**Abb. 11** Boxplot LH Verlauf Patient 007 009

In Arm B dagegen zeigt sich bei Patient 002 004 im Verlauf ein Anstieg des LH Spiegels von unterhalb der Nachweisgrenze auf Werte bis 23,68 mIU/ml (Abb. 12).



**Abb. 12** Boxplot LH Verlauf Patient 002 004

### 5.3.2 Testosteron

Für die Messung des Testosterons ergab sich nach Visite 1 über alle Messzeitpunkte hinweg für beide Arme ein Median von 0,029 ng/ml, somit ein Wert unter der Nachweisgrenze von 0,03 ng/ml und unter dem Kastrationslevel von 0,5 ng/ml. Normwerte für Männer  $\geq 50$  Jahre liegen bei 1,93 - 7,4 ng/ml. Trotz der schnellen Erholung der LH Werte zeigten alle unten genannten Patienten über die gesamte Therapiedauer Testosteronwerte unter dem Kastrationslevel, mit lediglich einer Ausnahme wo der Spiegel mit 0,68 ng/ml minimal über dem Kastrationslevel lag.

Es ist zu beachten, dass zwei Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die formal nicht den Einschlusskriterien entsprachen, da sie bei Visite 1 ein Serum Testosteron Level  $> 0,5$  ng/ml vorwiesen. Die Auswertung erfolgte daher im Sinne der intention-to-treat Analyse.

Tabellen 12 und 13 zeigten die Testosteron Werte zum Baseline Zeitpunkt, sowie kumuliert für alle anderen Visitenzeitpunkte.

	<i>Arm A (n=28)</i>	
Visite	<i>1</i>	<i>Alle weiteren Visiten</i>
Median	0,08	0,029
Spannweite	4,181	0,651
Minimum	0,029	0,029
Maximum	4,210	0,680*
Mittelwert	0,27911	0,03234
95% KI Intervall	0,02 – 0,58	0,03 – 0,04

**Tab. 12** Testosteronmessung Arm A, \*Ausreißer Patient 005003

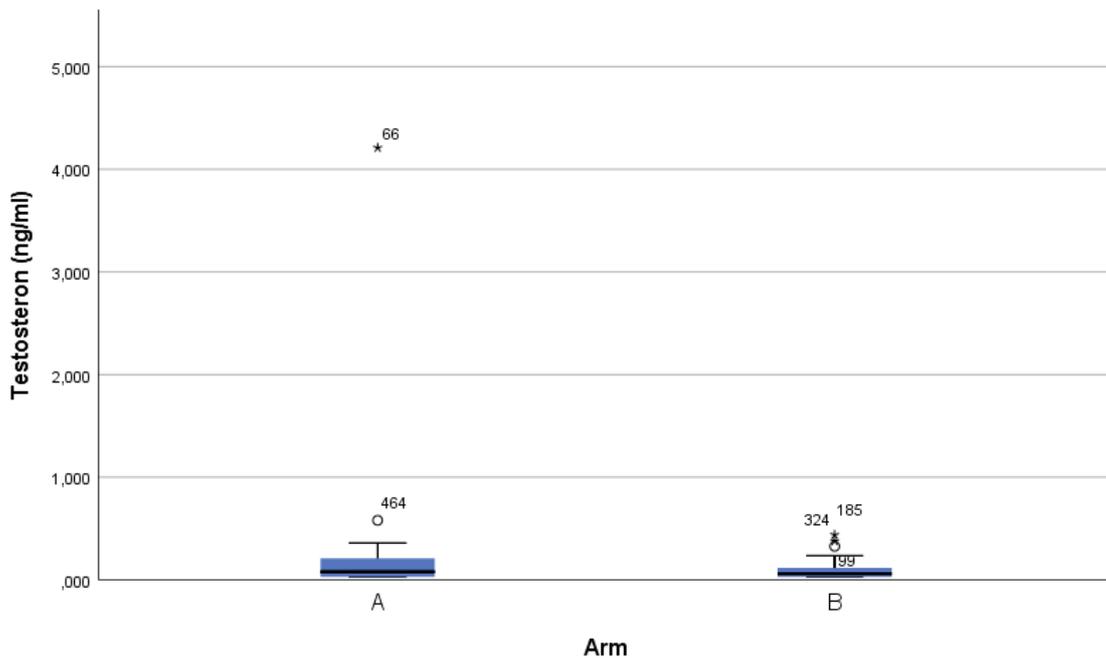
	<i>Arm B (n=31)</i>	
Visite	<i>1</i>	<i>Alle weiteren Visiten</i>
Median	0,06	0,029
Spannweite	0,41	5,121
Minimum	0,029	0,029
Maximum	0,439	5,15
Mittelwert	0,10352	0,10955
95% KI Intervall	0,06 – 0,14	0,04 – 0,18

**Tab. 13** Testosteronmessung Arm B

Zusätzlich können verschiedene Entnahmezeitpunkte direkt verglichen werden:

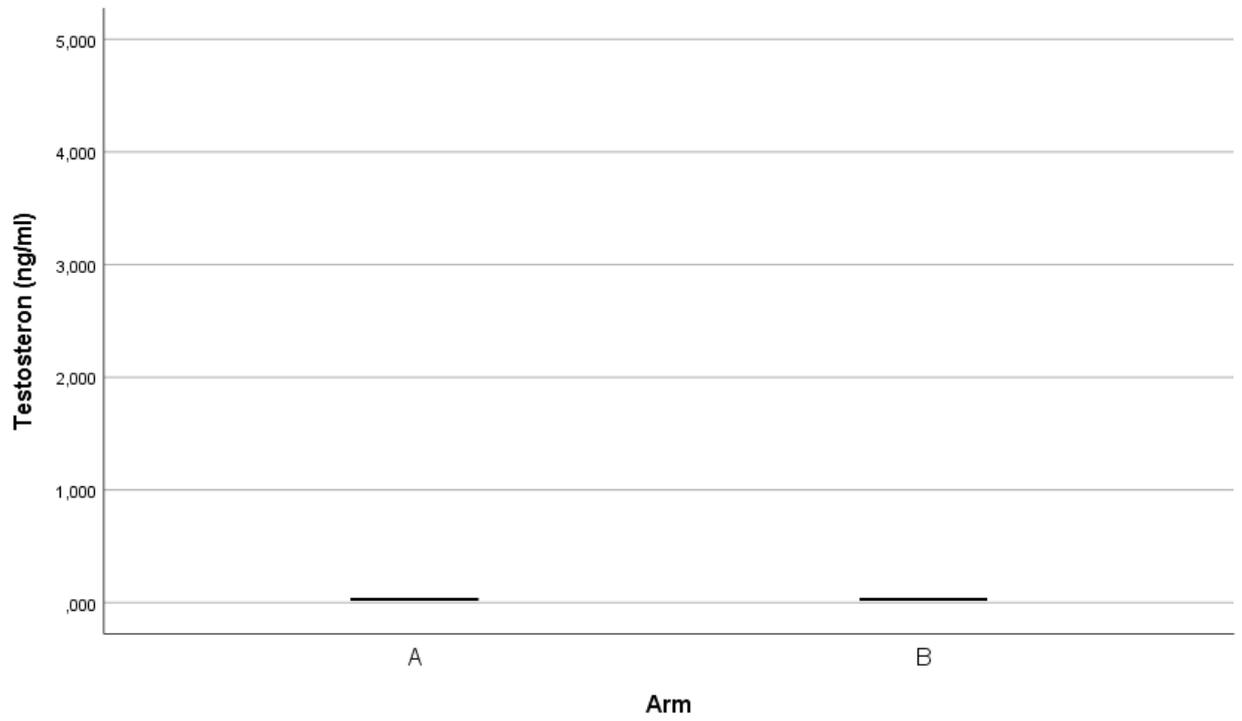
	Arm A (n=28)			Arm B (n=31)		
	Median	IQA	range	Median	IQA	range
Visite 1 (Baseline)	0,08	0,198	4,181	0,06	0,094	0,410
Visite 2 (nach einem Monat)	0,029	0,000	0,000	0,029	0,000	0,000
Visite 4 (nach 3 Monaten)	0,029	0,000	0,000	0,029	0,000	0,121
Visite EoT	0,029	0,000	0,000	0,029	1,861	5,121

**Tab. 14** Median, Interquartilenabstand und range der Testosteron Werte zu den Zeitpunkten 1,2,4,EoT

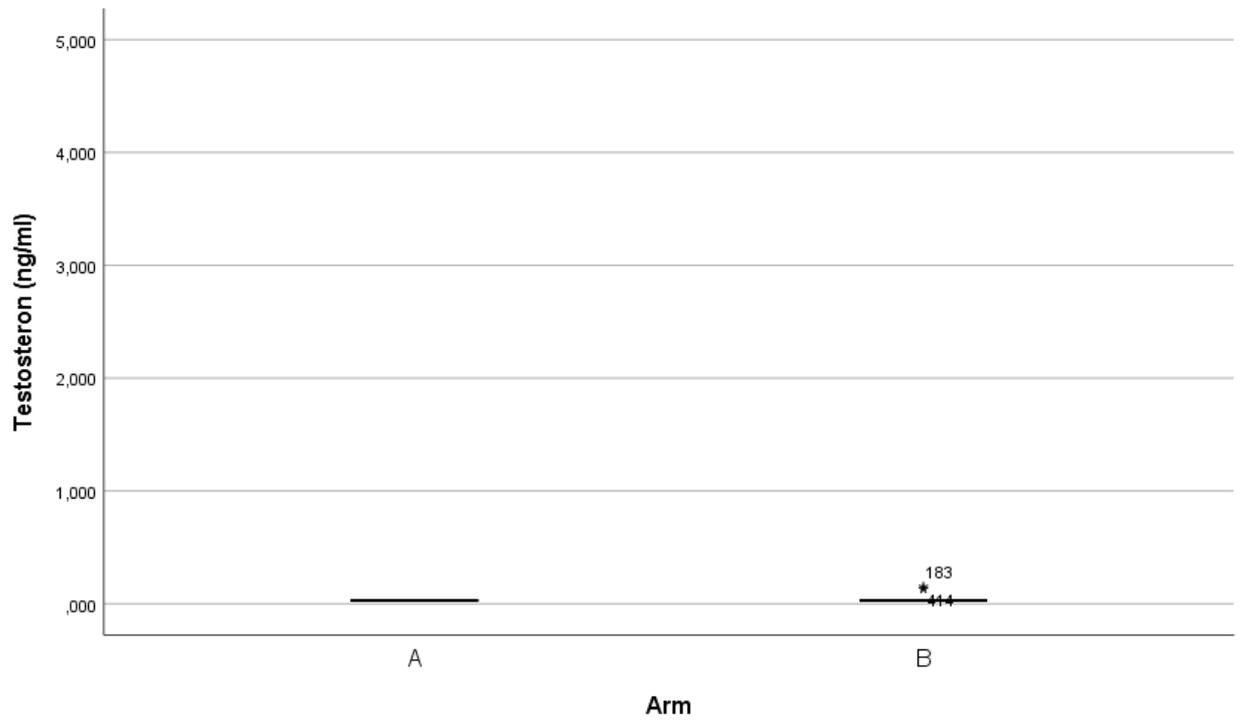


**Abb. 13** Boxplot Testosteron Messung Baseline (Visite 1)

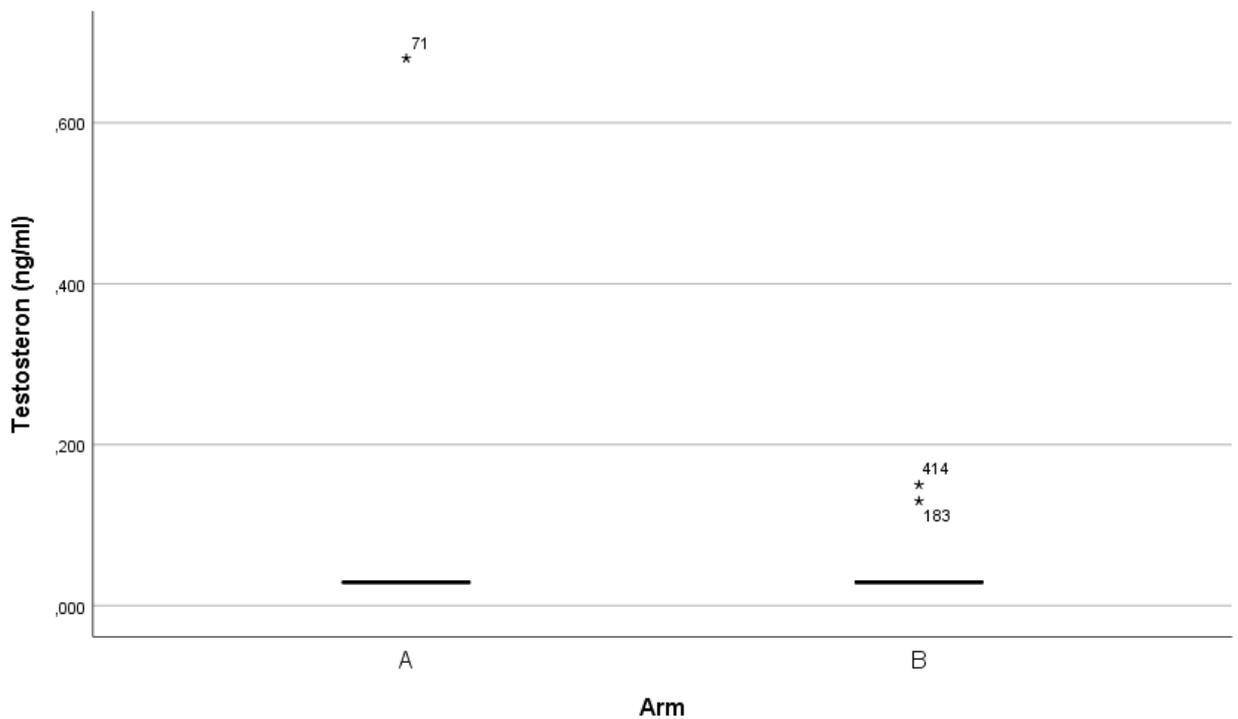
Die Abbildungen 13 bis 17 zeigen Boxplots der Testosteron Werte zum Baseline Zeitpunkt, einen und drei Monate nach Therapiebeginn, kumuliert für alle Messzeitpunkte (ohne Baseline und EoT Visite), sowie nach Therapieende (EoT).



**Abb. 14** Boxplot Testosteron Messung nach einem Monat (Visite 2)

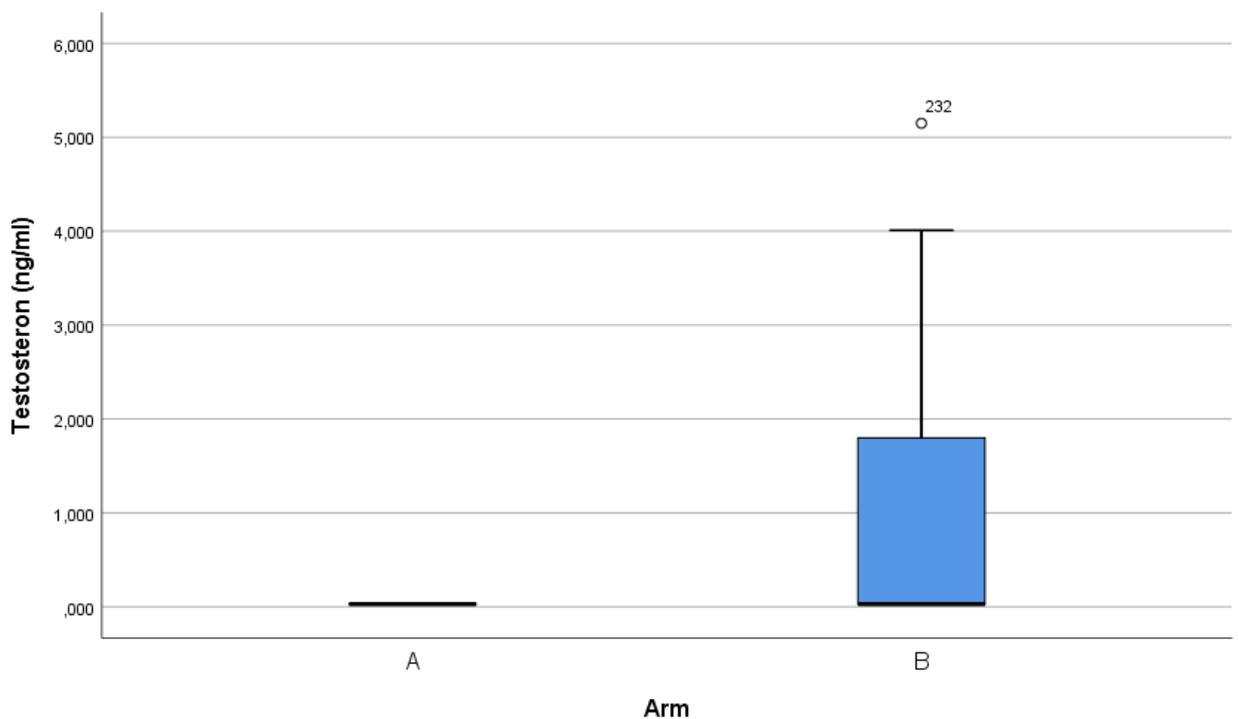


**Abb.15** Boxplot Testosteron Messung nach drei Monaten (Visite 4)



**Abb. 16** Visiten kumuliert (ohne 1, EoT) \* Ausreißer in Arm A: Pat. 005003

Die abschließende Blutentnahme fand zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt, je nachdem wie lange die Patienten an der Studie teilgenommen haben. Hierbei handelte es sich um Zeiträume zwischen drei und 43 Monaten.



**Abb. 17** Boxplot Testosteron Messung EoT

### Shapiro-Wilk

Testosteron	Arm	Statistik	n	Signifikanz
	A	0,093	222	<0,001
	B	0,156	250	<0,001

**Tab. 15** Test auf Normalverteilung der Testosteronwerte in Arm A und B

Da die Werte für die Testosteron – Messungen nicht normalverteilt waren (Tabelle 15), wurde das Verfahren des Mann – Whitney - U - Tests zur Signifikanztestung angewandt. Wir konnten zeigen, dass bei einem p-Wert > 0,05 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Arm A und B bestand (Tab. 16).

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung von Testosteron ist über die Kategorien Arm A und B identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,203	Nullhypothese beibehalten
Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.			

**Tab. 16** Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der Testosteron Werte in Arm A und B

Im Sinne der Sensitivitätsanalyse wurden die zuvor genannten Rechnungen auch mit den Werten 0,001 und 0,000 durchgeführt. Entsprechend Tabelle 16 zeigte sich auch mit den niedriger gewählten Werten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Arm A und B, sodass auf eine weitere dezidierte Darstellung verzichtet wurde.

### 5.3.2.1 Testosteron Anstieg

Bei 6 der 31 Patienten in Arm B zeigte sich bei der EoT Visite ein Anstieg des Serumentestosterons über das Kastrationslevel. Diese Entnahmen fanden mit einem Zeitabstand zwischen 15 und 28 Tagen nach Therapieende (= treatment discontinuation) statt.

<i>Patient</i>	<i>Testosteron</i>	<i>Zeitabstand</i>	<i>Grund für Therapieende</i>	<i>Dauer Verbleib in Studie</i>
005 001	2,93 ng/ml	15 d	Radiologischer Progress	25 mon
007 013	4,01 ng/ml	28 d	Klinischer Progress	13 mon
007 014	1,62 ng/ml	19 d	Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen	3 mon
009 005	5,15 ng/ml	21 d	Klinischer Progress	17 mon
009 015	1,98 ng/ml	21 d	Radiologischer Progress	14 mon
014 008	1,59 ng/ml	20 d	Radiologischer Progress	9 mon

**Tab. 17** Testosteron Anstieg ausgewählter Patienten

Die LH und Testosteron Werte einer dieser Patienten in Arm A (Patient 005003) zeigte eine Non-Compliance sowohl bezüglich der AA als auch der LHRH Einnahme/Applikation, mit einem Testosteron Peak in Zyklus 19 und dem vorübergehenden Anstieg der LH Level in Zyklus 13-19. Die Medikamenten-Incompliance konnte bei der Kontrolle der eingenommenen AA Tabletten bestätigt werden.

