

B 25 Prostatakarzinom

J. Heinzelbecker, S. Siemer, F. Honecker, A.-C. Müller

Vorbemerkungen

Inzidenz: Neuerkrankungen 110/100 000/Jahr in D, häufigster Tumor des Mannes. Ca. 10 000 Männer sterben pro Jahr in D am Prostata-Ka. Inzidenz altersabhängig: < 40 J. selten, steigt mit zunehmenden Alter bei abnehmender klinischer Relevanz.

Ätiologie/Risikofaktoren: Familiäre Häufung (Brüder und Söhne betroffener Pat. haben 3x höheres Risiko und erkranken 10 Jahre früher), genetische Prädisposition (Inzidenz Keimbahnmutationen von DNA-Reparaturgenen, u.a. BRCA2, bei Pat. mit Met. ca. 12%), fettreiche Ernährung, verminderte Einnahme von Vitamin E.

Prävention: Unbekannt. Sonnenlicht (Vitamin D) soll protektiven Effekt haben.

Klassifikation

TNM

T1	weder tast- noch sichtbar (Zufallsbefund)	
T1a/b	Anteile < 5 % / > 5 % des resezierten Gewebes	
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie (ein oder beide Lappen)	
T2	begrenzt auf die Prostata	
T2a/b	ein Lappen ≤ 50 % / > 50 %,	T2c beide Lappen betroffen
T3	Durchbruch durch die Prostatakapsel	
T3a	uni- oder bilateral	T3b Inv. in die Samenblase
T4	Inv. in Blasenhal, Sphincter ext., Rektum, Levatormuskel, Beckenwand	
N1	regionäre LK-Met.	
M1a	nichtregionäre LK-Met.	M1b Knochen-Met.
M1c	andere Organ-Met.	

ISUP* Grade Group	Gleason-Score
1	< 6
2	3 + 4 = 7
3	4 + 3 = 7
4	8
5	9

* ISUP = International Society of Urological Pathology

Prognostische Gruppierung (AJCC)	TNM	PSA (ng/ml)	Gleason-Score
Gruppe I	T1a–cN0M0	< 10	≤ 6
	T2aN0M0	< 10	≤ 6
Gruppe IIA	T1a–cN0M0	< 20	7
	T1a–cN0M0	≥ 10 < 20	< 6
	T2a/bN0M0	≥ 10 < 20	≤ 6
	T2aN0M0	< 20	7
	T2bN0M0	> 20	≤ 7

Prognostische Gruppierung (AJCC)	TNM	PSA (ng/ml)	Gleason-Score
Gruppe IIB	T2c N0 M0	jedes PSA	jeder Score
	T1–2 N0 M0	≥ 20	jeder Score
Gruppe III	T1–2 N0 M0	jedes PSA	≥ 8
	T3a/b N0 M0	jedes PSA	jeder Score
Gruppe IV	T4 N0 M0	jedes PSA	jeder Score
	T1–4 N1 M0	jedes PSA	jeder Score
	T1–4 N0–1 M1	jedes PSA	jeder Score

Klinik

Vorsorgeuntersuchung: Digital-rektale Untersuchung (DRU): ein Großteil der Tumoren kann digital erfasst werden (periphere Zone). Früherkennungsuntersuchung ab 45. LJ. PSA-Screening umstritten und nicht in gesetzlicher Vorsorgeuntersuchung enthalten. PSA < 1 ng/ml kann nach 4 Jahren kontrolliert werden, bei 1–2 ng/ml alle 2 J., > 2 ng/ml jährlich. Bei Alter ≥ 70 Jahre und PSA ≤ 1 ng/ml keine weitere PSA-Kontrolle.

Prostatabiopsie im Rahmen der Früherkennung empfohlen bei:

1. kontrolliertem PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren
2. karzinomverdächtiger DRU, und/oder
3. suspektem PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)

Sind Tastbefund, US-Befund und PSA auffällig, liegt zu 56–72 % ein Ka. vor. Ist nur ein Parameter auffällig, liegt der positive Vorhersagewert bei 6–25 %.

Symptomatik: Keine Frühsymptome; nur durch Vorsorgeuntersuchung und moderne Diagnostik (z.B. MRT) ist eine Früherkennung möglich. Blasenentleerungsstörung, Harnstauung oder Knochenschmerzen sind Zeichen eines fortgeschrittenen Ka.