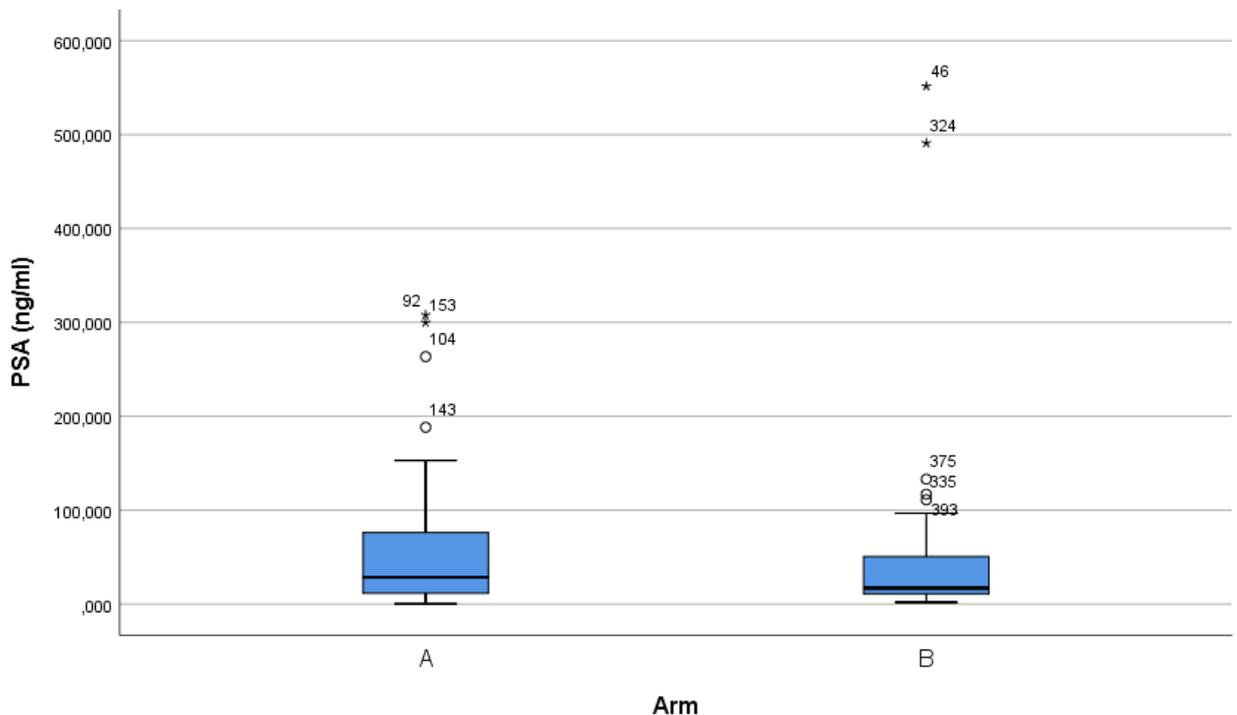
## 5.4 PSA

Vor Beginn der Therapie zeigten die Patienten in Arm A im Median einen PSA Wert von 28,52 ng/ml und in Arm B von 17,00 ng/ml. Nach vier Wochen sanken die Werte auf 12,77 und 5,43 ng/ml und nach 3 Monaten weiter auf 10,43 und 4,42 ng/ml.

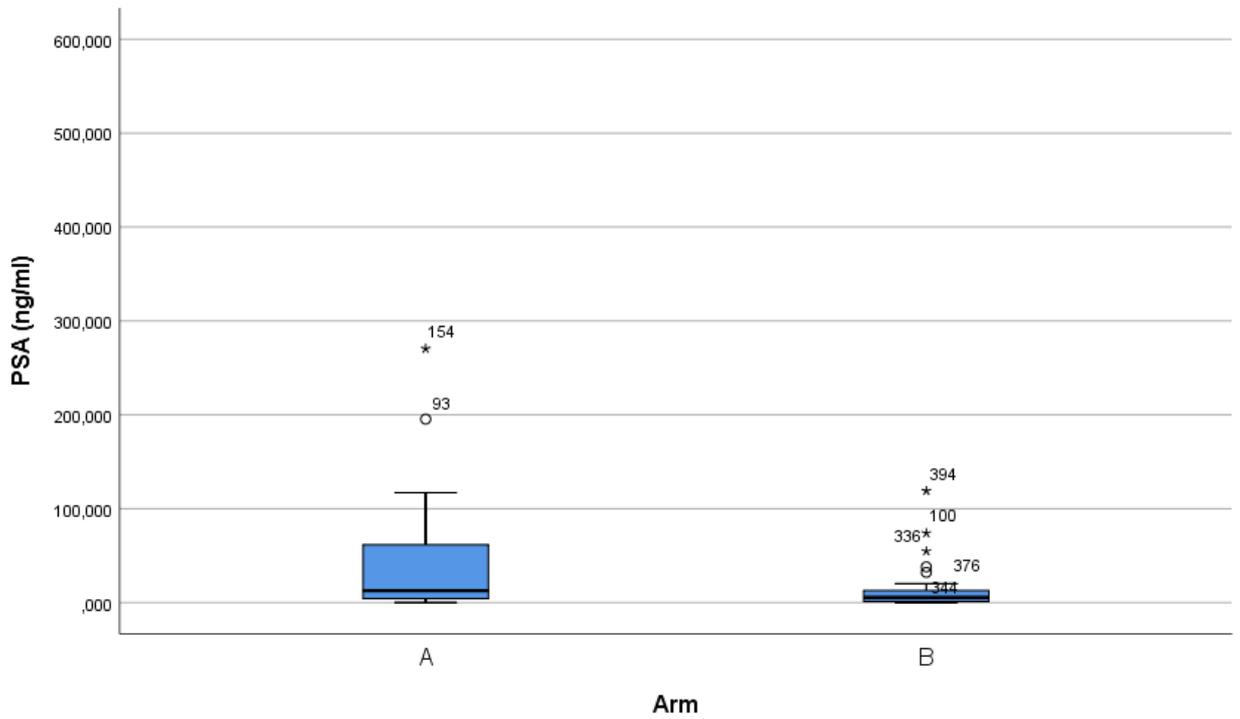
Visite	Arm A (n=28)			Arm B (n=31)		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
1 (Baseline)	28,52	0,17	307,9	17,00	1,9	1680,0
2 (nach einem Monat)	12,77	0,03	270	5,43	0,14	119,0
4 (nach 3 Monaten)	10,34	0,03	328,1	4,42	0,04	103,0
EoT	76,31	0,24	844,0	12,26	0,03	662,27

**Tab. 18** PSA Mediane zu den Zeitpunkten 1, 2, 4, EoT

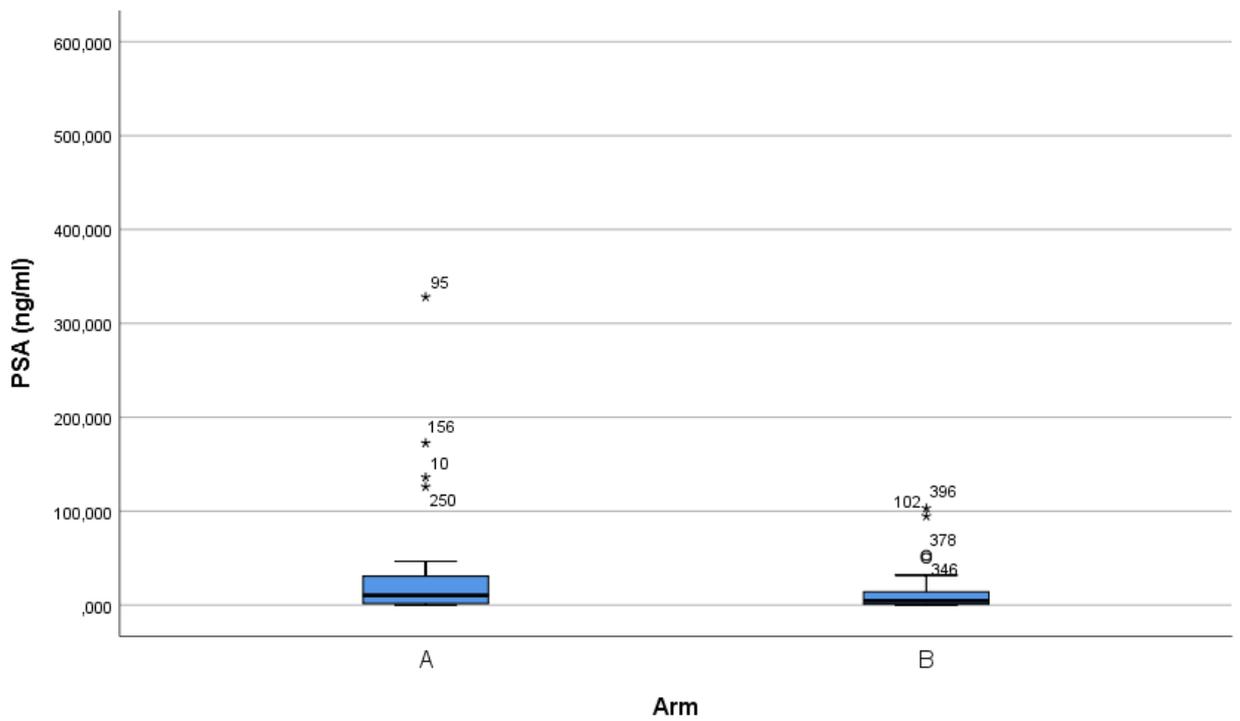
Die Abbildungen 18-21 zeigen die PSA Werte im Vergleich der beiden Studienarme zum Baseline Zeitpunkt, nach 1 und 3 Monaten, sowie nach Studienende.



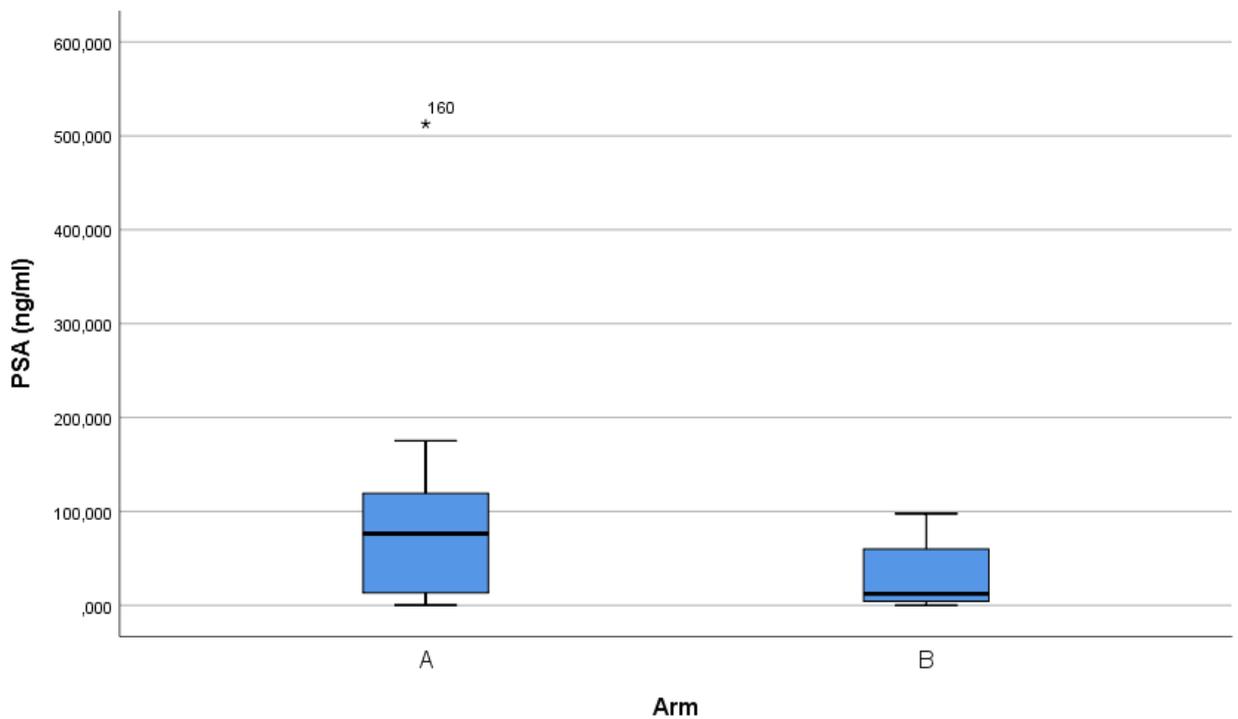
**Abb. 18** Boxplot PSA Messung zum Baseline Zeitpunkt (Visite 1)



**Abb. 19** Boxplot PSA Messung nach einem Monat (Visite 2)



**Abb. 20** Boxplot PSA Messung nach 3 Monaten (Visite 4)



**Abb. 21** Boxplot PSA Messung EoT

#### 5.4.1 Initialer PSA Abfall

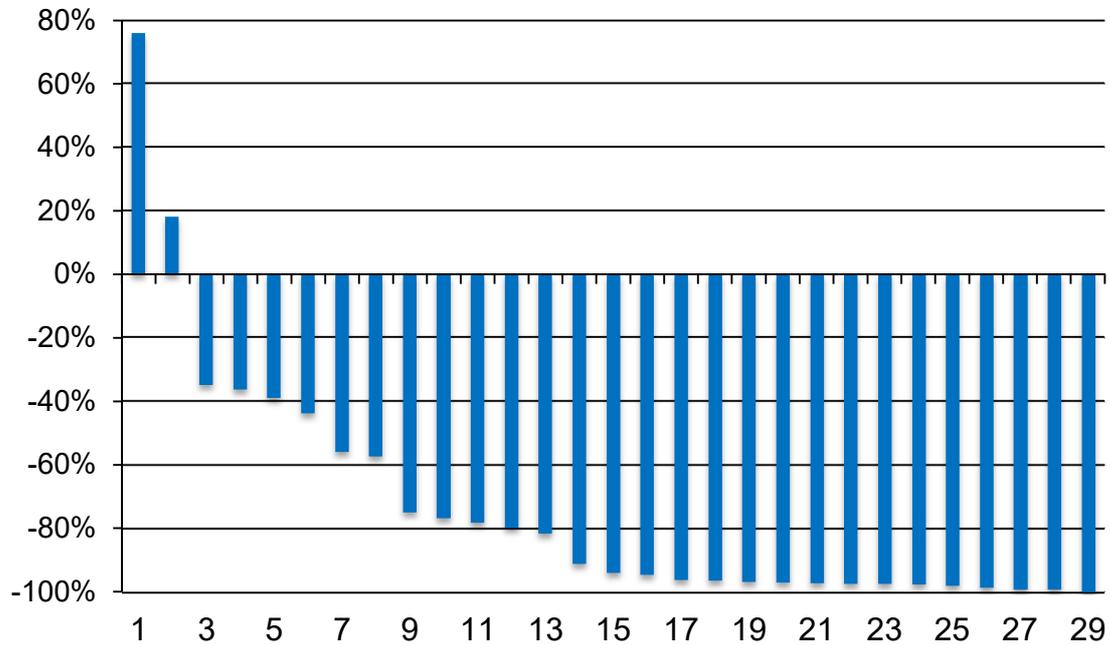
Für 15 Patienten aus Arm A und 20 Patienten aus Arm B konnte innerhalb der ersten 3 Monate ein Abfall des PSA Wertes unter 4 ng/ml erreicht werden. (Tab. 19)

	<4 ng/ml (n= 35)	>4 ng/ml (n = 24)
Arm A n=28	15	13
Arm B n=31	20	11

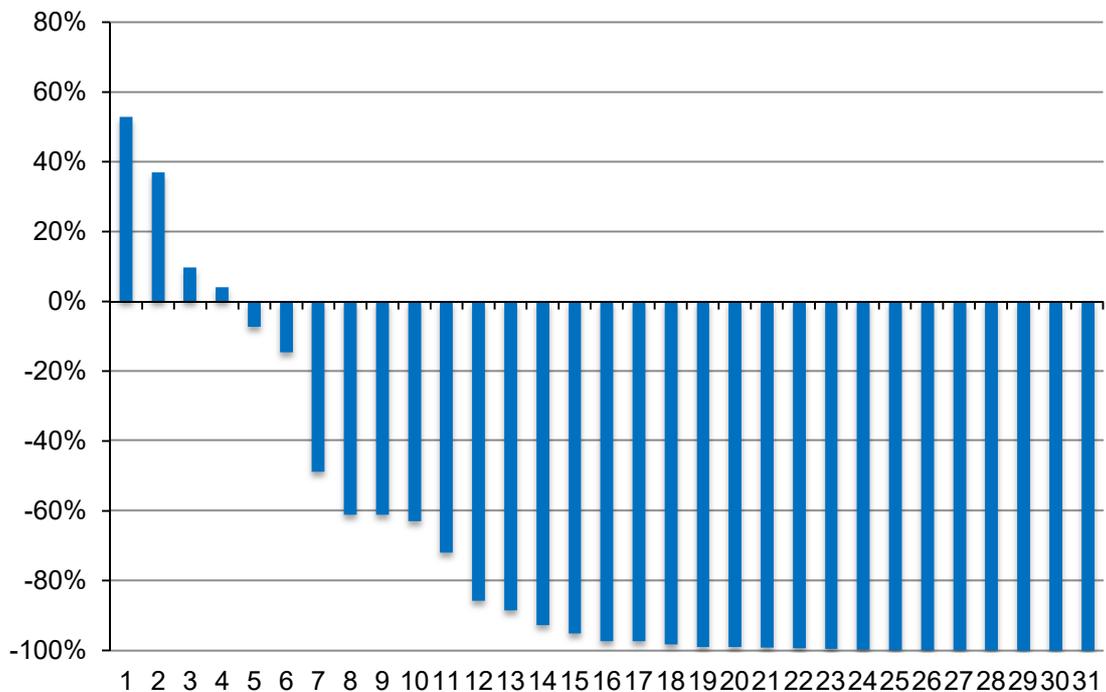
**Tab. 19** Initialer PSA Abfall in Arm A und B (innerhalb 3 Monate)

### 5.4.2 PSA-Ansprechen (response)

Abbildungen 22 und 23 zeigen den prozentualen Abfall der PSA Level vom Baseline PSA über die in der x Achse aufgeführten Entnahmezzeitpunkte hinweg.



**Abb. 22** Waterfall Plot des PSA-Ansprechens in Arm A



**Abb. 23** Waterfall Plot des PSA-Ansprechens in Arm B

Es wurde auch untersucht, ob es zu einem Abfall des PSA Wertes um 50% gegenüber des Ausgangswertes kam, dies war in Arm A bei 20 Patienten der Fall, in Arm B bei 23 Patienten. (Tab. 20)

	<i>Nach 1 Monat</i>	<i>Nach 3 Monaten</i>	<i>Kein Abfall &gt; 50%</i>
Arm A n=28	12	8	9
Arm B n =31	23	0	8

**Tab. 20** Abfall des PSA Wertes > 50% nach Entnahmezeitpunkt und Studienarm

In Bezug auf das PSA Ansprechen konnte zwischen den beiden Studienarmen bei Nicht-Normalverteilung (Tab. 21) kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. (Tab. 22)

**Shapiro-Wilk**

PSA- Ansprechen (50%)	Arm	Statistik	n	Signifikanz
	A	0,621	33	< 0,001
	B	0,565	32	< 0,001

**Tab. 21** Test auf Normalverteilung des 50% PSA-Ansprechens in Arm A und B

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung von PSA-Ansprechen (50%) ist über die Kategorien Arm A und B identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,341	Nullhypothese beibehalten
Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.			

**Tab. 22** Mann-Whitney-U Test zum Vergleich des 50% PSA-Ansprechens in Arm A u. B

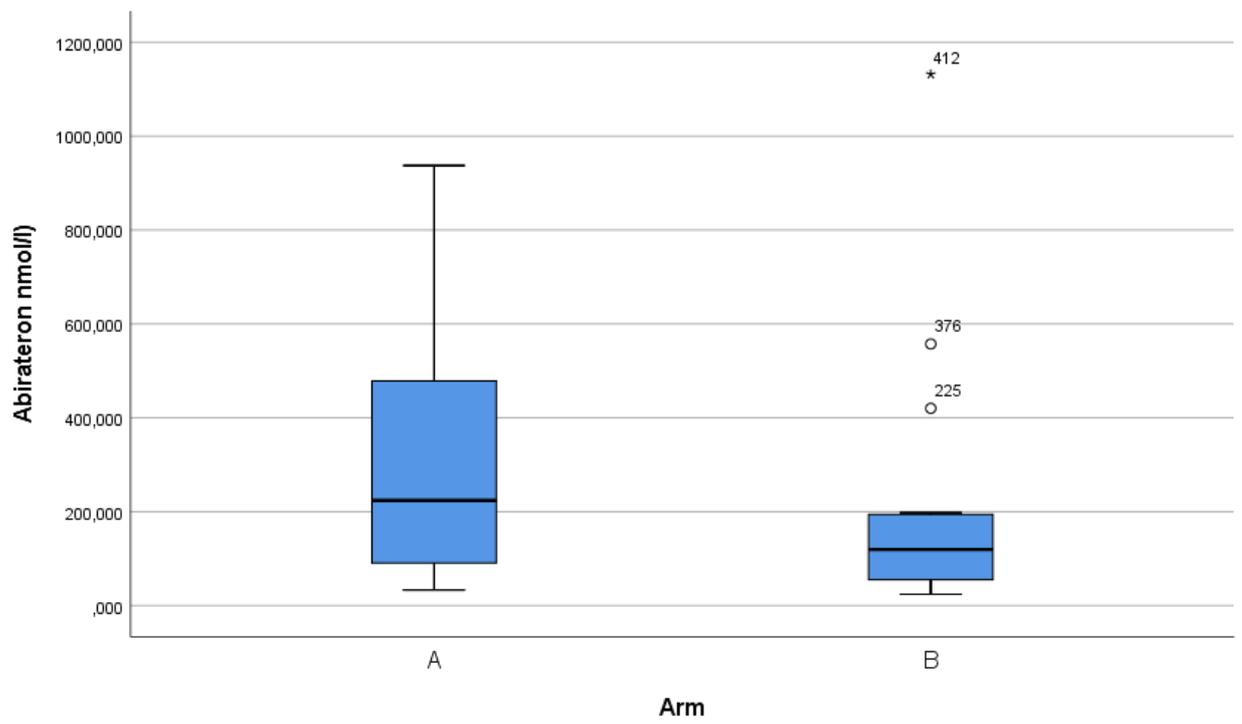
## 5.4 Abirateron und D4A Messungen

Bei 35 Patienten konnte eine Messung der Serumspiegel von Abirateron selbst und seinem Stoffwechselprodukt D4A durchgeführt werden. Als Zeitpunkt hierfür wurde vier Wochen nach Therapiebeginn gewählt, da hier vom Erreichen eines steady state auszugehen war und ausreichende Serumproben vorlagen. 19 der Patienten zeigten ein Absinken des PSA unter 50% des Ausgangswertes. In dieser Gruppe war der niedrigste Wert für Abirateron 33,228 nM/l und für D4A 2,233 nM/l. Die höchsten Werte lagen für Abirateron bei 1131,829 nM/l und für D4A bei 51,129 nM/l.

Bei den Patienten, die kein PSA Ansprechen gezeigt haben, lagen die Werte in einer range von 24,107 bis 622,843 nM/l für Abirateron und 1,218 bis 26,805 nM/l für D4A.

	<i>Arm A (n =17)</i>	<i>Arm B (n=18)</i>
Median	226,587	112,298
Minimum	33,790	24,107
Maximum	937,063	1131,829
Spannweite	903,835	1107,722
Anzahl PSA Ansprechen	12	13

**Tab. 23** Abirateron Messwerte im Serum in Arm A und B



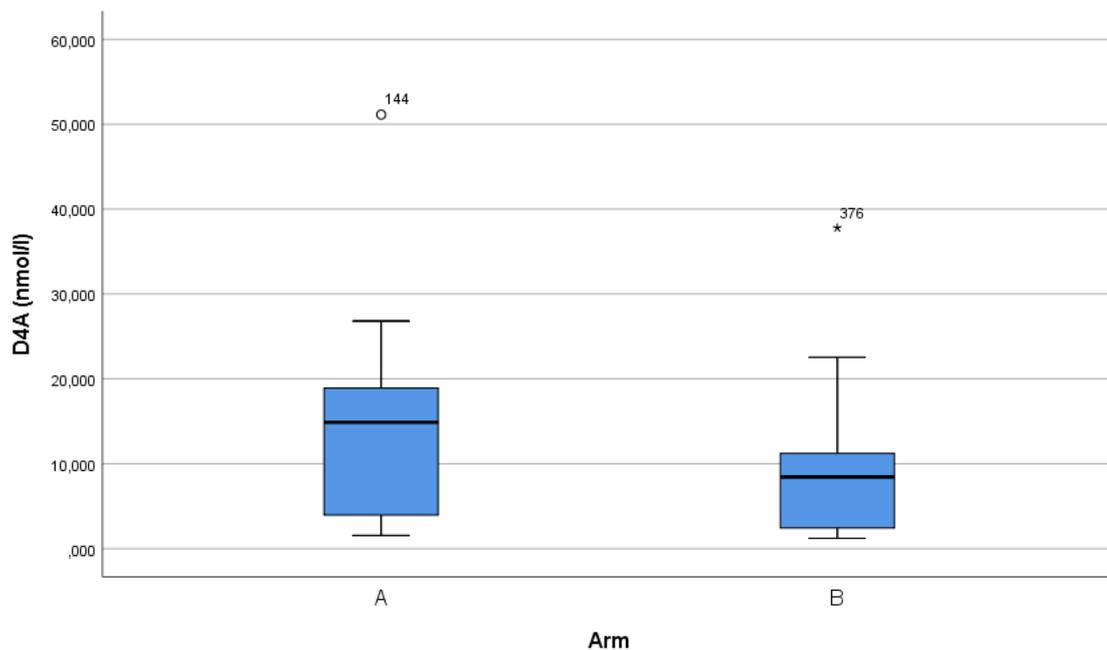
**Abb. 24** Boxplot Abirateron im Serum in Arm A und B

## D4A im Serum (nmol/l)

Das Produkt D4A, zu welchem Abirateron im menschlichen Körper metabolisiert wird, zeigte in Arm A bei einem Median von 16,635 nmol/l ein PSA Ansprechen bei 12/17 Patienten. In Arm B kam es bei einem Median von 6,679 nmol/l bei 13/18 Patienten zu einem PSA Ansprechen.

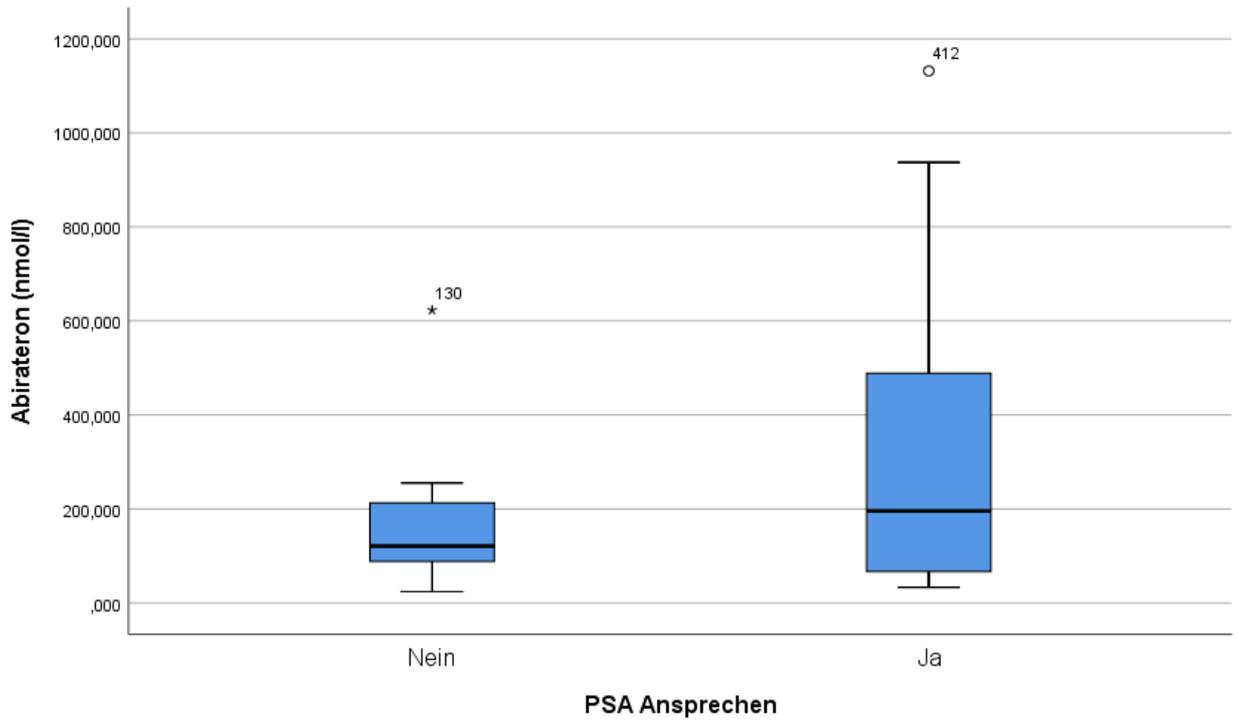
	<i>Arm A (n=17)</i>	<i>Arm B (n=18)</i>
Median	16,635	6,679
Minimum	1,538	1,218
Maximum	51,129	37,795
Spannweite	49,591	36,577
Anzahl PSA response	12	13

**Tab. 24** D4A im Serum in Arm A und B

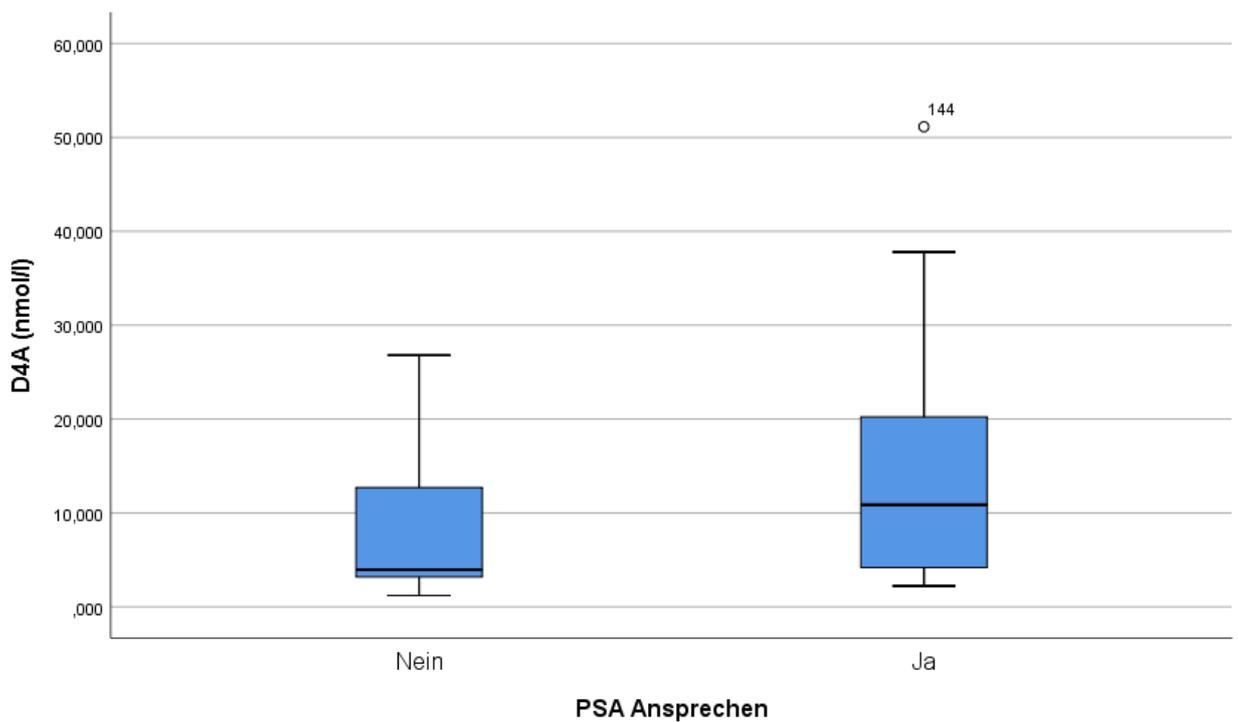


**Abb. 25** Boxplot D4A im Serum in Arm A und B

In Abb. 26 und 27 sind Boxplots der Serumspiegel für Abirateron und D4A aufgeteilt nach Vorhandensein eines PSA Ansprechens dargestellt.



**Abb. 26** Höhe des Serum Abirateron bei Patienten ohne und mit PSA-Ansprechen



**Abb. 27** Höhe des Serum D4A bei Patienten mit und ohne PSA-Ansprechen

Sowohl für die Abirateron, als auch für die D4A Messung zeigte sich mittels Mann-Whitney-U Test kein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der Patienten mit oder ohne PSA-Ansprechen. (Tab. 25 und 26)

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung von Abirateron ist über die Kategorien Arm A und B identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,381	Nullhypothese beibehalten
Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.			

**Tab. 25** Mann-Whitney-U Test zum Vergleich des PSA-Ansprechens je nach Abirateron Serumspiegel

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung von D4A ist über die Kategorien Arm A und B identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,227	Nullhypothese beibehalten
Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.			

**Tab. 26** Mann-Whitney-U Test zum Vergleich des PSA-Ansprechens je nach D4A Serumspiegel

Zum weiteren Vergleich folgen Boxplots der Serumspiegel von Abirateron und D4A im Studiengruppenvergleich für Patienten mit und ohne PSA-Ansprechen.