Befallsmuster: Met. lymphogen in die regionären LK-Gruppen (1. LK-Station: Obturatorius-Gruppe) und hämatogen vorwiegend ossär (osteoblastische/-lytische Met.).

Diagnostik: DRU, transrektale Endosonografie mit Feinnadelbiopsie zur histologischen Sicherung. Erhöhte diagnostische Sicherheit bei zusätzlicher MRT-Fusionsbiopsie.

Vor OP: CT/MRT-Becken (ggf. endorektale Spule) bei Gleason-Score (G1) ≥ 8 bzw. cT3/4 zur Bestimmung des T-Stadiums und des Ausmaßes der LK-Met.; Knochenszintigrafie erst bei PSA > 10 ng/ml, G1 ≥ 8, T3/4 oder Knochenschmerzen indiziert.

Vor kurativer Rezidiv-Tx: ggf. PSMA-PET-CT zum Ausschluss von LK- und Fern-Met. (s.u.), bei unauffälligem Befund umgehende Salvage-Tx (RTx o. OP).

► Therapie

Therapiegrundsätze

Lokal begrenzte Ka. (pT1–2 N0 M0): Es stehen mehrere Vorgehensweisen zur Verfügung:

- aktive Surveillance (AS)
- radikale Prostatovesikulektomie (RPE)
- RTx (IMRT)
- interstitielle Brachy-Tx

Vergleichende Daten beim lokalisierten Prostata-Ka. (ProtecT-Studie) zeigen signifikant unterschiedliche NW nach 6 J. bei nahezu gleicher Wirkung (prostatakrebspezifisches 10-J.-ÜL 99 %) und gleicher QoL. Die Met.-Rate war bei AS etwas erhöht (+ 3/1000 Personen-Jahre). Im AS-Arm wurden 55 % innerhalb von 10 J. behandelt (RPE/RTx).

Lokal fortgeschrittene Ka. (pT3-4 N0 M0):

- RTx (IMRT) mit Androgendeprivation (ADT) 2–3 Jahre
- RPE ± postop. RTx

Metastasierte Ka.: Unterschieden werden, „low/high volume“ nach CHAARTED (high: ≥ 4 Knochen-Met., davon ≥ 1 außerhalb der Mittellinie, u/o viszerale Met.) sowie „low/high risk“ nach LATITUDE (high: mindestens 2 der Faktoren: ≥ 3 Knochen-Met., viszerale Met., ISUP ≥ 4).

Oligo-metastasiert ($n \leq 5$ Met. bzw. niedrige Tumorlast s.o.): verbessertes 3-J.-ÜL (+ 8 %) durch RTx des Primärtumors plus Standard-Tx (STAMPEDE-Studie). (R)Tx der Met. interdisziplinär besprechen.

Derzeit werden weitere potenziell kurative Ansätze in Studien untersucht: RPE ± ADT u/o Standard-Tx + RTx + Stereotaxie aller Met. ± ADT. Beim älteren Pat. mit Lebenserwartung < 10 Jahre, aber $GI < 7$: „Watch-and-Wait“ oder ADT (keine Kuration).

Fortgeschritten metastasiertes Ka.: Das Erreichen und die Erhaltung der Remission und damit der QoL durch hormonelle Manipulation ist die primäre palliative Tx-Intention. Die bisherige Unterteilung in „hormonsensitive“ (HSPC) und „kastrationsresistente“ (CRPC) Ka. wird jetzt für das CRPC durch das „CRPC ohne Met.“ (nmCRPC) erweitert. Ein CRPC liegt bei dreimaligem PSA-Anstieg und Testosteron < 50 ng/ml oder bildmorphologischem Progress unter ADT vor. Neben bzw. additiv zur ADT spielen heute die CTx mit Taxanen (Docetaxel, Cabazitaxel), sekundäre Hormonmanipulatoren (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid) und die Radionuklidtherapie (223 Radium, PSMA-Liganden (Heilversuch)) eine wichtige therapeutische Rolle.

Stadienadaptierte Therapie (AJCC)

Stadium T1c, T2a (I): Aktive Überwachung, radikale Prostatektomie (RPE) oder RTx.

Stadium T2b/T2c cN0 cM0 (II): RPE oder RTx.