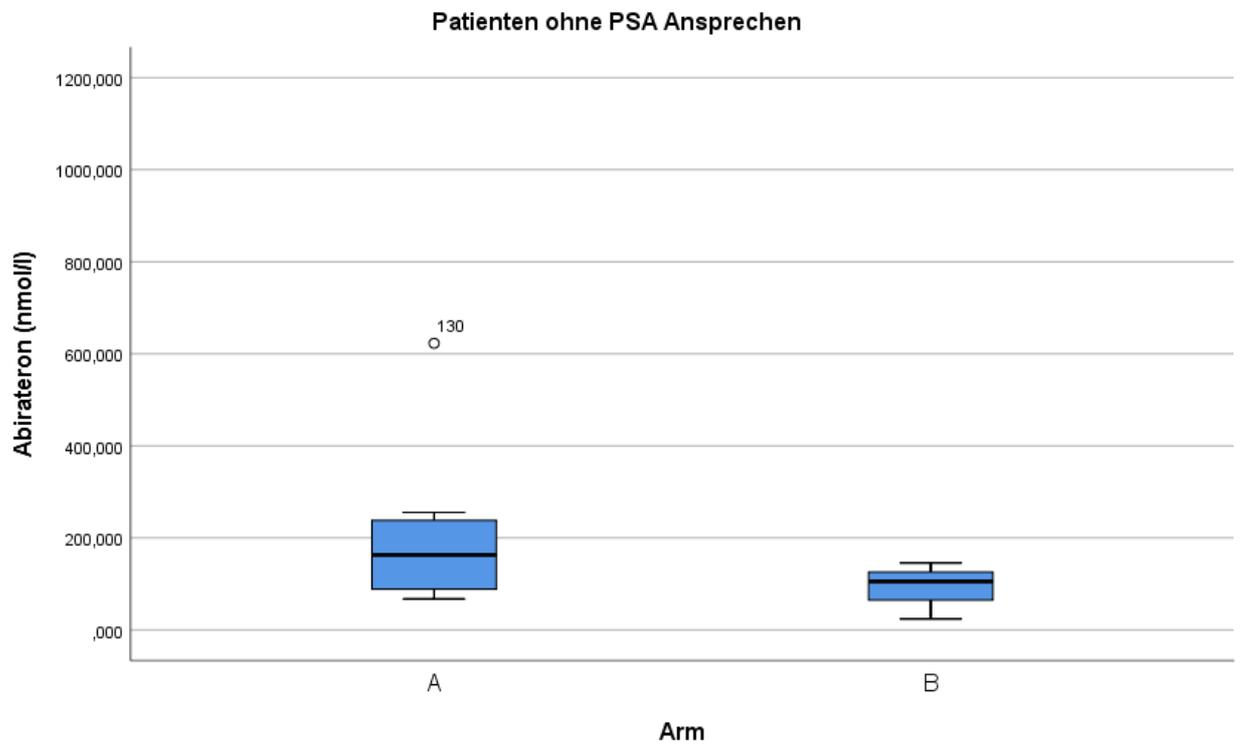


Abb. 28 Abirateron Serumspiegel je Arm bei Patienten ohne PSA-Ansprechen

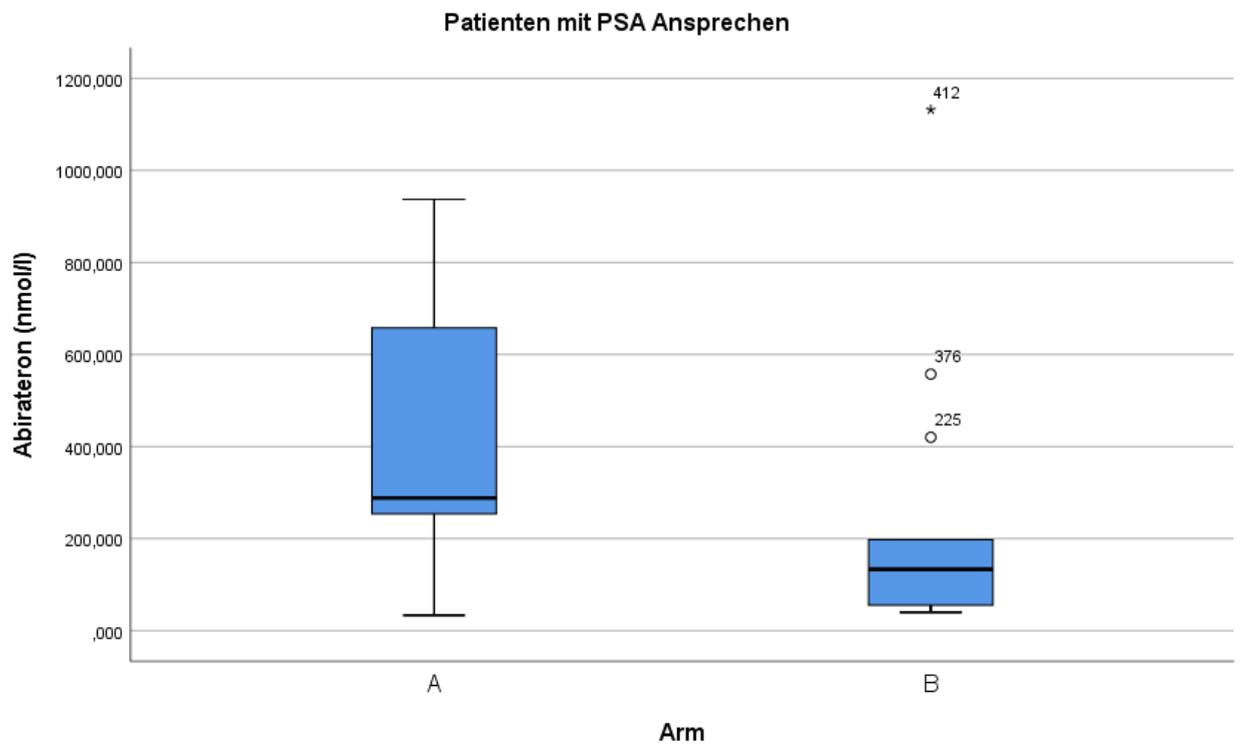
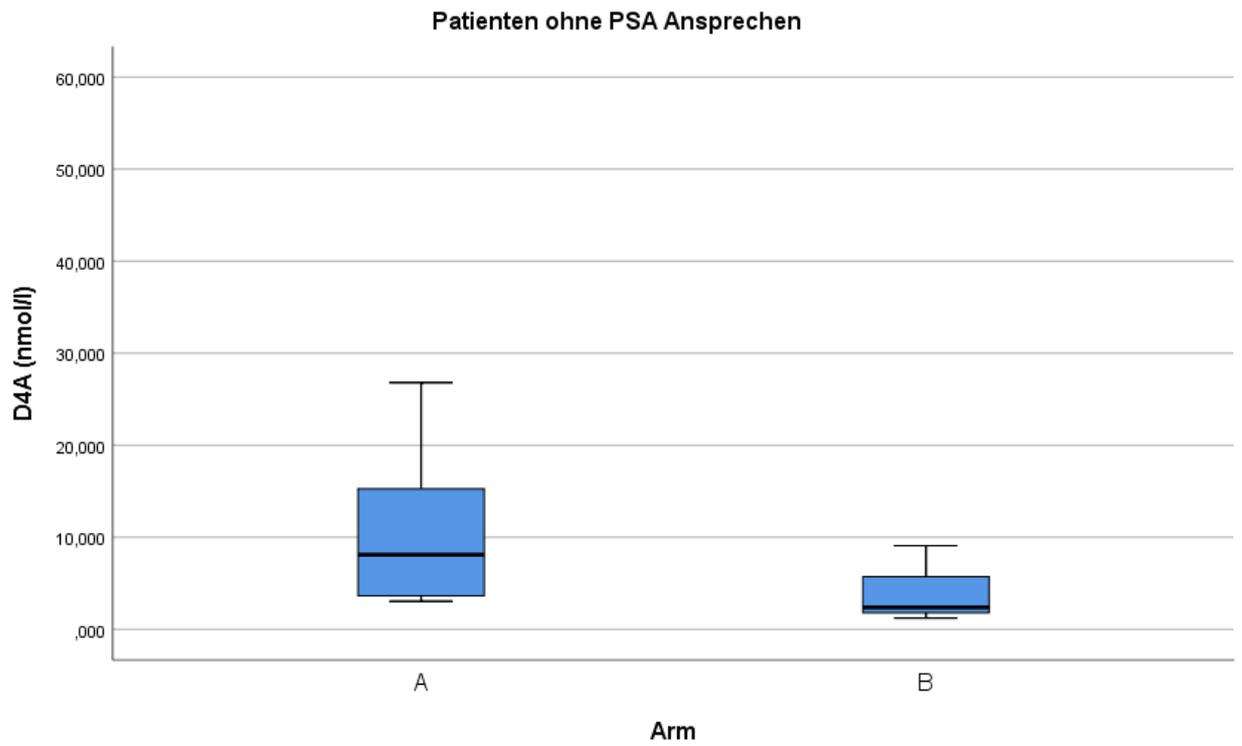
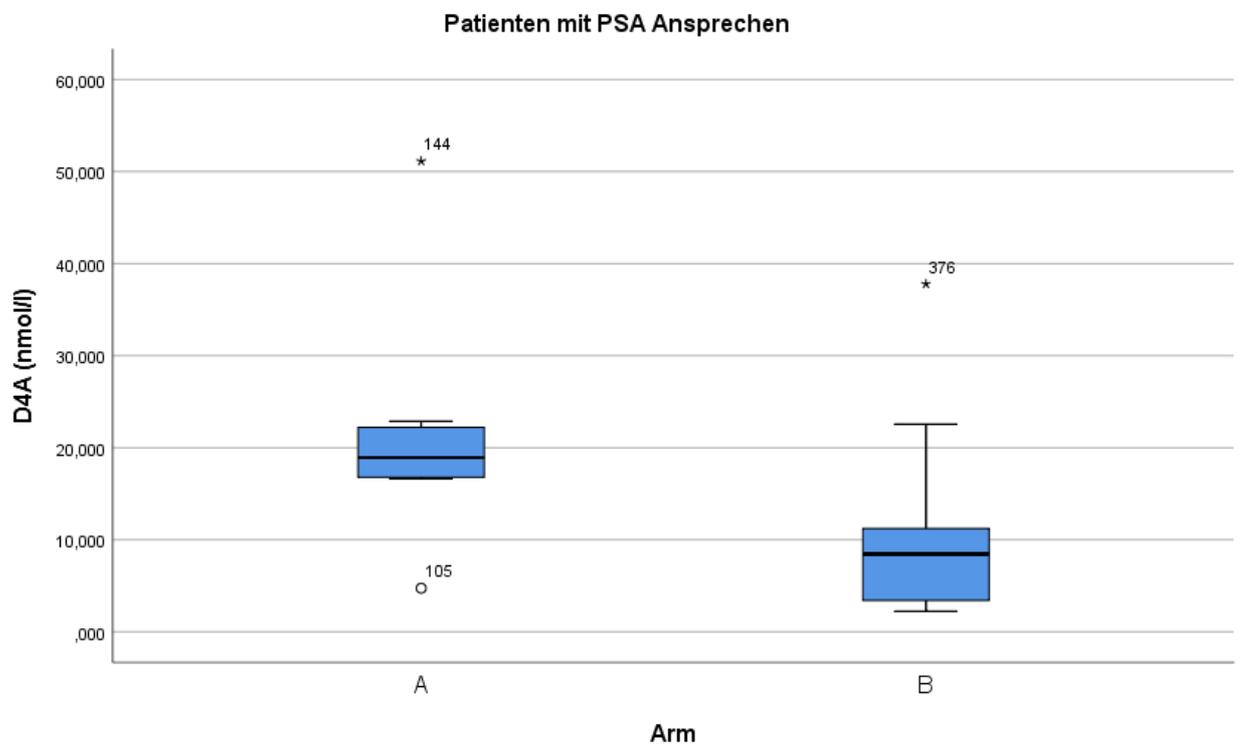


Abb. 29 Abirateron Serumspiegel in Arm A und B bei Patienten mit PSA-Ansprechen



**Abb. 30** Boxplot D4A Serumspiegel in Arm A u. B bei Patienten ohne PSA-Ansprechen



**Abb. 31** Boxplot D4A Serumspiegel in Arm A und B bei Patienten mit PSA-Ansprechen

## 5.6 Besonderheiten der Abirateron und D4A Messung

Bei der Messung der Abirateron und D4A Werte konnte gezeigt werden, dass einige Patienten trotz hoher Serumspiegel kein Ansprechen auf die Therapie zeigten (vgl. z.B. Patient 007 007), umgekehrt aber auch Patienten trotz niedriger Serumspiegel ein Ansprechen zeigten (vgl. z.B. Patient 007 005).

<i>Patient</i>	<i>Abirateron (nmol/l)</i>	<i>D4A (nmol/l)</i>	<i>50% Abfall</i>	<i>PSA Baseline</i>	<i>PSA n. 4 Wochen</i>
Median	169,856	10,494	Ja/Nein	23,375	8,11
007 005	33,228	4,73	Ja	263,5	66,37 ng/ml
005 001	45,278	2,252	Ja	551,449	1,2 ng/ml
009 002	45,17	8,444	Ja	1680,00	20,17 ng/ml
014 004	24,107	1,218	Nein	11,00	13,1
007 003	67,404	3,926	Nein	307,9	195,4
007 007	622,843	26,805	Nein	23,03	12,88
009 013	478,676	17,255	Nein	11,08	10,62

**Tab. 27** Patienten mit Auffälligkeiten bei der Abirateron und D4A Messung

## 5.7 Gründe für Therapieabbruch

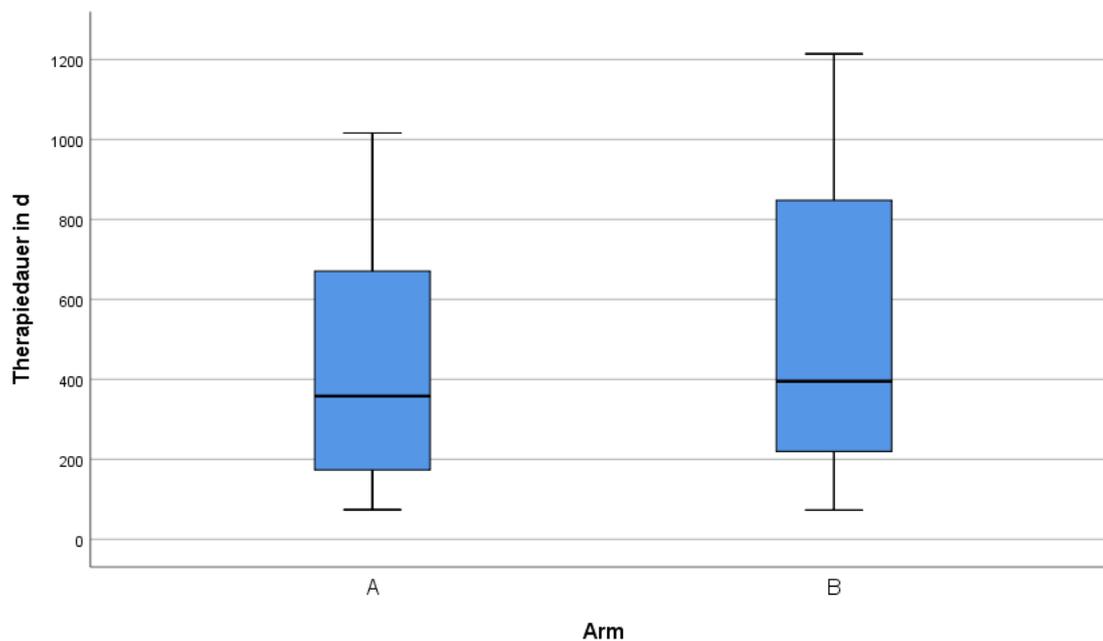
Von 28 Patienten in Arm A zeigten 13 klinischen Progress und 5 radiologischen. Vier Patienten entzogen im Laufe der Studie ihre Einwilligung zur Teilnahme, 4 schlossen die Studie ab, bei zwei Patienten lagen sonstige Gründe vor. Von 31 Patienten in Arm B zeigten 11 Patienten klinischen Progress und ein Patient radiologischen Progress. Sechs Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme zurück, sieben schlossen die Studie ab, bei 6 Patienten lagen sonstige Gründe vor. Zu den sonstigen Gründen zählen Abweichung vom Studienprotokoll oder Non-Compliance des Patienten, eine andere schwerwiegende Erkrankung, wie z.B. ein Zweitmalignom oder das Versterben des Patienten aus anderer Ursache.

	<i>Klinischer Progress</i>	<i>Radiologischer Progress</i>	<i>Einwilligung entzogen</i>	<i>Studie abgeschlossen</i>	<i>sonstige</i>
Arm A (n=28)	13	5	4	4	2
Arm B (n=31)	11	1	6	7	6

**Tab. 28** Gründe für Therapieabbruch/ Beendigung der Studienteilnahme

## 5.8 Therapiedauer im Rahmen der Studie

Aufgrund der in 5.7 genannten Gründe verblieben die Patienten unterschiedlich lange in der Studie. Abb. 32 gibt einen Überblick über die verschiedenen Zeiträume. Patienten in Arm A verblieben im Durchschnitt 15,9 Monate in der Studie, während Patienten in Arm B im Durchschnitt 17,6 Monate in der Studie verblieben.



**Abb. 32** Dauer der Teilnahme an der Studie nach Studienarm

## 5.9 weitere Ergebnisse

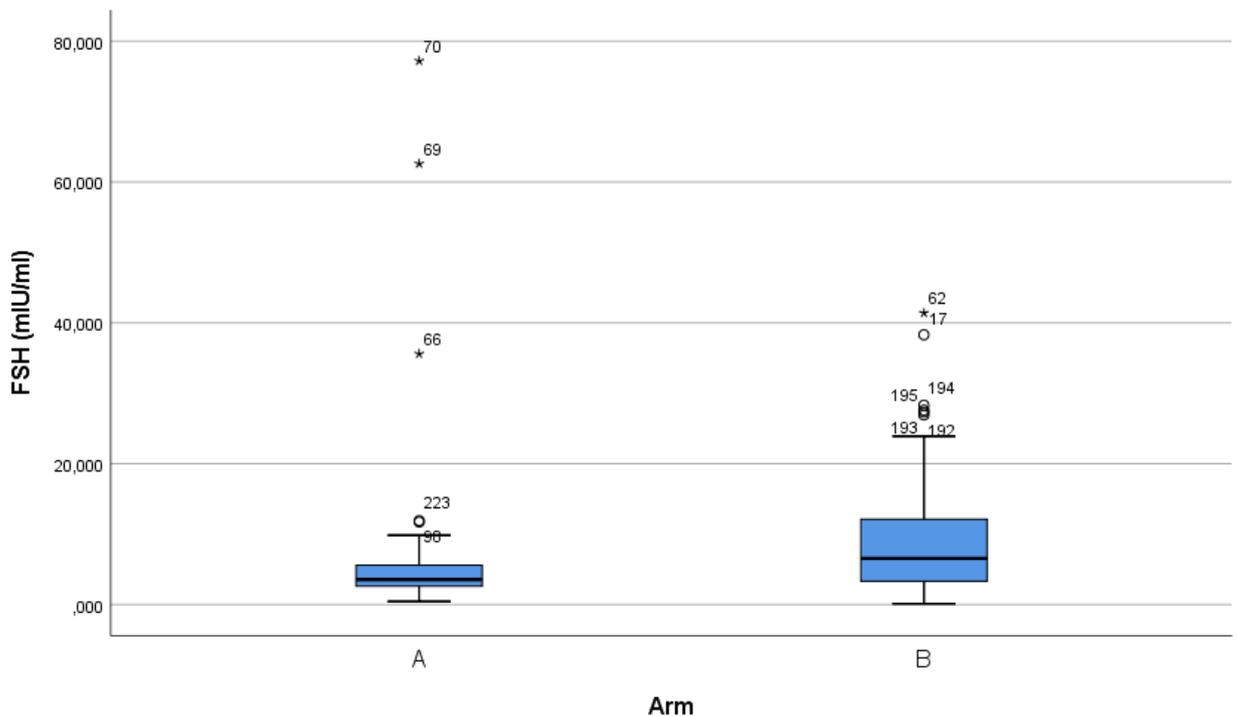
Die Messwerte für die DHEA-S Serumspiegel verhielten sich analog zu denen von Testosteron, das heißt sie zeigten eine entsprechende Suppression der Androgenproduktion. In Bezug auf die FSH Werte stellten sich bis auf wenige Ausreißer konstant Messergebnisse im Normwertbereich ein, unabhängig von Studienarmzuordnung oder Zeitpunkt der Probenentnahme. Darum wurde im Verlauf der Studie entschieden, diese Parameter nicht weiter zu erheben und auszuwerten. Die bis dahin erhobenen Werte finden sich in Tabelle 29 und Abbildung 33.

### 5.9.1 FSH

Zu Grunde zu legen ist bei der FSH Messung ein Normwertbereich von 1,5 – 12,4 mIU/ml. Über beide Arme hinweg zeigten sich abgesehen von wenigen Ausreißern, u.a. bei dem o.g. Patienten, bei dem eine Medikamenten-Incompliance nachvollzogen werden konnte, im Median durchgehend Werte, die in diesem Bereich liegen.

	<i>Arm A (n=28)</i>	<i>Arm B (n=31)</i>
Median	3,54	6,55
Minimum	0,43	0,1
Maximum	77,2	41,4
Spannweite	76,77	41,30

**Tab. 29** Kumulierte Werte der FSH Messung nach Studienarm



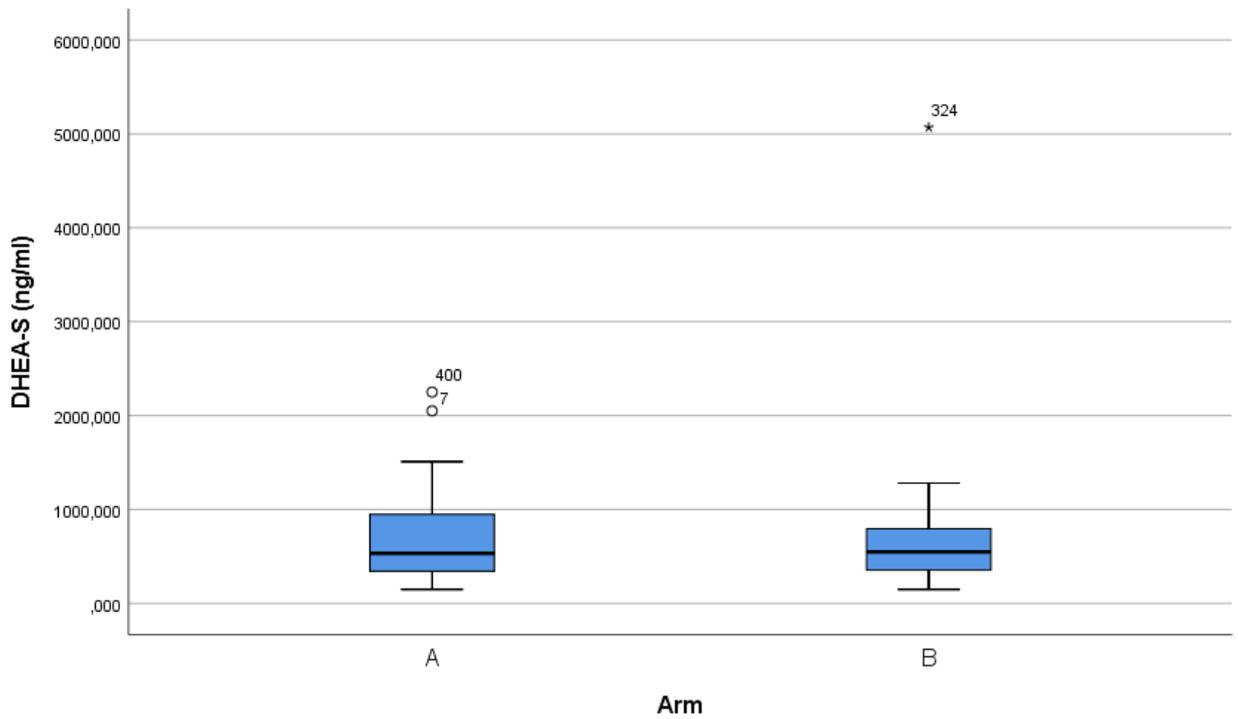
**Abb. 33** Boxplot der kumulierten Werte der FSH Messung nach Studienarm

### 5.9.2 DHEA-S

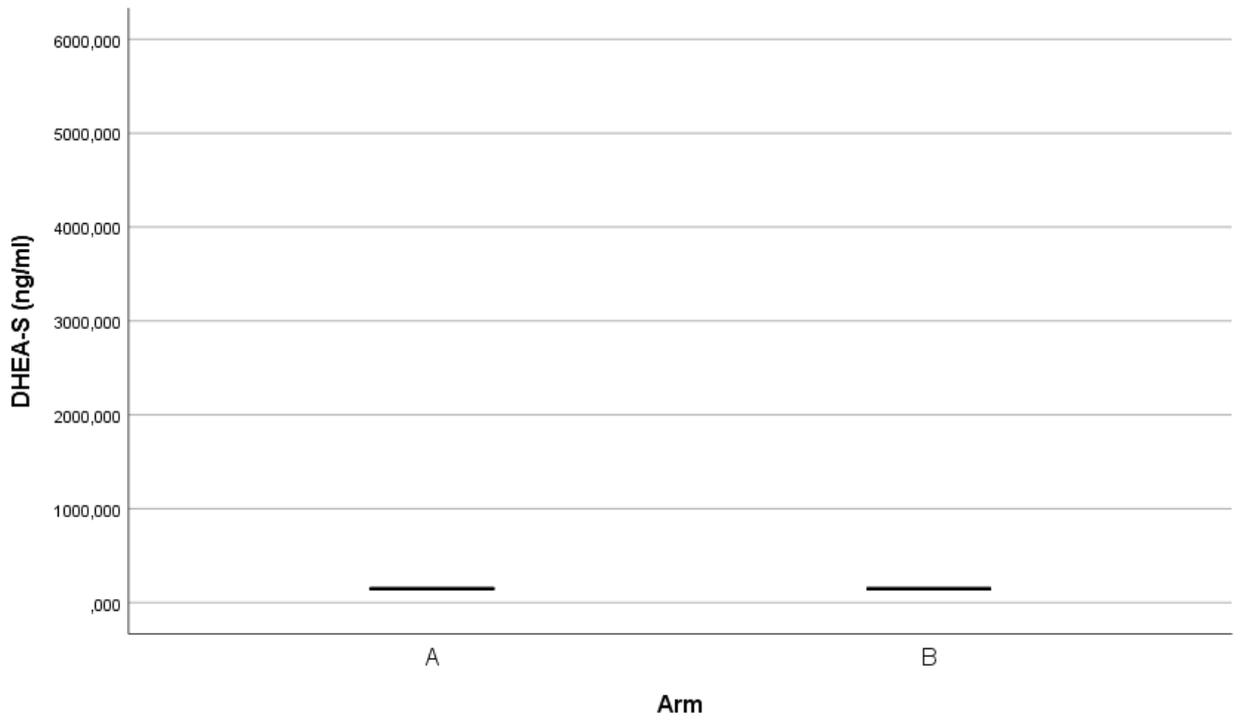
Dieser Messung wurde ein Normwert im Bereich von 800 - 5600 ng/ml zu Grunde gelegt. Die untere Nachweisgrenze lag bei 150 ng/ml. Wo die Mehrzahl der Patienten bei Visite 1, also vor Therapiebeginn noch Werte über dieser Nachweisgrenze aufwiesen, konnte für sämtliche Messungen gezeigt werden, dass nach Therapiebeginn ein DHEA-S Wert unter dieser Grenze von 150 ng/ml lag. Dies war für alle nach Visite 1 folgenden Entnahmezeitpunkte und für beide Therapiearme gleichermaßen gegeben. (Abbildung 34-36) Da die DHEA-S Werte sich ebenfalls analog zu den Testosteron Werten verhielten, erfolgte auch hier im Verlauf die Entscheidung diese Werte nicht mehr zu messen.

	Arm A (n=28)	Arm B (n=31)
Median	149	149
Minimum	149	149
Maximum	2250	5070
IQA	0	0
Spannweite	2101	4921

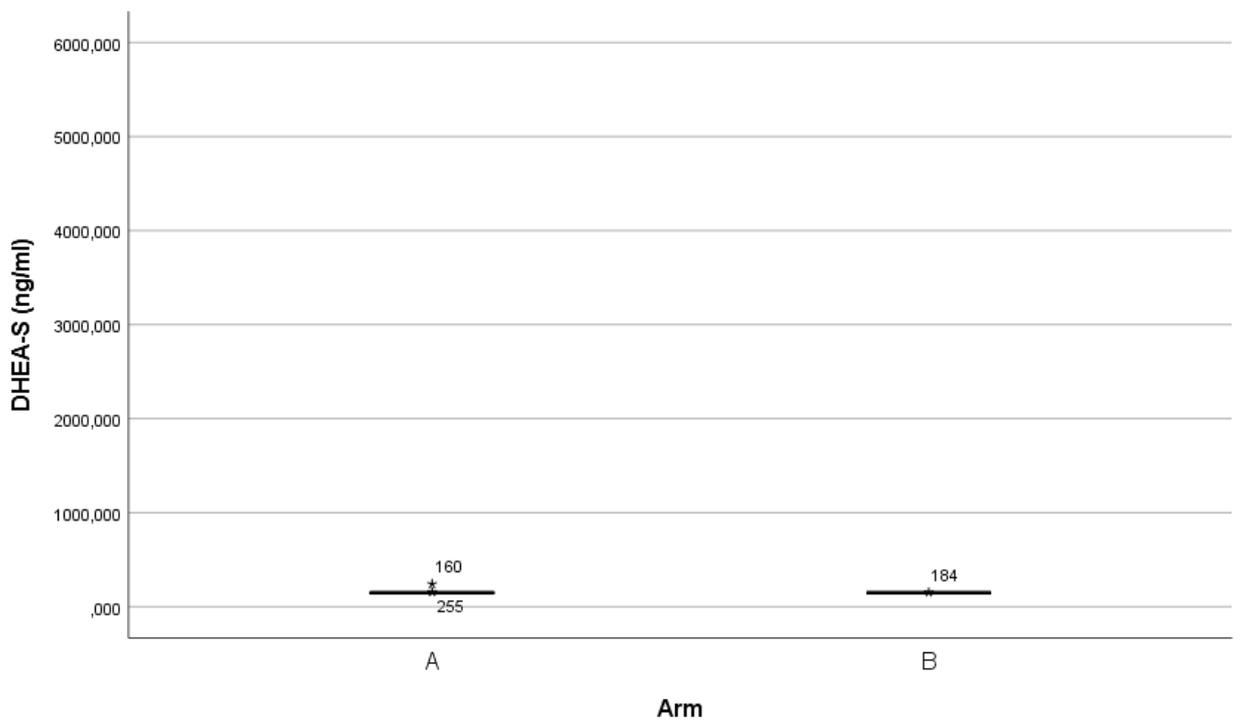
**Tab. 30** Kumulierte Werte der DHEA-S Messung nach Studienarm



**Abb. 34** Boxplot DHEA-S zum Baseline Zeitpunkt (Visite 1)



**Abb. 35** Boxplot DHEA-S nach drei Monaten (Visite 4)



**Abb. 36** Boxplot DHEA-S, kumulierte Zeitpunkte (ohne Baseline)

## 6. Diskussion

### 6.1 Diskussion der Studienergebnisse

#### 6.1.1 Ergebnisse der LH Messung

Einer der zentralen Gründe für die Durchführung der Studie war die Frage, wie sich unter alleiniger AA + Prednison Therapie der LH Wert entwickelt, wenn zusätzlich keine GnRH Analoga mehr verabreicht werden. Ältere Studien legen nahe, dass das Absetzen zu einem reaktiven Anstieg des LH führt und somit keine adäquate Androgendeprivation aufrecht erhalten werden kann.<sup>61</sup> Es konnte jedoch gezeigt werden, dass trotz eines Anstiegs des LH Wertes in Arm B auf einen Median zwischen 0,88 – 12,27 mIU/ml (je nach Entnahmezeitpunkt), weiterhin bei 25 von 31 Patienten eine Supprimierung des Testosteronwertes unter Kastrationslevel (0,5 ng/ml bzw. 50 ng/dl) erreicht werden konnte. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass bei den Patienten, deren Testosteronwert über das Kastrationslevel anstieg, die Blutentnahme erst zu einem Zeitpunkt mind. 15 – 28 Tage nach Abbruch der Therapie erfolgte. Hieraus ergibt sich also die Frage, ob mit AA im Gegensatz zu LHRH Analoga eine Androgendeprivation nicht so lange über das Therapieende hinaus aufrechterhalten werden kann.

#### 6.1.2 Ergebnisse der Testosteron Messung

Über beide Arme hinweg konnte zu allen Zeitpunkten nach der Baseline Entnahme ein Median von 0,029 ng/ml gemessen werden, was einem Wert unter der Nachweisgrenze und auch unter dem gängigen Kastrationslevel von 0,5 ng/ml entspricht. Hierfür gibt es jedoch keine einheitliche Definition und das Festlegen eines niedrigeren Wertes wird diskutiert.<sup>17,57,71</sup> Oefelein et al. analysierten Patienten, die eine bilaterale Orchiektomie erhielten und fanden ein medianes Testosteronlevel von 0,15 ng/ml.<sup>62</sup> Dason et al. legen nahe, dass PCa Patienten mit einem Serumtestosteron < 0,032 ng/ml signifikant längere Zeiträume bis zur Entwicklung eines CRPC aufweisen, es bei Patienten mit einem Serumwert < 0,02 ng/ml jedoch keinen signifikanten Unterschied gibt.<sup>19</sup> Klotz et al. legen ähnliche Ergebnisse nahe, Patienten mit einem Wert < 0,02

ng/ml im ersten Jahr der ADT zeigten eine signifikant längere Zeit bis zur Therapieresistenz.<sup>42</sup> Es ist davon auszugehen, dass alle Patienten aus der vorliegenden Studie mit einem Wert  $< 0,029$  ng/ml also auch unter der vorgenannten Grenze von 0,02 ng/ml liegen. Zusätzlich zeigten sich die Testosteronwerte in beiden Gruppen im Rahmen der Studie noch weiter supprimiert, als unter der vorangegangenen Therapie.

2022 wurden die Ergebnisse der Phase II Studie LACOG 0415 veröffentlicht, in der erstmalig nach SPARE auch experimentelle Therapiearme ohne ADT durchgeführt wurden. Patienten mit hormonsensitivem metastasierten oder fortgeschrittenen PCa erhielten AA + Prednison + ADT vs. Apalutamid (APA) vs. AA + Prednison + APA. In dieser Studie hatten alle Patienten Testosteronwerte oberhalb des Kastrationslevels, in Woche 25 der Studientherapie zeigte sich die Anzahl der Patienten mit PSA Level  $\leq 0,2$  ng/ml und radiographischem Prozess etwa gleich in den Gruppen AA + Prednison + APA und AA + Prednison + ADT. Die Testosteronlevel in der AA + Prednison + APA Gruppe hatten signifikant abgenommen, obwohl sie im Median höher waren als in der Gruppe, die weiter eine ADT erhielt. Einige Patienten in der Gruppe ohne ADT erreichten das Kastrationslevel nicht und die mittlere Abnahme des Testosteronspiegels war geringer als in der Gruppe, die weiter die ADT erhielt.<sup>66</sup> Diese weniger effiziente Testosteronsuppression könnte, zumindest teilweise, durch den kompensatorischen LH Anstieg ausgelöst sein.<sup>61</sup>

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen bei Patienten mit HSPC blieben die Testosteronlevel bei den Patienten der SPARE Studie im nicht detektierbaren Bereich.

### **6.1.3 Ergebnisse der PSA Messung**

Die Mehrzahl der Patienten (15/28 Arm A = 53,57%, 20/31 Arm B = 64,52%) zeigte innerhalb der ersten drei Monate nach Therapiebeginn einen Abfall des PSA Wertes unter 4 ng/ml. Ein Abfall um mindestens 50% des Ausgangswertes zeigten 20/28 Patienten in Arm A (71,43%) und 23/31 Patienten aus Arm B (74,19%). Studien von Smith und Petrylak konnten zeigen, dass es bereits ab

einem Abfall von 30% gegenüber des Ausgangswertes zu einem signifikant längeren Überleben kommt.<sup>81</sup> Im Vergleich zu anderen Studien mit Docetaxel und Enzalutamid sind die in der vorliegenden Studie erhobenen Werte ähnlich hoch oder sogar höher.

	<i>PSA Abfall &gt; 50%</i>	<i>Studie</i>
AA	71% (A), 74% (B)	SPARE, Ohlmann et al., 2019
Docetaxel	50%	Petrylak et al., 2004
	46%	Picus et al., 1999
Enzalutamid	12,8%	Bianchini et al., 2014 (post Docetaxel, post AA)
	54%	Scher et al., 2012 (post Docetaxel)
	78%	Beer et al., 2014 (chemo naiv)

**Tab. 31** PSA Abfall im Vergleich verschiedener Studien

Zum Vergleich zeigte sich in der Phase III Studie zum Gebrauch von AA ein PSA Abfall > 50 % bei 29,5 % der Patienten in der Interventionsgruppe.<sup>78</sup> Da es in Bezug auf das PSA Ansprechen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen gab, ergibt sich ein starker Hinweis darauf, dass die Patienten in Arm B ohne LHRH Therapie keinen Nachteil erfahren haben.

#### **6.1.4 Ergebnisse der Abirateron und D4A Messung**

Besonders viele Fragen stellen sich in Bezug auf Dosierung und Anwendung von AA. Zunächst muss hierzu gesagt werden, dass eine Messung des Abirateron Serumlevels, nicht des AA Serumlevels vorgenommen wurde, da dessen Wert zu gering ist, um ihn im Blut nachzuweisen. Nicht für alle Patienten konnte die Messung durchgeführt werden, da zum Zeitpunkt der Durchführung noch nicht alle Proben vorlagen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, war eine Vorgabe für die Studienteilnehmer die Medikation nüchtern einzunehmen. Auch Janssen Biotech, der Vertreiber von Zytiga empfiehlt die Medikation nüchtern einzunehmen: „ZYTIGA must be taken on an empty stomach. No food

should be consumed for at least two hours before the dose of ZYTIGA is taken and for at least one hour after the dose of ZYTIGA is taken.“<sup>86</sup> Es gab kürzlich jedoch vermehrt Hinweise darauf, dass die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit die Bioverfügbarkeit verbessern kann.<sup>46,86</sup> Die Firma Janssen Biotech selbst schreibt in ihrer Fachinformation, dass eine Einnahme zusammen mit einer wenig Fett enthaltenden Mahlzeit die Aufnahme 5 -10 fach steigern kann, die Aufnahme mit einer fettreichen Mahlzeit sogar 10-17 fach.<sup>86</sup> Trotzdem wurde bisher auch in anderen Studien die Einnahme der Medikation nüchtern durchgeführt.<sup>6</sup> Dies führt weiterhin zu der Frage, warum einige Patienten einen sehr hohen Wirkspiegel sowohl von Abirateron, als auch von D4A erreichen und andere nicht. Da nicht überprüft werden kann, unter welchen Umständen die Patienten ihre Medikation in häuslicher Umgebung einnahmen, ist es durchaus möglich, dass einige Patienten diese nicht nüchtern eingenommen und somit unwissentlich die Bioverfügbarkeit verbessert haben. Im Gegensatz dazu bestehen viele weitere Möglichkeiten für Faktoren, die diese Verfügbarkeit beeinflussen können. Neben Ernährung sind beispielsweise individuelle Metabolisierung, unterschiedliche Enzymausstattung, Voroperationen am Gastrointestinaltrakt, Komedikation oder unterschiedliche Entnahmezeitpunkte der Blutproben vorstellbar. Des Weiteren stellt sich die Frage warum einige Patienten trotz hoher Wirkspiegel kein Ansprechen auf die Therapie zeigen, genauso zeigen einige trotz sehr niedriger Spiegel ein gutes Ansprechen. Man könnte also weiter untersuchen, inwiefern die Wirksamkeit des Medikamentes mit der Dosis und dem Serumspiegel korreliert. Bisher wird AA in nur einer Dosis verabreicht: 1000mg. Dies ist die Dosis aus der Zulassungsstudie, welche bisher selten in Frage gestellt wurde. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine niedrigere Dosierung von 250,500 oder 750mg AA zu einem niedrigeren Abirateron Serumspiegel führt. Eine Dosisescalation auf 2000mg AA konnte jedoch keinen relevant höheren Abirateron Serumspiegel bewirken.<sup>2</sup> Friedlander et al. Konnten ebenfalls zeigen, dass bei Progress eine Dosisescalation auf 2x 1000mg AA täglich keinen zusätzlichen klinischen Nutzen erbringt.<sup>29</sup> Worüber es ebenfalls nachzudenken gilt, ist das Aufteilen der 1000mg auf mehrere Einzeldosen täglich. Somit könnte die Bioverfügbarkeit verbessert werden, insbesondere, wenn diese jeweils zur Mahlzeit eingenommen werden. Was ebenfalls nicht untersucht werden konnte, war ein Zusammenhang mit der

Tageszeit der Einnahme der Medikation, sowie dem Zeitpunkt der Blutentnahme. Zur besseren Vergleichbarkeit waren lediglich die Zeitabstände der Blutentnahme genormt, das heißt es wurde zwar immer am selben Tag Blut abgenommen, jedoch nicht zur selben Uhrzeit. Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass Patienten nach etwa sieben Tagen im steady state<sup>53</sup> in Bezug auf den Serumspiegel sind, ist es gut möglich, dass der Abnahmezeitpunkt und dessen Abstand zur Einnahme der Medikation auch die Messung des Serumspiegels beeinflussen.

2015 kamen ersten Hinweise darauf auf, dass D4A, das Produkt von Abirateron besser wirksam sein könnte, als AA selbst. Li et al. konnten zeigen, dass D4A zusätzlich die Enzyme 3 $\beta$ HSD und SRD5A inhibiert, und außerdem ein ähnlich kompetenter AR Antagonist ist wie Enzalutamid.<sup>49</sup> Darauf beruht ihr Vorschlag Patienten statt mit AA direkt mit D4A zu behandeln. In der hier vorliegenden Studie gab es allerdings keine Hinweise darauf, dass ein höherer D4A Spiegel, auch zu einem besseren Therapieansprechen führte.

Die halbmaximale Konzentration von Abirateron, um Lyasen zu inhibieren, liegt bei 4 nmol/l für die 17 $\alpha$ -Hydroxylase und bei 2,9 nmol/l für die C<sub>17,20</sub>-Lyase.<sup>69</sup> Bei einem Minimum der Abirateron Serumlevel von 33,79 in Arm A und 24,107 nmol/l in Arm B liegen alle Patienten der Studie deutlich darüber. Es bleibt hier also die Frage offen, warum einige Patienten trotz der hohen Spiegel kein Therapieansprechen zeigen. Diese Frage gilt es dringend in weiterführenden Studien zu beantworten.

## **6.2 Limitationen von Studiendesign und Durchführung**

Die vorliegende Studie entsprach allen PCWG3 Kriterien, die von der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 von 2012- 2015 formuliert wurden.<sup>75</sup> Zur Baseline Untersuchung gehörten Tumor Histologie, eine detaillierte Anamnese zu vorangegangenen systemischen Therapien und dem Ansprechen darauf, sowie die detaillierte Beschreibung des Stadiums, insbesondere in Bezug auf die Metastasierung.

Bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurden von der Arbeitsgruppe die Zeit bis zu einem Auftreten von symptomatischen Knochenmetastasen, beziehungsweise die Zeit bis zu einem Progress in Form von Metastasierung allgemein vorgeschlagen. Diese wurden ebenfalls in den Endpunkten der Studie berücksichtigt.

Die Empfehlung während der Studie fortlaufend Labordiagnostik (in SPARE in jedem Zyklus) und Bildgebung (in SPARE alle 3 Monate) durchzuführen, fand ebenfalls Berücksichtigung.

Leider konnte nicht bei jedem Patienten der Studie der Grund für sein Ausscheiden aus der Studie beziehungsweise das Unterbrechen der Therapie erfasst werden.

### **6.2.1 Patientenkollektiv**

Ein Vorteil, den die Durchführung bot, war die Multizentrität, sodass keine Performance Bias und kein Einfluss auf die Messergebnisse durch eine:n immer gleiche:n Untersucher:in beziehungsweise ein immer gleiches Labor bestand.

Die Wahrscheinlichkeit für weitere mögliche Fehler, wie eine selection bias oder detection bias konnte durch die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Studie minimiert werden.

Weiterhin trug die Durchführung an verschiedenen Zentren in Deutschland dazu bei eine selection bias zu vermeiden und ein möglichst breites Bild von betroffenen Patienten zu repräsentieren.