Stadium T3 cN0 cM0 (III): RTx + ablative ADT; alternativ bei limitiertem extrakapsulärem Wachstum, $GI < 8$ und PSA < 20 ng/ml: RPE ± adjuvante RTx ± ablative ADT.

Stadium T1–4 cN1 cM0: RTx + ADT o. RPE (+ ADT + adj. RTx); alleinige ADT nur palliativ.

Stadium T4 u/o M1 (IV): T4 N0: RTx + ADT, in Ausnahmefällen RPE; Oligo-M1 ossär/low volume: RTx + ADT.

M1: ADT + Docetaxel (hohe Met.-Last) oder ADT + Abirateronacetat + 5 mg Prednison („high-risk“ met. Ka.). Ggf. lokale Tx symptomatischer Met.

▷ Aktive Überwachung (Active Surveillance)

Möglich bei PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, $GI \leq 6$, cT1c/2a, Tumor in ≤ 2 von 10–12 Stanzen, ≤ 50 % Tumor pro Stanze. PSA-Bestimmung und DRU alle 3 Mon. in den ersten 2 J. Bleibt der PSA-Wert stabil → Intervall 6-mon. Re-Biopsien nach 6 Mon., dann alle 12–18 Mon. (Jahr 2 + 3), danach bei stabilem Befund alle 3 Jahre. AS beenden, wenn PSA-Verdopplungszeit < 3 J. oder 1 Punkt der Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt ist.

▷ Operative Therapie

Für eine RPE sollte die Lebenserwartung > 10 J. betragen. Häufigste Formen sind die offen-operative *retropubische RPE* und die *Roboter-assistierte RPE*, daneben werden *laparoskopische* und *perineale RPE* durchgeführt. Bei cT2, $GI \leq 7$ ist eine potenzerhaltende OP möglich (postop. Potenz bis 72 % bei bilateralem Nervenerhalt).

Komplikationen der OP: Mortalität 0–1,5 %. Die Roboter-unterstützte RPE kann die perioperativen Komplikationen und Re-Interventionen reduzieren. Schwere Inkontinenz (nach 1 J.) < 15 %, Impotenz (ohne Nervenerhalt) bis 100 %, Harnröhrenstrikturen 2–9 %, Blasenhalsostruktion < 15 %.

▷ Strahlentherapie

Primäre kurative Strahlentherapie

Die RTx (perkutane RTx oder Brachy-Tx (low-risk), s.u.) konkurriert mit der RPE und unterscheidet sich bezüglich des ÜL nicht. Beide Methoden haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile. Eine *interdisziplinäre Beratung* unter Berücksichtigung des Risikoscores sowie der QoL und individueller Wünsche sollte die Basis der Tx-Entscheidung sein. Der kurative Effekt der RTx ist von der Höhe der Dosis abhängig.

Niedriges Risiko (\leq T2a und Gl \leq 6 und PSA \leq 10)	konformale RTx (74 – < 80 Gy) ^a <i>oder</i> permanente interstitielle Seed-Implantation mit ¹²⁵ Iod (145 Gy)
Mittleres Risiko (\geq T2b oder Gl 7 oder PSA > 10–20)	konformale RTx (74 – < 80 Gy) ^a ± ADT über 6 Mon. <i>oder</i> konformale RTx (50 Gy) + interstitieller Boost mit HDR- ¹⁹² Iridium (2x8–10 Gy) ± ADT über 6 Mon.
Hohes Risiko (\geq T2c oder Gl > 7 oder PSA > 20)	konformale RTx (74 – < 80 Gy) ^a + ADT über 2–3 Jahre <i>oder</i> konformale RTx (50 Gy) + interstitieller Boost mit HDR- ¹⁹² Iridium (2x8–10 Gy) + ADT über 2–3 Jahre

a bei T1–2-Tumoren hypofraktionierte RTx (60 Gy in 20 Fraktionen) möglich

Adjuvante ADT beim mittleren Risiko nicht gesichert; beim hohen Risiko ist die Zeitdauer unklar (individuelle Entscheidung: Alter, Komorbidität, Lebenserwartung, bei cT1–2 ggf. nur 6 Mon.). Stellenwert der RTx der regionären LK ebenfalls nicht gesichert, individuelle Entscheidung bei High-risk-Situation (Risiko des LK-Befalls mittels Roach-Formel berechnen). Bei *N+* Stadium: ADT + RTx (ZV: Prostata + regionäre LK).

Adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie (mit PSA 0 ng/ml nach RPE)

Pat. mit pT2 und R1-Resektion kann, Pat. mit pT3 R0 + Samenblaseninfiltration sollte und Pat. mit pT3 R1 + Samenblaseninfiltration soll eine RTx angeboten werden (60–64 Gy; siehe S3-Leitlinie). Jedoch bietet frühzeitige Salvage-RTx erst bei PSA-Anstieg keinen Nachteil (RADICALS). Bei pN1-Situation kann ergänzend zur postop. RTx die ADT (\geq 24 Monate) angeboten werden (STAMPEDE-Studie, DFS 81 % vs. 53 %).

RTx bei PSA-Rezidiv oder PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie

Kurative Chance durch Rezidiv-Tx: Bei PSA-Anstieg oder postop. PSA-Persistenz soll bei noch niedrigem PSA-Wert (Salvage-RTx) die Prostatatage bestrahlt werden (mind. 66 Gy). Ein möglichst niedriger PSA-Ausgangswert (< 0,5 ng/ml) vor der RTx erhöht die kurative Chance (jeder PSA-Anstieg um 0,1 ng/ml reduziert die Heilungsrate um 4 %). PSMA-PET-CT ab PSA-Werten von 0,5 ng/ml bedenken, verbesserte Lokalisation des Zielvolumens. Begleitende ADT (2 Jahre Bicalutamid 150 mg, ÜL-Vorteil 5 %) bei PSA ab 0,7 ng/ml (und mind. Gleason 7) oder generell ab PSA 1,5 ng/ml oder bei makroskopischem Tumor. Begleitend 6 Mon. LHRH verbessert zumindest met.-freies ÜL.

Palliative Strahlentherapie

M1: ADT, palliative RTx zur Behandlung schmerzhafter oder stabilitätsgefährdender Knochen-Met. Bei diffusum, schmerzhaftem Knochenbefall ohne viszerale Met. Tx mit den Radioisotopen ²²³Radium o. ¹⁵³Samarium-Lexidronam.

Techniken der RTx

1. **Perkutane RTx:** Die *intensitätsmodulierte RTx* (IMRT) ist Standard. Sie erlaubt die Einstrahlung von Dosen > 74 Gy ohne wesentliche Steigerung der Tox. Zur Verbesserung der täglichen Reproduzierbarkeit (interfraktionale Prostataverschiebbarkeit) möglichst bildgestützte Lagerungstechnik (z.B. mit Cone-beam-CT u/o Goldmarkern). Hypofraktionierte IGRT bei T1/2-Tumoren erwägen (*cave* urogenitale Tox.).

2. **Interstitielle Brachy-Tx:** Sie kommt in zwei Formen zum Einsatz:
- Perkutane RTx + *Afterloading-Tx* mit HDR-¹⁹²Iridium: Zusätzlich zur perkutanen RTx kurzzeitiger Boost durch von perineal her implantierte Hohlnadeln, die ferngesteuert mit ¹⁹²Iridium beschickt werden (Vorteil: höhere strahlenbiologische Dosis im Tumor (≥ 110 Gy!) bei geringerer Belastung der Risikoorgane), bei Intermediate- und High-risk-Ka.
 - Radio-Seed-Applikation:* Alleinige hochdosierte transperineale Implantation von ¹²⁵Iod- oder ¹⁰³Palladium-Seeds in die Prostata, die dort belassen werden (Brachy-Tx in Low-dose-rate-Technik; protrahierte Dosisabgabe). Voraussetzungen: niedriges Risiko, Prostatavolumen < 50 ml, IPSS < 10–12, keine TUR in den Mon. vor RTx.

Radiogene, kurz anhaltende NW sind v.a. Obstruktion (Brachy-Tx o. RTx ohne ADT), Strahlenzystitis und -proktitis Grad I–II gegen Ende der RTx. Schwere NW sind durch technische Innovationen sehr selten geworden (< 5%). Inkontinenz ist sehr selten; Impotenz ca. 50% nach 5 Jahren (s.o. PROTECT-Studie).