### **6.2.2 Durchführung und Labordiagnostik**

Zu wichtigen Punkten, die für eine an SPARE anknüpfende Studie Berücksichtigung finden sollten, gehören zum einen die Stichprobengröße, welche für eine ausreichende statistische Power entsprechend größer gewählt werden sollte. Außerdem könnte in Zukunft die Zusammenarbeit mit den kooperierenden Zentren verbessert werden. Leider konnten von ursprünglich 70 geplanten Patienten, nur 59 ausgewertet werden, obwohl 68 randomisiert wurden. Gründe hierfür waren entweder, dass keine Labordiagnostik zu den entsprechenden Zeitpunkten durchgeführt wurde, beziehungsweise vor Ort keine

Blutentnahme stattfand, oder, dass die entsprechenden Proben nicht nach Homburg zur Messung versandt wurden. Möglicherweise ist eine genauere Anweisung von Nöten, zu welchen Zeitpunkten Blutproben abgenommen werden müssen, wie diese zu verschicken sind und wie die von den Laboren vor Ort erhobenen Werte in das System einzupflegen sind. Eine Störgröße, die leider nicht zu vermeiden ist, ist das unterschiedlich lange Verbleiben der Patienten der Studie. Da radiologischer Progress als sekundärer Endpunkt, klinischer Progress oder der Tod eines Patienten unweigerlich zum Abbruch der Teilnahme führen, sind nicht alle Abnahmezeitpunkte mit gleichem Stichprobenumfang zu vergleichen. Zu beachten ist außerdem, dass zwar die Tage für die Blutentnahmen, also der Zeitpunkt innerhalb eines Zyklus genormt waren, nicht jedoch die Uhrzeit, sodass es möglich ist, dass die Tageszeit der Abnahme einen Einfluss auf die gemessenen Werte hat.

Wie unter anderem Loriot et al. zeigen konnten, hat AA kaum Antitumoraktivität bei Patienten, die mit Docetaxel und Enzalutamid vorbehandelt sind.<sup>50</sup> Daher wurde eine Vorbehandlung mit den vorgenannten Substanzen als eines der Ausschlusskriterien formuliert.

### **6.2.3 Statistische Auswertung**

Schwierig gestaltete sich die Auswertung aller Ergebnisse, bei denen die Messungen im Labor keine konkreten Werte, sondern das Ergebnis „kleiner als“ ( $< \text{Wert } x$ ) ergaben. Hier bestanden verschiedene Möglichkeiten: für diese Messergebnisse den Wert „0“ anzunehmen, den Wert in Höhe der Nachweisgrenze anzunehmen oder einen Wert, eine Dezimalstelle unterhalb der Nachweisgrenze anzunehmen, für welche wir uns entschieden. Letztendlich muss man postulieren, dass die tatsächlichen Werte überall zwischen der Nachweisgrenze und Null liegen können. Insbesondere aus dem Grund der Umsetzbarkeit der Rechnungen und Analysen wurde davon abgesehen den Wert „0“ anzunehmen.

### **6.3 Warum bleibt mCRPC unheilbar?**

Hierzu gibt es verschiedene klinische Studien und Ansätze, welche die Therapieresistenz von unterschiedlichen Blickpunkten beleuchten. Labrescque et al. untersuchten Tumorgewebe auf molekularer Ebene und konnten so 5 verschiedene Phänotypen hinsichtlich der Expression von AR und PSA bei Adenokarzinomen versus Chromogranin A und Synaptophysin bei neuroendokrinen Tumoren, sowie Mischtypen der beiden Formen herausarbeiten. Hierbei wurde auch festgestellt, dass die Therapie selbst den Phänotyp des Tumors verändern kann. Diese Einteilung könnte für das zukünftige Design klinischer Studien Berücksichtigung finden, insbesondere bei der Erstellung der Einschlusskriterien. Vorstellbar wären hier eine direkte Biopsie aus dem Tumor bzw. aus Metastasen oder serumbasierte Biomarker und eine kalkulierte Therapie entsprechend des Phänotyps zur Unterscheidung, ob unterschiedliche Therapieansätze hier Sinn machen.<sup>46</sup>

### **6.4 Weiterführende Studien**

Neuere Arbeiten schlagen eine Kombination von AA mit Enzalutamid vor. Efstathiou et al. führten eine Phase II Studie mit 60 Probanden durch, die bei mCRPC mit 160 mg Enzalutamid, 1000mg AA, sowie 5mg Prednison behandelt wurden. Unter dieser Therapie zeigten 29 von 39 auswertbaren Patienten Testosteronwerte unter Kastrationslevel.<sup>23</sup> Leider gab es bei dieser Studie keine Vergleichsgruppen mit Patienten, die nur AA oder nur Enzalutamid erhielten.

In einer Arbeit von Gao et al. wird die Rolle von Caveolin 1, sowie die Möglichkeit der Suppression durch Simvastatin diskutiert. Normalerweise ist Caveolin 1 bei Tumorpatienten herunter reguliert als Versuch des Körpers der Tumorsuppression. In fortgeschrittenen Stadien kommt es jedoch zu einer Überexpression des Caveolin 1, welches über die GTP-ase H-RasG12V die Sensitivität der Zellen für AR Antagonisten herabsetzen kann. Es wurden Gewebeproben von Patienten mit einem primären Prostatakarzinom, sowie Patienten mit CRPC untersucht. Bei den CRPC Patienten konnte eine aberrante Caveolin 1 Expression nachgewiesen werden. Neben der Relevanz für die

Therapie könnte das Vorliegen der Überexpression als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines CRPC und als Biomarker genutzt werden. Die Überexpression ist in dieser Studie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben, ossärer Metastasierung, sowie Auftreten von Rezidiven nach ADT assoziiert. Da Simvastatin die Expression von Caveolin 1 herabregelt, könnte somit die Antitumor Aktivität von AR Antagonisten verstärkt werden.<sup>30</sup>

Für Patienten mit einem hormonsensitiven Prostatakarzinom (HSPC) konnte ebenfalls eine Verlängerung des PFS, sowie des OS gezeigt werden, sodass die Studienergebnisse auch für diese Patientengruppe interessant sein könnten.<sup>27,37</sup>

Auch für die HSPC Patienten ist es vorstellbar, dass die alleinige AA + Prednison Therapie ausreicht und eine zusätzliche LHRH Therapie nicht notwendig ist.

## **6.5 Fazit und Ausblick**

Aufgrund der ausgeprägten hormonellen Aktivität und Abhängigkeit des Tumorwachstums von der Hormonproduktion spielt die Androgendeprivation eine zentrale Rolle in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Sie ist neben operativer Resektion und Chemotherapie Teil jeder Erstlinientherapie, sowie auch in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung indiziert. Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom mag ein Stadium sein, das nicht alle PCa Patienten erreichen, jedoch hat es allein aufgrund seiner schlechten Prognose, hohen Mortalität und seiner umfangreichen Symptomatik einen wichtigen Stellenwert.<sup>15</sup> Wie am Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zu erkennen, können auch sehr junge Patienten ( $\leq 60$  Jahre) von der Diagnose betroffen sein. Besonders die Knochenmetastasen führen zu massiven Schmerzzuständen und Bewegungseinschränkungen, die zu einer starken Beeinträchtigung von Lebensqualität und Fähigkeiten im Alltag führen.

Zum jetzigen Zeitpunkt gab und gibt es zwar einige Studien, die die Wirksamkeit von AA in verschiedenen klinischen Szenarien bewerten, jedoch keine, in der ohne eine begleitende GnRH Therapie behandelt wird. Die Zulassung von AA und die entsprechende Fachinformation setzt eine begleitende GnRH-Therapie sogar voraus. Darum ist SPARE bisher die einzige Studie, die die komplexen hormonellen Veränderungen aufzeigt, die sowohl unter AA Therapie in

Kombination mit GnRH Analoga, sowie auch unter alleiniger AA Therapie auftreten. Für das künftige Verständnis dieser Veränderungen, wie auch für die Anwendung und Dosierung von AA gibt die Studie darum viele Hinweise.

Es konnte im Hinblick auf die Weiterführung der ADT mittels GnRH Analoga gezeigt werden, dass die Entwicklung der Hormone der Hypophysen Gonaden Achse und das Absinken des PSA Wertes in beiden Studienarmen gleichwertig sind. Obwohl es bezüglich des LH Wertes wie erwartet einen signifikanten Unterschied gab, hat dieser nicht wie befürchtet zu einem schlechteren Therapieansprechen (im Sinne eines verkürzten rPFS) geführt. Das Ansteigen des LH Spiegels nach Absetzen des GnRH Analogons hat dem Effekt von AA nicht entgegengewirkt. Offen bleibt, ob das Ansteigen der Testosteronwerte nach dem Absetzen der ADT negative Effekte auf die Prognose und Schmerzlast der Patienten hat. Dies sollte in folgenden Studien näher untersucht und gleichzeitig evaluiert werden, ob in diesem Fall der erneute Beginn einer ADT mit GnRH Analoga angestrebt werden sollte.

Innerhalb der ersten 12 Monate der Studie lag der Anteil der Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausschieden in beiden Armen bei 17,6%, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Rate des rPFS nach 12 Monaten hierdurch nicht beeinflusst wurde. Sekundäre Endpunkte wie die Zeit bis zum PSA Progress könnten jedoch von der unterschiedlichen Therapiedauer und der daraus resultierenden ungleichen Patienten- und Messwertverteilung beeinflusst worden sein.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Therapie des experimentellen Studienarms B laut den Daten der vorliegenden Arbeit zu keinem Nachteil gegenüber der aktuellen Leitlinientherapie geführt hat. Dieses Ergebnis sollte in weiteren Studien mit entsprechender statistischer Power validiert werden, bevor eine Empfehlung zur Unterbrechung der Androgendeprivation während einer Therapie mit Abirateron Acetat ausgesprochen werden kann.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(11):2487-2496. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0394
2. Acharya M, Bernard A, Gonzalez M, Jiao J, De Vries R, Tran N. Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(6):1583-1590. doi:10.1007/s00280-012-1865-3
3. Agus DB, Cordon-Cardo C, Fox W, et al. Prostate Cancer Cell Cycle Regulators: Response to Androgen Withdrawal and Development of Androgen Independence. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(21):1869-1876. doi:10.1093/jnci/91.21.1869
4. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):395-405. doi:10.1200/JCO.19.01638
5. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-Based Chemotherapy for Variant Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(13):3621-3630. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3791
6. Attard G, Reid AHM, A'Hern R, et al. Selective Inhibition of CYP17 With Abiraterone Acetate Is Highly Active in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCO.* 2009;27(23):3742-3748. doi:10.1200/JCO.2008.20.0642
7. Attard G, Reid AHM, Olmos D, Bono JS de. Antitumor Activity with CYP17 Blockade Indicates That Castration-Resistant Prostate Cancer Frequently Remains Hormone Driven. *Cancer Res.* 2009;69(12):4937-4940. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4531
8. Autio KA, Dreicer R, Anderson J, et al. Safety and Efficacy of BIND-014, a Docetaxel Nanoparticle Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* Published online July 5, 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2168
9. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P45017 $\alpha$  (17 $\alpha$ -hydroxylase/C17–20 lyase). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 1994;50(5):267-273. doi:10.1016/0960-0760(94)90131-7
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095
11. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer:

- Updated Survival in the TAX 327 Study. *JCO*. 2008;26(2):242-245. doi:10.1200/JCO.2007.12.4008
12. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1911440
  13. Buonerba C, Federico P, D'Aniello C, et al. Phase II trial of cisplatin plus prednisone in docetaxel-refractory castration-resistant prostate cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(6):1455-1461. doi:10.1007/s00280-011-1594-z
  14. Cabrespine A, Guy L, Khenifar E, et al. Randomized phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2006;67(2):354-359. doi:10.1016/j.urology.2005.08.046
  15. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant Prostate Cancer: From New Pathophysiology to New Treatment Targets. *European Urology*. 2009;56(4):594-605. doi:10.1016/j.eururo.2009.06.027
  16. Colombel M, Symmans F, Gil S, et al. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bc1-2 in hormone-refractory human prostate cancers. *Am J Pathol*. 1993;143(2):390-400.
  17. Crawford ED, Rove KO, Brawer MK, et al. 161 DETERMINATION OF CLINICAL CHARACTERISTICS FOR MEN ON ADT AS RELATED TO BASELINE SERUM TESTOSTERONE VALUES. *The Journal of Urology*. 2011;185(4, Supplement):e67-e68. doi:10.1016/j.juro.2011.02.229
  18. Culine S, El DM, Lamy PJ, Iborra F, Avanc ès C, Pinguet F. Docetaxel and Cisplatin in Patients With Metastatic Androgen Independent Prostate Cancer and Circulating Neuroendocrine Markers. *Journal of Urology*. 2007;178(3):844-848. doi:10.1016/j.juro.2007.05.044
  19. Dason S, Allard CB, Tong J, Shayegan B. Defining a new testosterone threshold for medical castration: Results from a prospective cohort series. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(5-6):E263-E267. doi:10.5489/cuaj.471
  20. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *JCO*. 2010;28(15\_suppl):4508-4508. doi:10.1200/jco.2010.28.15\_suppl.4508
  21. Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT. Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *The Prostate*. 1996;28(4):251-265. doi:10.1002/(SICI)1097-0045(199604)28:4<251::AID-PROS6>3.0.CO;2-G
  22. EAU Guidelines Office. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
  23. Efstathiou E, Titus MA, Wen S, et al. Enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in bone metastatic castration resistant prostate cancer

(mCRPC). *JCO*. 2014;32(15\_suppl):5000-5000.  
doi:10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.5000

24. European Medicines Agency - Find medicine - Xtandi. Accessed July 18, 2018. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human\\_med\\_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
25. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2001;1(1):34-45. doi:10.1038/35094009
26. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):983-992. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0
27. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-360. doi:10.1056/NEJMoa1704174
28. Flaig TW, Barqawi A, Miller G, et al. A phase II trial of dexamethasone, vitamin D, and carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*. 2006;107(2):266-274. doi:10.1002/cncr.21982
29. Friedlander TW, Graff JN, Zejnullahu K, et al. High-Dose Abiraterone Acetate in Men With Castration Resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017;15(6):733-741.e1. doi:10.1016/j.clgc.2017.05.026
30. Gao Y, Li L, Li T, et al. Simvastatin delays castration-resistant prostate cancer metastasis and androgen receptor antagonist resistance by regulating the expression of caveolin-1. *International Journal of Oncology*. 2019;54(6):2054-2068. doi:10.3892/ijo.2019.4774
31. Graff JN, Beer TM, Alumkal JJ, et al. A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e000642. doi:10.1136/jitc-2020-000642
32. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Annals of Oncology*. 2018;29(8):1807-1813. doi:10.1093/annonc/mdy232
33. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiology*. 2012;36(6):e349-e353. doi:10.1016/j.canep.2012.07.012
34. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *JCO*. 1994;12(9):1868-1875. doi:10.1200/JCO.1994.12.9.1868

35. Isaacs JT. THE BIOLOGY OF HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER: Why Does It Develop? *Urologic Clinics of North America*. 1999;26(2):263-273. doi:10.1016/S0094-0143(05)70066-5
36. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus Selection as the Mechanism Responsible for the Relapse of Prostatic Cancer to Androgen Ablation Therapy as Studied in the Dunning R-3327-H Adenocarcinoma | *Cancer Research*. Accessed July 17, 2018. [http://cancerres.aacrjournals.org/content/41/12\\_Part\\_1/5070.short](http://cancerres.aacrjournals.org/content/41/12_Part_1/5070.short)
37. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):338-351. doi:10.1056/NEJMoal702900
38. Kaku H, Saika T, Tsushima T, et al. Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *The Prostate*. 66(4):439-444. doi:10.1002/pros.20341
39. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(11):1180-1192. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
40. Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes. LH (Serum) [http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken\\_institute/zentrallabor/analysenspektrum\\_referenzwerte/](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/analysenspektrum_referenzwerte/) Zugriff 18.07.2018.
41. Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes. Testosteron gesamt (Serum) [http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken\\_institute/zentrallabor/analysenspektrum\\_referenzwerte/](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/analysenspektrum_referenzwerte/).
42. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir Testosterone Within First Year of Androgen-Deprivation Therapy (ADT) Predicts for Time to Castration-Resistant Progression: A Secondary Analysis of the PR-7 Trial of Intermittent Versus Continuous ADT. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1151-1156. doi:10.1200/JCO.2014.58.2973
43. Kobayashi T, Nishizawa K, Mitsumori K. Individual variation of hormonal recovery after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in men receiving long-term medical castration therapy for prostate cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2006;40(3):198-203. doi:10.1080/00365590600641533
44. Koo KC, Park SU, Kim KH, et al. Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels. *Prostate Int*. 2015;3(1):10-15. doi:10.1016/j.pnil.2015.02.006
45. Koo KC, Park SU, Kim KH, et al. Prognostic Impacts of Metastatic Site and Pain on Progression to Castrate Resistance and Mortality in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Yonsei Medical Journal*. 2015;56(5):1206-1212. doi:10.3349/ymj.2015.56.5.1206

46. Labrecque MP, Coleman IM, Brown LG, et al. Molecular profiling stratifies diverse phenotypes of treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4492-4505. doi:10.1172/JCI128212
47. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 18.04.2022).
48. Li R, Evaul K, Sharma KK, et al. Abiraterone Inhibits 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase: A Rationale for Increasing Drug Exposure in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(13):3571-3579. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0908
49. Li Z, Bishop A, Alyamani M, et al. Conversion of abiraterone to D4A drives antitumor activity in prostate cancer. *Nature.* 2015;523(7560):347-351. doi:10.1038/nature14406
50. Lortot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Annals of Oncology.* 2013;24(7):1807-1812. doi:10.1093/annonc/mdt136
51. Lortot Y, Massard C, Gross-Goupil M, et al. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Annals of Oncology.* 2009;20(4):703-708. doi:10.1093/annonc/mdn694
52. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(18):1697-1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859
53. Matsubara N, Uemura H, Fukui I, et al. Phase-1 study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Sci.* 2014;105(10):1313-1320. doi:10.1111/cas.12496
54. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al. Expression of the Protooncogene bcl-2 in the Prostate and Its Association with Emergence of Androgen-independent Prostate Cancer. *Cancer Res.* 1992;52(24):6940-6944.
55. Mohler JL, Titus MA, Wilson EM. Potential Prostate Cancer Drug Target: Bioactivation of Androstanediol by Conversion to Dihydrotestosterone. *Clin Cancer Res.* Published online June 24, 2011. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0644
56. Morote J, Esquena S, Abascal JM, et al. Usefulness of prostate-specific antigen nadir as predictor of androgen-independent progression of metastatic prostate cancer. *Int J Biol Markers.* 2005;20(4):209-216.
57. Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen

- deprivation therapy. *BJU International*. 2009;103(3):332-335. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08062.x
58. Mostaghel EA, Marck B, Plymate S, et al. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration resistant prostate cancer: Induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin Cancer Res*. Published online August 1, 2011:clincanres.0728.2011. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0728
  59. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Accessed January 18, 2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site)
  60. Nishiyama T. Serum testosterone levels after medical or surgical androgen deprivation: A comprehensive review of the literature. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014;32(1):38.e17-38.e28. doi:10.1016/j.urolonc.2013.03.007
  61. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, et al. Hormonal impact of the 17 $\alpha$ -hydroxylase/C<sub>17,20</sub>-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *British Journal of Cancer*. doi:10.1038/sj.bjc.6601879
  62. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6):1021-1024. doi:10.1016/S0090-4295(00)00793-7
  63. Ohlmann CH, Jäschke M, Jaehnig P, et al. Abiraterone acetate plus LHRH therapy versus abiraterone acetate while sparing LHRH therapy in patients with progressive, metastatic and chemotherapy-naïve, castration-resistant prostate cancer (SPARE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18:457. doi:10.1186/s13063-017-2195-x
  64. Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:117-124. doi:10.2147/DDDT.S13029
  65. Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF, et al. Results of a Phase II Study With Doxorubicin, Etoposide, and Cisplatin in Patients With Fully Characterized Small-Cell Carcinoma of the Prostate. *JCO*. 2002;20(14):3072-3080. doi:10.1200/JCO.2002.12.065
  66. Phase II randomized study of abiraterone acetate plus prednisone (AAP) added to ADT versus apalutamide alone (APA) versus AAP+APA in patients with advanced prostate cancer with noncastrate testosterone levels: (LACOG 0415). | *Journal of Clinical Oncology*. Accessed January 15, 2022. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.5505](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5505)
  67. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms Underlying the Development of Androgen-Independent Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(6):1665-1671. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0067
  68. Pinski J, Xiong S, Wang Q, Stanczyk F, Hawes D, Liu SV. Effect of luteinizing hormone on the steroidogenic pathway in prostate cancer. *The Prostate*. 71(8):892-898. doi:10.1002/pros.21305

69. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem.* 1995;38(13):2463-2471.
70. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html) Stand 06.12.2017.
71. Rove KO, Debruyne FM, Djavan B, et al. Role of Testosterone in Managing Advanced Prostate Cancer. *Urology.* 2012;80(4):754-762. doi:10.1016/j.urology.2012.05.006
72. Ryan CJ, Abida W, Bryce AH, et al. TRITON3: An international, randomized, open-label, phase III study of the PARP inhibitor rucaparib vs. physician's choice of therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination deficiency (HRD). *JCO.* 2018;36(6\_suppl):TPS389-TPS389. doi:10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.TPS389
73. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *New England Journal of Medicine.* 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoA1209096
74. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA1207506>. doi:10.1056/NEJMoA1207506
75. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-1418. doi:10.1200/JCO.2015.64.2702
76. Scher HI, Sawyers CL. Biology of Progressive, Castration-Resistant Prostate Cancer: Directed Therapies Targeting the Androgen-Receptor Signaling Axis. *JCO.* 2005;23(32):8253-8261. doi:10.1200/JCO.2005.03.4777
77. Schmidt RF, Lang F, eds. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* 30., neu bearb. und aktualisierte Aufl. Springer Medizin; 2007.
78. Scholz M, Lam R, Strum S, Jennrich R, Johnson H, Trilling T. Prostate Cancer-Specific Survival and Clinical Progression-Free Survival in Men with Prostate Cancer Treated Intermittently with Testosterone Inactivating Pharmaceuticals. *Urology.* 2007;70(3):506-510. doi:10.1016/j.urology.2007.04.015
79. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *European Urology.* 2014;65(1):30-36. doi:10.1016/j.eururo.2013.06.042
80. Schulze H, Senge T. Influence of Different Types of Antiandrogens on Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogue-Induced Testosterone Surge in Patients with Metastatic Carcinoma of the Prostate. *The Journal of Urology.* 1990;144(4):934-941. doi:10.1016/S0022-5347(17)39625-8

81. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *JCO*. 1998;16(5):1835-1843. doi:10.1200/JCO.1998.16.5.1835
82. Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, et al. Clinical Outcomes from Androgen Signaling-directed Therapy after Treatment with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*. 2017;72(1):10-13. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.007
83. Soifer HS, Souleimanian N, Wu S, et al. Direct Regulation of Androgen Receptor Activity by Potent CYP17 Inhibitors in Prostate Cancer Cells. *J Biol Chem*. 2012;287(6):3777-3787. doi:10.1074/jbc.M111.261933
84. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *JCO*. 1993;11(11):2167-2172. doi:10.1200/JCO.1993.11.11.2167
85. Tonyali S, Haberal HB, Sogutdelen E. Toxicity, Adverse Events, and Quality of Life Associated with the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Curr Urol*. 2017;10(4):169-173. doi:10.1159/000447176
86. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Science*. 2009;324(5928):787-790. doi:10.1126/science.1168175
87. Yang LPH. Abiraterone Acetate. *Drugs*. 2011;71(15):2067-2077. doi:10.2165/11208080-000000000-00000
88. ZYTIGA® erhält Empfehlung der EU-Regulierungsbehörde zur Behandlung von metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs ohne vorherige Chemotherapie. Accessed July 18, 2018. <http://www.pharma-zeitung.de/zytiga-erhalt-empfehlung-der-eu-regulierungsbehord.5222.php>
89. Zytiga. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed March 13, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
90. Ohlmann CH, Jäschke M, Jaehnig P, et al. LHRH sparing therapy in patients with chemotherapy-naïve, mCRPC treated with abiraterone acetate plus prednisone: results of the randomized phase II SPARE trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022; 25(4):778-784. doi:10.1038/s41391-022-00533-6

## **Appendix: Publikation**

## ARTICLE OPEN



## Clinical Research

## LHRH sparing therapy in patients with chemotherapy-naïve, mCRPC treated with abiraterone acetate plus prednisone: results of the randomized phase II SPARE trial

Carsten-Henning Ohlmann<sup>1,2</sup>✉, Michelle Jäschke<sup>1</sup>, Peter Jaehnig<sup>3</sup>, Susanne Krege<sup>4</sup>, Jürgen Gschwend<sup>5</sup>, Heidrun Rexer<sup>6</sup>, Kerstin Junker<sup>1</sup>, Roger Zillmann<sup>7</sup>, Christoph Rüssel<sup>8</sup>, Eva Hellmis<sup>9</sup>, Henrik Suttman<sup>10</sup>, Martin Janssen<sup>1,11</sup>, Jan Marin<sup>12</sup>, Andreas Hübner<sup>13</sup>, Michael Mathers<sup>14</sup>, Jochen Gleißner<sup>15</sup>, Michael Scheffler<sup>16</sup>, Susan Feyerabend<sup>17</sup>, Jens Telle<sup>18</sup>, Jörg Klier<sup>19</sup> and Michael Stöckle<sup>1</sup>

© The Author(s) 2023, corrected publication 2023

**BACKGROUND:** Although the benefit of androgen deprivation therapy (ADT) continuation in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) remains controversial, clinical evidence is lacking. Recent results indicated that treatment with abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) further suppresses serum testosterone levels over ADT alone, suggesting that continuation of ADT in the treatment of mCRPC may not be necessary.

**METHODS:** In this exploratory phase 2 study, mCRPC patients were randomized with a 1:1 ratio to receive either continued ADT plus AA + P (Arm A) or AA + P alone (Arm B). The primary endpoint was the rate of radiographic progression-free survival (rPFS) at month 12. Secondary endpoints included PSA-response rate, objective response, time to PSA progression and safety.

**RESULTS:** A total of 68 patients were equally randomized between the two study arms. Median testosterone-levels remained below castrate-levels throughout treatment in all patients. According to the intention-to-treat analysis the rPFS rate was 0.84 in Arm A and 0.89 in Arm B. Moderate and severe treatment-emergent adverse events were reported for 72% of the patients in Arm A and for 85% of the patients in Arm B.

**CONCLUSIONS:** AA + P treatment without ADT may be effective in mCRPC patients and ADT may not be necessary in patients receiving AA + P.

*Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2023) 25:778–784; <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00533-6>

## INTRODUCTION

Prostate cancer (PC) is the second most common cancer diagnosed in men and the fifth leading cause of death worldwide [1]. PC is typically castration-sensitive at the time of initial diagnosis, but the majority of patients undergoing androgen deprivation therapy (ADT) develop castration-resistant PC (CRPC) [2]. Changes in the normal androgen receptor signaling pathway are considered crucial for CRPC pathogenesis [3].

Abiraterone acetate (AA) is a prodrug of abiraterone, which is a selective and irreversible inhibitor of 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase (cytochrome P450C17[CYP17]), a key enzyme in testosterone synthesis [4]. AA plus prednisone (P) is approved in Europe in combination with LHRH therapy for the treatment of metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC) upon pre-treatment with docetaxel, based on the results of the COU-AA-301 study [5]

and for the treatment of chemotherapy-naïve asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC patients based on the results of the COU-AA 302 study [6].

Treatment of mCRPC patients with AA + P leads to an increase in median survival compared to P alone [7, 8]. Results from the COU-AA-302 study revealed that progression-free survival (PFS) was significantly improved by treatment with AA + P [9] and overall survival (OS) was prolonged compared with P [6]. In castrated patients receiving LHRH-therapy and treated with AA + P testosterone further decreased to undetectable levels [10] suggesting that AA + P may induce and maintain testosterone deprivation without concomitant LHRH therapy.

Although AA + P may maintain androgen deprivation in the absence of LHRH-therapy, treatment without concomitant LHRH-therapy may impair efficacy of AA + P due to androgen

<sup>1</sup>Department of Urology, Saarland University Medical Center, Homburg/Saar, Germany. <sup>2</sup>Department of Urology, Johanniter-Kliniken Bonn, Bonn, Germany. <sup>3</sup>pj statistics, Berlin, Germany. <sup>4</sup>Department of Urology, Evangelische Kliniken Essen Mitte, Essen, Germany. <sup>5</sup>Department of Urology, Klinikum Rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany. <sup>6</sup>Meckevideance, Schwarz, Germany. <sup>7</sup>Urologie Pankow, Berlin, Germany. <sup>8</sup>Urologie Borken, Borken, Germany. <sup>9</sup>Urologikum-Duisburg Fachärztesozietät, Duisburg, Germany. <sup>10</sup>Urologikum Hamburg MVW, Hamburg, Germany. <sup>11</sup>Department of Urology, University Münster, Münster, Germany. <sup>12</sup>Urologie Kempen, Münster, Germany. <sup>13</sup>Zentrum für Onkologie und Urologie, Rostock, Germany. <sup>14</sup>Pandamed, Remscheid, Germany. <sup>15</sup>Uro-Gyn-Praxis Am Wall, Wuppertal, Germany. <sup>16</sup>Urologische Gemeinschaftspraxis, Zwickau, Germany. <sup>17</sup>Studienpraxis Urologie, Nürtingen, Germany. <sup>18</sup>Urologische Praxisgemeinschaft, Wolfsburg, Germany. <sup>19</sup>Urologische Partnerschaft, Köln, Germany. ✉email: carsten-henning.ohlmann@bn.johanniter-kliniken.de

Received: 4 February 2022 Revised: 6 March 2022 Accepted: 24 March 2022

Published online: 16 April 2022

**Table 1.** Objectives and endpoints of SPARE study.

Primary objective
<ul style="list-style-type: none"> <li>To analyze the clinical benefit of abiraterone acetate plus prednisone while sparing LHRH-therapy in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC).</li> </ul>
Secondary objectives
<ul style="list-style-type: none"> <li>To establish additional clinically relevant information regarding early PSA responses to abiraterone and to correlate these with radiographic-progression free survival.</li> <li>To investigate effects of both treatment arms on hormones of the pituitary gonadal axis.</li> <li>To characterize the safety profile of abiraterone acetate while sparing LHRH-therapy in comparison to continuing LHRH-therapy.</li> </ul>
Primary efficacy endpoint
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rate of radiographic progression-free survival (rPFS) at month 12*</li> </ul>
Secondary efficacy assessments
<ul style="list-style-type: none"> <li>PSA response rate scored in patients achieving a post-treatment PSA decline of at least 50% according to the protocol specific PCWG2 criteria.</li> <li>Time to PSA-progression measured from the time interval from the date of randomization to the date of the PSA progression as defined in the protocol-specific PCWG2 criteria. The determination of PSA progression requires that the patient receive at least 3 cycles of therapy.</li> <li>Objective response rate in patients with measurable disease (RECIST).</li> <li>Value of the bone-scan index as a biomarker of response to treatment.</li> <li>Changes in pituitary gonadal axis by measurement of androgens and hormones (LHRH, LH, FSH, testosterone, DHT).</li> </ul>
Safety assessments
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medical history, vital sign measurements, physical examination, and body weight Concomitant therapy and procedures.</li> <li>Adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), including laboratory test AEs will be graded and summarized according to the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03.</li> <li>Blood chemistry, hematology, coagulation studies, serum lipids, and urinalysis.</li> </ul>

deprivation independent effects. Cessation of LHRH-therapy may lead to rapid recovery of luteinizing hormone (LH) levels, even after long-term medical castration [11, 12]. LH may also act directly on PC cells via LH-specific receptors inducing expression of key steroidogenic enzymes [13] and thus enhancing rescue pathways of testosterone and dihydrotestosterone production [14].

Whether continuation of LHRH therapy in patients with CRPC should be mandatory is debatable and guidelines recommend continuation of LHRH-therapy [15] despite potential side effects and avoidable expenses [16]. Currently, clinical trials are being conducted to investigate the efficacy of AA in different clinical settings (summarized in [16]). The results of the LATITUDE trial [7, 17], showing that the combination of AA + P with ADT in CSPC was associated with significantly longer OS than placebo plus ADT while maintaining a manageable safety profile, further increased the medical need to evaluate the efficacy of AA + P treatment while sparing LHRH-therapy. SPARE was the first study designed to investigate the efficacy of AA + P with and without concomitant LHRH-therapy in patients with mCRPC.

## PATIENTS AND METHODS

A detailed description of the SPARE study protocol was previously published [18]. The study protocol was approved by the relevant institutional review boards and independent ethics committees.

### Patients

Adult, male patients with histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate, documented metastatic disease, documented PC progression, asymptomatic or mildly symptomatic from PC, medically castrated (testosterone levels of <0.5 ng/ml), were eligible for inclusion in the study. Exclusion criteria included surgical castration, symptomatic mCRPC (BPI ≥ 3), opioid pain medication, liver or visceral metastasis, and known brain metastasis. Prolonged effects of LHRH-analogues were controlled by in- and exclusion criteria (see Supplementary Table 1).

### Trial design and procedures

This was an exploratory Phase 2 multi-center, randomized, open-label study with a randomization allocation ratio of 1:1 [AA + P + LHRH-therapy

(Arm A) versus AA + P (Arm B)]. For both groups, patients received a dose of 1000 mg AA and 10 mg P daily. AA was administered as 4 × 250-mg tablets and P was administered as 5 mg orally twice a day (BID). Patients randomized to the LHRH-therapy group received the same LHRH-therapy as prior to enrolment.

The study was conducted between May 2014 and March 2018 at 22 study sites, of which 12 recruited patients, in Germany. Study objectives and endpoints are listed in Table 1. Efficacy assessments included computed tomography and bone-scans every 3 months with disease assessment by the investigator, and PSA levels every 4 weeks. Levels of serum androgens and hormones were analyzed centrally monthly within the first 3 months and every 3 months thereafter. Safety was monitored by documented information on concomitant medication, adverse events (AEs), physical examination, body weight, ECG, cardiac ECHO, and vital signs. Adverse events were coded using the MedDRA coding system and all AEs were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03 (NCI-CTCAE, June 14, 2010). Treatment emergent adverse events (TEAEs) were defined as those events that occurred or worsened on or after first dose of study drug up through 30 days post last dose.

### Statistical analysis

Patient disposition and efficacy analyses were performed on data from the intention-to-treat (ITT) population (equivalent to Full Analysis Set [FAS]). All patients who received any part of abiraterone acetate were included in the analysis of safety (safety population). Evaluation of an eligible and/or per-protocol population was not specified in the protocol. The baseline measurement was the last value on or before the date of first study treatment. All statistical analyses were performed using SAS 9.4 and SPSS 24.0.

This was an exploratory phase 2 trial where neither the primary endpoint radiographic progression-free survival (rPFS) nor the secondary endpoints were powered for statistical significance (all results are to be interpreted in the exploratory sense). Each treatment arm should include 30 patients evaluable for the primary endpoint. Assuming a drop-out rate of 15% in each arm it was estimated that 70 patients needed to be recruited for this trial.

## RESULTS

### Patients and treatment

In total, between May 2014 and March 2018, 89 patients were screened at 12 study sites in Germany and 68 patients were

**Table 2.** Demographic and patient characteristics (ITT population). The data are presented as *n* (%) unless otherwise noted.

	Arm A (N = 34)	Arm B (N = 34)
Age (years)		
Median	74	76
Range	60–83	60–86
ECOG		
0	26 (76)	28 (82)
1	7 (21)	6 (18)
2	1 (3)	0 (0)
Gleason score at diagnosis		
5	1 (3)	1 (3)
6	3 (9)	4 (12)
7	11 (32)	9 (27)
8	7 (21)	8 (23)
9	8 (23)	8 (23)
10	1 (3)	1 (3)
Previous cancer therapy		
Prior prostatectomy	17 (50)	10 (29)
Prior radiotherapy	15 (44)	14 (42)
Hormonal therapy	34 (100)	34 (100)
Hormone therapy		
Leuprorelin	16 (47)	18 (53)
Goserelin	0 (0)	2 (6)
Buserelin	6 (18)	3 (9)
Pamorelin	3 (9)	4 (12)
Degarelix	4 (12)	0 (0)
Abarelix	0 (0)	0 (0)
Unknown	5 (15)	7 (21)
Time last LHRH to treatment start (days)		
N	31	33
Median	106	97
Range	31–1318	16–270
Serum testosterone level at baseline (ng/ml)		
N	34	33
Median	0.08	0.06
Range	0.029–4.210 <sup>a</sup>	0.029–0.429
Metastases at baseline		
Bone only	14 (41)	15 (44)
Lymph node/soft tissue	3 (9)	3 (9)
Bone and Lymph node/ soft tissue/prostate	16 (47)	15 (44)
No metastases	1 (3)	1 (3)
Measurable disease (including primary)		
Yes	20 (59)	15 (44)
No	14 (41)	19 (56)
Baseline BPI-score		
0–1	29 (85)	29 (85)
2–3	3 (9)	5 (15)
>3	2 (6)	0 (0.0)
Analgetic use at baseline		
No	27 (79)	23 (68)
Yes	7 (21)	11 (32)
Baseline hemoglobin level (g/dl)		

**Table 2.** continued

	Arm A (N = 34)	Arm B (N = 34)
N	34	34
Median	13.1	13.6
Range	8.6–15.5	10.6–15.5
Baseline LDH (IU/L)		
N	30	32
Median	223.5	223.2
Range	126–635	150–550
Baseline alkaline phosphatase (IU/L)		
N	33	32
Median	118	87.2
Range	48–319	36–1625
Baseline PSA (ng/ml)		
N	34	34
Median	31.9	19.50
Range	0.17–313.2	1.97–1680

<sup>a</sup>One patient was included despite non-castrate levels of testosterone.

randomly assigned 1:1 (web-based, block of 6) to one of the two study arms (Supplementary Fig. 1); therefore, both arms comprised 34 patients. Of these, 4 (Arm A) and 3 (Arm B) patients did not meet the inclusion criteria and were included by mistake. Two patients in Arm A and one patient allocated to Arm B did not receive study medication. The study was completed according to protocol by 26 patients allocated to Arm A and 21 patients allocated to Arm B. Median treatment duration of the drop-out patients was 93 (Arm A) and 394 (Arm B) days, however, in both arms 6/34 (17.6%) patients dropped out within 12 months of treatment. Treatment compliance, assured by regular drug accountability every 4-weeks during the regular visits of the patients, was good as only 0.1% of AA doses were missed in each Arm. The intention-to-treat population comprised a total of 68 patients (Arm A = 34 patients and Arm B = 34 patients) and the safety population comprised a total of 65 patients (Arm A = 32 patients and Arm B = 33 patients).

Baseline characteristics were balanced between study arms (Table 2). Briefly, median age in Arm A was 74 years (ranging from 60 to 83 years) and in Arm B 76 years (ranging from 60 to 86 years). All patients had previously received hormonal therapy. Median serum testosterone level at baseline was 0.08 ng/ml in Arm A and 0.06 ng/ml in Arm B. Median PSA level at baseline was 31.9 ng/ml in Arm A and 19.5 ng/ml in Arm B. 20 patients (59%) in Arm A and 15 patients (44%) in Arm B had measurable disease (including primary) at baseline.

### Efficacy

The primary efficacy parameter was the rate of rPFS after 12 months and analysis was based on all patients of the ITT population (FAS analysis). According to the FAS analysis (Table 3 and Fig. 1) the rPFS rate was 0.84 in Arm A (95% CI: 0.6256–0.9366) and 0.89 in Arm B (95% CI: 0.6408–0.9726; log-rank  $p = 0.5712$  at the descriptive level). PSA-response, i.e., the rate of patients achieving a post-treatment PSA decline of at least 50% according to the protocol-specific PCWG2 criteria was also calculated. According to FAS analysis, PSA response rate was 64.7% (22/34 patients) in Arm A compared to 73.5% (25/34 patients) in Arm B. Of note, 4 and 2 patients from Arm A and Arm B were not evaluable for PSA-response according to PCWG2. Time to PSA-progression was measured from the time interval from the date of randomization to the date of the PSA progression as defined in the protocol-specific PCWG2 criteria. Determination of PSA

**Table 3.** Efficacy analysis (ITT population). The data are presented as *n* (%) unless otherwise noted.

	Arm A (N = 34)	Arm B (N = 34)
rPFS at 12 months		
Rate	0.84	0.89
95% CI	0.6256–0.9366	0.6408–0.9726
<i>p</i> value (log-rank)	0.5712	
PSA response		
Rate	0.647	0.735
PSA-progression at 12 months		
Rate	0.49	0.49
95% CI	0.2534–0.6622	0.2938–0.6589
<i>p</i> value (log-rank)	0.3803	
Objective responses <sup>a</sup>		
Complete response	4 (20%)	3 (20%)
Partial response	4 (20%)	3 (20%)
Stable disease	8 (40%)	7 (46.7%)
Progressive disease	2 (10%)	0 (0%)
Not evaluable	2 (10%)	2 (13.3%)

<sup>a</sup>Based on the number of randomized patients with measurable disease at baseline (Arm A: 20 patients and Arm B: 15 patients).

progression required that the patient would have received at least 3 cycles of therapy. According to the ITT population analysis (Table 3 and Fig. 2) the rate of PSA-progression at 12 months was 0.49 in Arm A (95% CI: 0.2534–0.6622) and 0.49 in Arm B (95% CI: 0.2938–0.6589; log-rank *p* = 0.3803 at the descriptive level).

Objective response was documented in the eCRF, assessed by investigators according to RECIST criteria and reviewed or corrected where necessary by the principal investigator. At baseline, objective response was documented for 20/32 patients (59%) in Arm A and for 15/34 patients (44%) in Arm B. Data regarding objective response at 12 months for all patients with measurable disease at baseline (Arm A: 20/34 patients and Arm B: 15/34 patients) are provided in Table 3. Complete response was documented for 4/20 patients (20%) in Arm A and for 3/15 patients (20%) in Arm B, partial response for 4/20 patients (20%) in Arm A and for 3/15 patients (20%) in Arm B, stable disease for 8/20 patients (40%) in Arm A and for 7/15 patients (46.7%) in Arm B, progressive disease for 2/20 patients (10%) in Arm A and for 0/15 patients (0%) in Arm B, while not evaluable were 2/20 patients (10%) in Arm A and 2/15 patients (13.3%) in Arm B.

Serum testosterone (T) levels, LH and FSH were measured centrally every 4 weeks throughout study treatment. In both arms, median serum testosterone levels decreased after initiation of study treatment to undetectable levels (<0.029 ng/ml) in all patients (Supplementary Fig. 2). In Arm A two patients were included despite non-castrate levels of testosterone (<0.5 ng/ml). LH and testosterone levels of one of the two patients reveals non-compliance with LHRH- and AA + P treatment causing the peak T level at C19 and the transient rise of mean LH-levels (C13–19), confirmed by drug accountability for AA + P. LH and FSH levels increased only in Arm B within a few cycles of study treatment after stopping LHRH-treatment. Results regarding LH serum levels are provided in Supplementary Fig. 3. Although not pre-specified for analysis in the protocol, T and LH-levels of all eligible patients reveal a distinct difference throughout study treatment (Supplementary Fig. 4). Interestingly, for 6 patients in Arm B serum testosterone levels recovered (ranging from 1.59 ng/ml to 5.15 ng/ml) within 4 weeks after discontinuation of treatment with AA + P, preceded by higher-than-normal LH-levels (Supplementary Fig. 5).

## Safety evaluation

The safety population comprised all patients receiving any part of study treatment (Arm A = 32 patients and Arm B = 33 patients). Median treatment duration was comparable between the two arms (Arm A = 358 days and Arm B = 394 days).

Adverse events (grade 1–4) occurred in any patient who received any part of study treatment. Moderate and severe adverse events (grade 3–5) were reported for 94% of the patients in Arm A and for 88% of the patients in Arm B. An overview of TEAEs occurring after baseline is provided in Supplementary Table 2. Moderate and severe TEAEs (grade 3–5) were reported for 72% of patients in Arm A and for 85% of patients in Arm B. The most often reported TEAE in both arms was hypertension (Arm A: 69% of patients with grade 1–4 and 33% of patients with grade 3–5; Arm B: 64% of patients with grade 1–4 and 48% of patients with grade 3–5).

Other frequently reported TEAEs in both arms included pain (grade 1–4 only reported; Arm A: 28% and Arm B: 39%) and fatigue (grade 1–4 only reported; Arm A: 22% and Arm B: 21%). The most frequently documented TEAE based on clinical laboratory analysis was hyperglycemia (Arm A: 44% of patients with grade 1–4 and 16% of patients with grade 3–5; Arm B: 61% of patients with grade 1–4 and 18% of patients with grade 3–5).

Serious Adverse Events (SAEs) were reported for 16 patients in Arm A (23 SAEs) and for 15 patients in Arm B (19 SAEs). Relationship to study treatment was assessed by the investigator as possible for 3 SAEs occurring in 3 patients in Arm A (two events of osteonecrosis of the jaw and one event of worsening of general condition) and for 2 SAEs occurring in 2 patients in Arm B (one event of alveolitis and one event of dermatitis). Death was reported for 1 patient in Arm A (1 event of gastric cancer of severe intensity) and for 4 patients in Arm B (1 event of abdominal pain, 1 event of myocardial infarction, 1 event of acute bleeding aortic aneurism, and 1 event of worsening of general condition all of which were of severe intensity). All SAEs leading to death were assessed by the investigator as having no relationship with the study treatment.

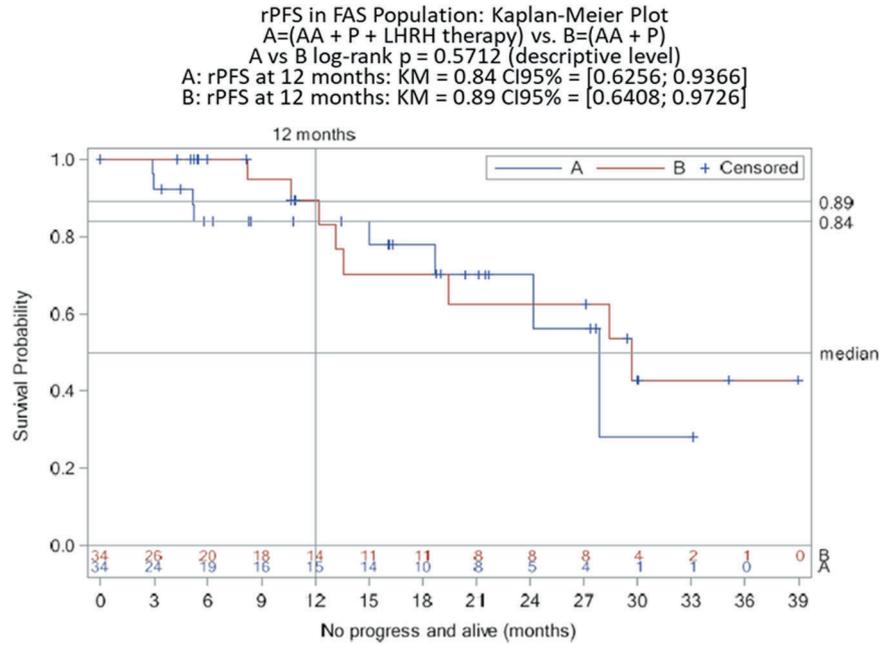
## DISCUSSION

The therapeutic value of LHRH-therapy continuation in mCRPC-patients remains controversial, especially since treatment with AA + P further suppresses testosterone serum levels over LHRH therapy alone. The aim of the SPARE trial was to investigate the added therapeutic value of LHRH therapy continuation in patients with asymptomatic or mildly symptomatic, chemotherapy naive mCRPC who commenced treatment AA + P.

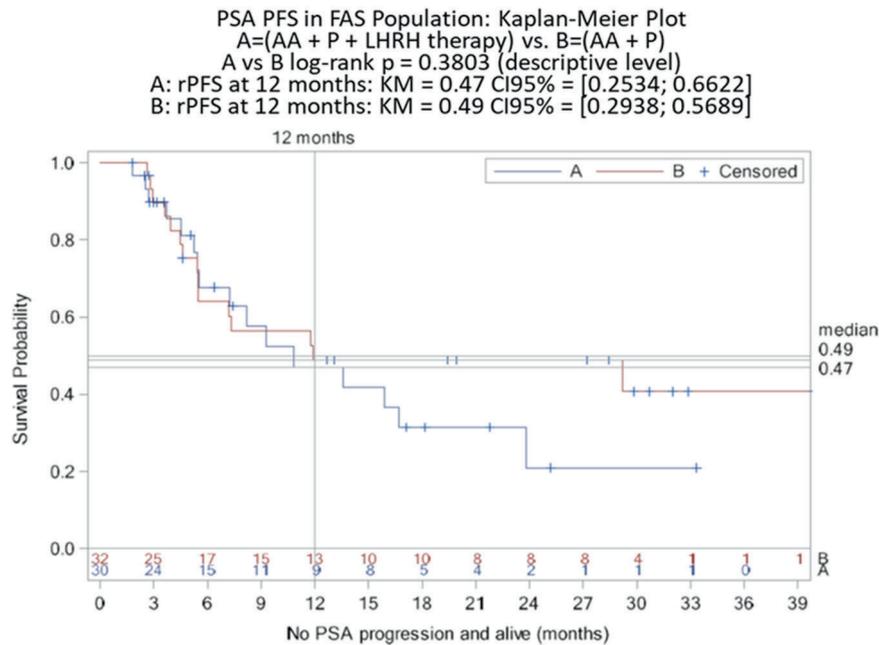
Treatment with AA + P alone (i.e., without LHRH-therapy) resulted in high PSA response rates, a long time to PSA progression and rPFS that were comparable to those observed in the randomized, phase 3 clinical trial COU-AA-302 [9]. In addition, AA + P treatment decreased serum testosterone levels in all patients far below 0.5 ng/ml, which is the recommended castrate level [15]. Treatment with AA + P in both arms further suppressed testosterone serum levels compared to the pre-study LHRH-therapy and serum testosterone levels remained stable throughout study treatment.

Although SPARE was an exploratory study and thus no clear statistical inferences can be made, the results obtained suggest that discontinuation of LHRH-therapy may not result to decreased efficacy (by means of rPFS assessment) and therefore challenge the practice of using continuous LHRH-therapy in mCRPC patients.

Of note, the drop-out rate within the first 12 months of treatment was the same (17.6%) in both Arms so that it is unlikely that the rate of rPFS at month 12 was influenced by the dropouts. However, secondary endpoints like time to PSA progression may have been influenced by the unequal distribution and treatment duration of the drop-out patients between treatment arms.



**Fig. 1 Kaplan–Meier curves of rPFS for the ITT population (FAS analysis).** Results at 12 months (primary endpoint) including 95% CI for each Arm, and result of log-rank  $p$  test are indicated.



**Fig. 2 Kaplan–Meier curves of time to PSA-progression for the ITT (FAS analysis) population.** Results at 12 months including 95% CI for each Arm, and result of log-rank  $p$  test are indicated.

Recently, the results from the phase 2 LACOG 0415 trial in patients with hormone-sensitive advanced/metastatic prostate cancer evaluating the use of AA + P + ADT versus apalutamide (APA) alone versus AA + P + APA were published [19]. In this trial all patients had non-castrate testosterone levels and at week 25 of treatment, the rate of patients with PSA-levels of  $\leq 0.2$  ng/ml and of radiographic progression were similar in patients receiving AA + P + APA or AA + P + ADT. In addition, testosterone serum levels decreased significantly upon treatment with AA + P + APA. However, median testosterone levels were higher in patients receiving AA + P + APA. Some patients did not reach castrate levels of testosterone ( $\leq 0.5$  ng/ml) and the mean change of

testosterone levels from baseline to week 25 was lower in the AA + P + APA arm compared to AA + P + ADT. The reduced efficacy of testosterone suppression may be caused, at least in part, by a compensatory increase in serum LH levels, as previously reported [20].

In contrast to the results in LACOG 0415 trial, testosterone serum levels remained undetectable in the SPARE-trial. This is in line with previous reports on maximum testosterone decline by AA + P [21]. Long-term LHRH-therapy with prolonged impairment of testicular testosterone synthesis may have affected the measured testosterone serum levels. However, the detected testosterone serum levels in all patients were far below levels

that can be achieved by LHRH-therapy alone. Therefore, we conclude that suppression of testosterone serum levels in Arm B of the study was caused by the effects of abiraterone only.

A similar compensatory increase of LH and FSH levels as mentioned above within a few months after discontinuation of LHRH therapy was detected in Arm B of the SPARE trial, reflecting the clinical scenario of hypergonadotropic hypogonadism. The elevated LH and FSH levels warrant no further interventions since the suppressed testosterone level is the driver of the clinical effects. However, a rapid increase of testosterone serum levels was detected in some after discontinuation of AA + P treatment within 4 weeks, reverting the clinical scenario into hypergonadotropic hypogonadism. If the replenished testosterone serum levels are harmful to the prostate cancer patients remains controversial since bipolar testosterone treatment for mCRPC is being investigated in clinical trials with the ability to re-sensitize patients to further anti-androgen treatments [22]. However, testosterone levels and its effects should be monitored closely after discontinuation of AA + P therapy without concomitant LHRH-therapy in mCRPC patients.

Hypertension, fatigue and pain are amongst the most often reported TEAEs in line with the results from the COU-AA-302 trial [9]. Treatment with AA + P without continuation of LHRH-therapy did not increase the frequency or severity of known toxicities or caused additional or so far unknown toxicities.

In summary, based on the results of this study, discontinuation of LHRH-therapy upon treatment with AA + P in mCRPC patients can be regarded as feasible. In addition, the results do not suggest reduced efficacy of AA + P treatment alone compared to combined treatment with continuous LHRH-therapy. The results further increase the understanding of castrate- and hormone-resistant prostate cancer and provide first evidence to the current recommendation to continue LHRH-therapy, thus improving patients' benefit during AA + P treatment. However, further confirmatory trials are required to demonstrate the efficacy of AA + P treatment without continuous LHRH-therapy in mCRPC patients.

## DATA AVAILABILITY

All data are available upon request. The protocol can be accessed at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## REFERENCES

- Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10:63–89.
- Merseburger AS, Alcaraz A, von Klot CA. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *OncoTargets Ther.* 2016;9:7263–74.
- Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol.* 2008;53:1129–37.
- Attard G, Reid AHM, A'Hern R, Parker C, Oommen NB, Folkler E, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3742–8.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl J Med.* 2011;364:1995–2005.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:152–60.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATTITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:686–700.
- Heller G, McCormack R, Kheoh T, Molina A, Smith MR, Dreicer R, et al. Circulating tumor cell number as a response measure of prolonged survival for metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison with prostate-specific antigen across five randomized phase iii clinical trials. *J Clin Oncol.* 2018;36:572–80.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N. Engl J Med.* 2013;368:138–48.
- Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:1481–8.
- Kaku H, Saika T, Tsushima T, Ebara S, Senoh T, Yamato T, et al. Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *Prostate.* 2006;66:439–44.
- Kobayashi T, Nishizawa K, Mitsumori K. Individual variation of hormonal recovery after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in men receiving long-term medical castration therapy for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40:198–203.
- Pinski J, Xiong S, Wang Q, Stanczyk F, Hawes D, Liu SV. Effect of luteinizing hormone on the steroidogenic pathway in prostate cancer. *Prostate.* 2011;71:892–8.
- Mohler JL, Titus MA, Wilson EM. Potential prostate cancer drug target: bioactivation of androstenediol by conversion to dihydrotestosterone. *Clin Cancer Res.* 2011;17:5844–9.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71:630–42.
- Merseburger AS, Hammerer P, Rozet F, Roumeguère T, Caffo O, da Silva FC, et al. Androgen deprivation therapy in castrate-resistant prostate cancer: how important is GnRH agonist backbone therapy? *World J Urol.* 2015;33:1079–85.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl J Med.* 2017;377:352–60.
- Ohlmann C-H, Jäschke M, Jaehnnig P, Kregg S, Gschwend J, Rexer H, et al. Abiraterone acetate plus LHRH therapy versus abiraterone acetate while sparing LHRH therapy in patients with progressive, metastatic and chemotherapy-naïve, castration-resistant prostate cancer (SPARE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18:457.
- Werutsky G, Maluf FC, Cronemberger EH, Carrera Souza V, Dos Santos Martins SP, Peixoto F, et al. The LACOG-0415 phase II trial: abiraterone acetate and ADT versus apalutamide versus abiraterone acetate and apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castration testosterone levels. *BMC Cancer.* 2019;23:487.
- O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer.* 2004;90:2317–25.
- Ryan CJ, Peng W, Kheoh T, Welkowsky E, Haqq CM, Chandler DW, et al. Androgen dynamics and serum PSA in patients treated with abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17:192–8.
- Teplý BA, Wang H, Lubner B, Sullivan R, Rifkind I, Bruns A, et al. Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after progression on enzalutamide: an open-label, phase 2, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19:76–86.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all participating patients, their families, and those who provided support to the participants. We also thank all the site personnel who supported SPARE. The Study was designed and sponsored by the University of Saarland, Germany. Regulatory affairs and monitoring were done by MeckEvidence. Data Management and statistical analysis were outsourced to Pj statistics and medical writing were outsourced to Acromion GmbH. Central laboratory analysis was performed at the 'Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes'. The authors especially like to thank Apostolos Polykratis for editorial assistance and writing support regarding the present manuscript.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

CHO: Manuscript preparation, Study design, Data analysis and interpretation, Manuscript editing and review. MJ: Patient data and study materials, data analysis and interpretation, Manuscript editing and review. PJ: Data analysis and interpretation, Manuscript editing and review. SK: Data analysis and interpretation, Manuscript editing and review. JG: Data analysis and interpretation, Manuscript editing and review. HR: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. KJ: Data analysis and interpretation, Manuscript editing and review. RZ: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. CR: Patient data and study materials,

Manuscript editing and review. EH: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. HS: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. MJ: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. JM: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. AH: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. MM: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. JG: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. MS: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. SF: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. JT: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. JK: Patient data and study materials, Manuscript editing and review. MS: Patient data and study materials, Manuscript editing and review.

## FUNDING

The trial was financially supported by Janssen-Cilag GmbH, Germany. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare no conflicts of interests other than the financial support of the trial by Janssen-Cilag GmbH, Germany.

## ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki approved by the trial-leading Ethics Committee of the Saarland (reference number 143/13) and the Ethics Committees of each trial site. All patients gave written informed consent prior to participation in the trial.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00533-6>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to Carsten-Henning Ohlmann.

**Reprints and permission information** is available at <http://www.nature.com/reprints>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023, corrected publication 2023

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. C.-H. Ohlmann für die Überlassung des Themas, für seine vermittelte Motivation sowie für seine fachkundige und fachübergreifende Unterstützung.

Danken möchte ich außerdem allen kooperierenden Praxen und Kliniken für die Mitarbeit und Überlassung der Serumproben der von Ihnen behandelten Patienten.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