Inoperable/metastasierte Erkrankung

Hormon-naives/-sensitives Prostata-Ka. (HSPC): Hormonelle Manipulation ist die Basis-Tx bei lokal inoperablem Befund, LK-Befall und Fern-Met. 20–30% aller Pat. sprechen bereits primär auf eine ADT nicht an und 80% der initialen Responder zeigen eine Resistenzentwicklung und Progredienz innerhalb von 1–2 Jahren. ADT durch Orchiektomie oder medikamentös mit GnRH-Analoga (Goserelin, Leuprorelin, Buserelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix). Eine intermittierende Androgenblockade hat geringere NW bei vergleichbarer RR, wird aber nur bei PSA-Abfall auf < 4 ng/ml nach 6-monatiger ADT empfohlen. Eine komplette Androgenblockade durch zusätzliche Gabe von z.B. Bicalutamid, Cyproteronacetat oder Flutamid/Nilutamid zeigt gegenüber einer Mono-Tx einen geringeren ÜL-Vorteil nach 5 J. (3% für Flutamid/Nilutamid) bei höherer Tox. und höheren Kosten und stellt heute keinen Standard mehr dar.

Beim *HSPC in der „high-volume“ M1-Situation* Paradigmenwechsel: Kombination aus ADT + 6 Zyklen Docetaxel (CHAARTED-Studie), ÜL-Vorteil je nach Studie 14–22 Mon. Vorteil (OS, PFS, weniger Skelettereignisse) für ADT + Abirateronacetat + Prednison bei hormonsensitiven „high-risk“ Ka. (LATITUDE-Studie, s.o.) und bei fortgeschrittenen/met. Ka. (STAMPEDE). *Cave:* Zulassung nur bei „Hochrisiko“! Vergleichbaren Vorteil unabhängig von der Met.-Last zeigt bei HSPC der Einsatz von ADT + Enzalutamid (Stand 12/2019: nicht zugelassen), aber nur, wenn keine „frühe“ Docetaxel-Tx gegeben wurde (ENZAMET-Studie). Apalutamid zusätzlich zu ADT verlängert im Vergleich zu Placebo beim met. HSPC signifikant das PFS und das OS nach 24 Mon., auch unabhängig von „früher“ Docetaxel-Tx (TITAN-Studie; Stand 12/2019: nicht zugelassen).

Nicht metastasierte kastrationsresistente Prostata-Ka. (nmCRPC): Bei Pat. mit „high-risk“ Ka. und kurzer PSA-Verdopplungszeit (≤ 10 Monate) erzielen sowohl Enzalutamid (PROSPER-Studie) als auch Apalutamid (SPARTAN) zusätzlich zur ADT ein signifikant längeres met.-freies ÜL als Placebo. Vergleichbarer Vorteil in dieser Population auch durch den Einsatz von ADT + Darolutamid (ARAMIS; Stand 12/2019: nicht zugelassen).

Bei *kastrationsresistentem Prostata-Ka (CRPC)* sollte die komplette Androgenblockade abgesetzt werden unter Fortführung der LHRH-Tx. In einigen Fällen zeigt sich ein PSA-Abfall (Mutationen am Androgenrezeptor → Antiandrogen-Entzugssyndrom). Ansonsten weitere palliative Tx mit neuen ADT-Ansätzen oder CTx.

Bei Pat. mit *metastasiertem CRPC* in der *1st-line Tx* können Abirateronacetat + Prednison und Enzalutamid zu einer Verlängerung des ÜL führen. Die 3-wöchige Kombination von Docetaxel und Prednison hat als 1st-line-CTx eine Verlängerung des ÜL gezeigt. Reduktion der KM-Tox. durch 2-wöchige Tx-Schema bei gleichwertiger Effektivität!

Skelettmetastasen: Zusätzliche Tx mit Bisphosphonaten (Zoledronat 4 mg alle 3–4 Wo. i.v.) oder Denosumab 120 mg alle 4 Wo. s.c. Die Gabe von $^{223}\text{Radium}$ bei symptomatischer und rein ossär met. Erkrankung hat eine Verlängerung des ÜL gezeigt.

2nd-line-Tx: ÜL-Vorteil durch Cabazitaxel 3-wö. gegenüber Mitoxantron. *Cave:* KM-Tox., Diarrhoe. Auch Abirateronacetat und Enzalutamid zeigten in der 2nd-line ÜL-Vorteil.

Nach Ausschöpfen der leitliniengerechten Tx als individueller Heilversuch PSMA-Liganden-Tx (z.B. mit Lutetium¹⁷⁷-PSMA) möglich.

1st-line-Therapie

1	Abirateronacetat (asymptomatische oder gering sympt. Pat.)			
	Abirateronacetat	1000 mg	p.o.	tgl.
	Prednison	5 mg	p.o.	2 x tgl. ^a
2	Enzalutamid (asympt./gering sympt. Pat. bzw. nicht met. Hochrisiko-CRPC)			
	Enzalutamid	160 mg	p.o.	tgl.
3	Apalutamid (nicht met. Hochrisiko-CRPC)			
	Apalutamid	240 mg	p.o.	tgl.
4a/b	Docetaxel 2- oder 3-wö.; Wdh. Tag 15 bzw. 22			
	Docetaxel	50 bzw. 75 mg/m ²	i.v.	Tag 1
	Prednison	5 mg	p.o.	2 x tgl.

a im hormonsensitiven Stadium 1 x tgl.

2nd-line-Therapie: je nach Vor-Tx Schema 1, 2 oder 5.

5	Cabazitaxel^a	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1; Wdh. Tag 22
	Prednison	5 mg	p.o.	2 x tgl.

a Prämedikation beachten

Bei symptomatischen Knochenmetastasen (vor oder nach Docetaxel)

6	$^{223}\text{Radium}$, Wdh. Tag 29, max. 6 Zyklen			
	$^{223}\text{Radium}$	50 kBq/kg KG	i.v.	Tag 1

Prognose

5-J.-ÜLR über alle Stadien 87 %. Die Prognose ist hochvariabel und abhängig von Tumor-Grading/Gleason-Score, Stadium, PSA und AZ/Alter.

Nachsorge

Nach lokal kurativer Tx sollten die Untersuchungen bei asymptomatischen Pat. innerhalb der ersten zwei Jahre alle 3 Mon., im 3. und 4. Jahr alle 6 Mon. und vom 5. Jahr an alle 12 Mon. wiederholt werden. Rezidive nach OP sollten frühzeitig bei niedrigem PSA erkannt werden; dann umgehende Einleitung der RTx (s.o.). Individuell je nach Beschwerdebild: US, Rö.-Thorax, Szintigrafie (kein Routine-Knochenszintigramm).

Leitlinien

www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/ (S3-LL 05/2019). Europäische Gesellschaft für Urologie (EAU), www.uroweb.org; NCCN, www.nccn.org.

3. Alphabetische Auflistung der Medikamente

Die folgende alphabet. Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Informationen wurden mit Sorgfalt zusammengestellt, aufgrund der rasanten Entwicklung der Onkologie kann für die Gültigkeit der Angaben, insbesondere der Indikationen, aber keine Gewähr übernommen werden. Somit steht der Leser in der Pflicht, hinsichtlich Anwendung, Tox. und Warnhinweisen die **Fachinformation** zu konsultieren.

Unter „Indikation“ wurden in den meisten Fällen nur die in der Fachinformation (Stand 12/19) angegebenen Anwendungsgebiete (= zugelassene Indikationen) aufgeführt. Einschränkungen (z.B. „fortgeschrittenes“, „in Kombination mit“) sind nicht immer aufgeführt. Der Einsatz vieler Zytostatika geht im klinischen Alltag häufig über die zugelassene Indikation hinaus (Off-label use). Diese „Off-label-Tx“ kann im Einzelfall möglich sein, wenn keine zugelassene alternative Tx vorhanden ist und der Einsatz wissenschaftlich begründet ist (Kostenübernahme klären!).

Verwendete Abkürzungen

ANE-Syndrom	Anorexie, Nausea, Emesis
D.-Red.	Dosisreduktion
ED/MD/HD/ND	Einzeldosis/Maximaldosis/Hochdosis/Normaldosis
GFR	glomeruläre Filtrationsrate (Plasma-Clearance)
H.-Form/Dst.-Fl./FS	Handelsform/Durchstechflasche/Fertigspritze
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
irAE	immunvermittelte Toxizität (immune-related adverse effect)
r/r	rezidiert/refraktär
T ↑ / T ↓	mögliche Erhöhung/Verminderung der Toxizität
ULN	oberer Normwert (upper limit of normal)
W ↑ / W ↓	mögliche Wirkungsverstärkung/-abschwächung
wNW	wichtige Nebenwirkungen (häufig/sehr häufig); detaillierte Aufstellung s. Fachinformation
WW	Wechselwirkungen/Interaktionen

Abemaciclib (Verzenio®)

Appl.:	p.o. nüchtern
Ind.:	Mamma-Ka. ER+, HER2–, fortgeschr. o. met., in Komb. mit einem Aromatasehemmer o. Fulvestrant als endokrine 1 st o. 2 nd -line Tx. Bei prämenopausalen Pat. sollte eine LHRH-Agonisten-Tx erfolgen.
Wirk.:	selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 u. 6, Blockierung des Zellzyklus von der G1 zur S-Phase
Elim.:	Metabolisierung
Dos.:	150 mg 2x tgl.; D.-Red. bei wdh. Tox. 3 o. 4 auf 100 bzw. 50 mg
wNW:	Infektionen bei Neutropenie, ANE-Syndrom, Fatigue, Alopezie (20%)
WW:	möglich bei simultaner Tx mit CYP3A4 Inhibitoren → D.-Red. auf 100/50 mg (siehe Fachinfo)
H.-Form:	Film-Tbl. 50 mg (28/56/168), 100 mg (28/56/168), 150 mg (28/56/168)

Abirateronacetat (Zytiga®)

- Appl.: p.o. (gut bioverfügbar); Nüchtereinnahme: ≥ 2 h nach einer Mahlzeit, dann 1 h weiter nüchtern bleiben
- Ind.: high-risk met. hormonsensitives Prostata-Ka. in Kombination mit ADT; met. kastrationsres. Prostata-Ka. in Komb. mit Prednison/Prednisolon, 1st-line bei asymptom./mild symptomatischem Verlauf; 2nd-line nach Versagen einer Docetaxel-Tx
- Wirk.: irreversibler CYP17-Inhibitor; blockiert die Androgensynthese; führt zum Anstieg der Mineralokortikoide mit der Möglichkeit von schweren NW
- Elim.: hepatische Metabolisierung
- Dos.: 1000 mg/d zusammen mit Prednison 5 mg 2 x tgl.
- wNW: Flüssigkeitsretention, Hypokaliämie, Gelenkschwellungen/-beschwerden, Hypertonie; Transaminasen $\uparrow > 5 \times \text{ULN}$: Tx-Unterbrechung
- WW Kardial: Gefahr der QTc \uparrow ; Vorsicht bei Komedikation mit Antiarrhythmika der Klasse IA oder III
- H.-Form: Tbl. 250 mg (120), 500 mg (56)

Afatinib (Giotrif®)

- Appl.: p.o.; nüchtern 3 h vor und 1 h nach Tbl.-Einnahme
- Ind.: NSCLC (PEC), fortgeschr. u/o met. mit aktivierenden EGFR-Mutationen* als Mono-Tx; 1st- oder 2nd-line nach Versagen einer platinbasierten Tx
- Wirk.: starke und selektive irreversible Blockade der ErbB-Familie der Wachstumsrezeptoren
- Elim.: überwiegend fäkale Ausscheidung (88%)
- Dos.: 40 mg 1 x tgl.; Dosiserhöhung auf max. 50 mg tgl. bei fehlender Tox.; D.-Red./Tx-Pause bei schweren GI oder kutanen NW; bei resp. NW s.u.
- wNW: Diarrhoe, Exanthem, im Extremfall Steven-Johnson-Syndrom!, Keratitis, interstitielle Lungenerkrankung (ILD, s.u.), okuläre Tox.
- WW: Interaktionen mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren, s. Fachinfo
- Cave: bei respiratorischen NW (Dyspnoe, Husten, Fieber) an eine ILD denken \rightarrow Tx-Pause und bei Nachweis der ILD Absetzen der Tx; \uparrow Wirkspiegel und \uparrow T bei weibl. untergewichtigen Pat.
- H.-Form: Film-Tbl. 20 mg (28), 30 mg (28), 40 mg (28), 50 mg (28)

* Nachweis vor Tx erforderlich

Aflibercept (Zaltrap®)

- Appl.: Inf. (1 h) vor FOLFIRI
- Ind.: kolorektales Ka. in Komb. mit FOLFIRI mit PD nach Oxaliplatin-Vor-Tx
- Wirk.: Fusionsprotein mit Teilen des VEGFR, bindet zirkulierendes VEGF-A, -B und PGF und hemmt die Angiogenese
- Dos.: 4 mg/kg alle 2 Wo.
- wNW: Hypertonie, Proteinurie, Kopfschmerzen
- Cave: Aflibercept ≥ 4 Wo. vor einer geplanten OP absetzen und erst 4 Wo. nach größerer OP mit der Tx beginnen; Gefahr einer GI-Blutung, Perforation und Fistelbildung
- H.-Form Dst.-Fl. 100 mg (1), 200 mg (1)

Aldesleukin (Interleukin-2) (Proleukin® S)

- Appl.: s.c., kont. Dauerinfusion, Inhalation (experimentell)
 Ind.: met. Nierenzell-Ka. entsprechend den u.a. Risikofaktoren
 Wirk.: Proliferation und Stimulation von T-, B-Lymphozyten und Makrophagen; Induktion und Freisetzung weiterer Zytokine (Zytokinkaskade)
 Dos.: s. Anwendungsprotokoll
 Kl: ZNS-Met., schwere Herz- u. weitere Erkrankungen; nicht anwenden bei ECOG ≥ 1 und Met. in > 1 Organ und Intervall zwischen Primärtumor und Met. < 24 Mon.; nicht anwenden bei ECOG ≥ 2 (s. Fachinfo)
 wNW: Kapillarleck-Syndrom (generalisierte Ödeme), Dermatitis, ANE, Exazerbation von Autoimmunkrankheiten u. v.a. schwere NW (s. Fachinfo)
 H.-Form: Dst.-Fl. 18 Mio.IE

Alectinib (Alecensa®)

- Appl.: p.o. (während den Mahlzeiten)
 Indikat.: NSCLC ALK-pos.*: nach Vor-Tx mit Crizotinib als Mono-Tx
 Wirkung: Inhibitor der ALK und RET-Tyrosinkinase \rightarrow Apoptose
 Elim.: Abbau über CYP3A4
 Dos.: ED: 600 mg (4 Kps.) 2 x tgl., Tagesdosis 1200 mg
 wNW: ANE-Syndrom, Leber-Enzyme \uparrow , Myalgie, Ödeme, Sehstörungen
 WW: Med. mit Interaktionen auf den CYP3A4-Stoffwechsel (s. Fachinfo)
 Cave: Gefahr der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) \rightarrow Überwachung
 H.-Form: Hart-Kps. 150 mg (4 x 56)

* obligatorischer Test vor Tx

all-trans-Retinsäure (Tretinoin, ATRA) (Vesanoid®)

- Appl.: p.o.
 Ind.: akute Promyelozyten-Leukämie (APL); 1st-line- und 2nd-line-Tx im Komb. mit ATO oder CTx
 Wirk.: Bindung von ATRA an nukleären Rezeptor (PML-RAR α), Induktion der Differenzierung von Blasten/Promyelozyten zu reiferen Granulozyten
 Elim.: Metabolisierung in der Leber durch CYP2C8 (Induktion bei Dauergabe), Ausscheidung renal und fäkal
 Dos.: 45 mg/m² (Pat. > 20 J.), aufgeteilt auf 2 Tagesdosen, maximale Behandlungsdauer 90 d
 wNW: ZNS, Haut, Gelenk- u. Muskelschmerzen, Skelettsystem, Stoffwechsel (Hyperkalzämie, Hyperlipidämie), Niere, Transaminasen \uparrow , Hyperleukozytose; Pseudotumor cerebri
 Potenziell lebensbedrohliches APL-Differenzierungssyndrom: Fieber, Lungeninfiltrate, Dyspnoe, Pleura- u. Perikarderguss, Flüssigkeitseinlagerung und häufig Hyperleukozytose; Pat. mit erhöhtem BMI sind besonders gefährdet (Tx und Prophylaxe, \Rightarrow Kap. A1)
 WW: keine zeitgleiche Gabe von Tetrazyklinen (additive Hirndruckerhöhung!), keine Gabe von Vit. A, \uparrow Gefahr der Hypervitaminose
 Cave: Resorption individuell unterschiedlich
 H.-Form: Weichgelatine-Kps. 10 mg (100)