

# **Aktuelle Überlebensstrategien und Prognosefaktoren beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: Eine klinische Analyse der Evidenz von 2023 bis 2026**

Die therapeutische Landschaft des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) hat in der Zeitspanne von 2023 bis 2026 eine tiefgreifende Evolution vollzogen, die weit über die bloße Einführung neuer Substanzen hinausgeht. Die Prognose von Patienten, die früher mit einer Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren konfrontiert waren, hat sich durch die Etablierung von Kombinationstherapien in der Erstlinie sowie durch den präzisen Einsatz von Radioliganden signifikant verbessert. Im Zentrum der aktuellen klinischen Diskussion steht nicht mehr nur die Frage, welche Therapie wirksam ist, sondern wie die verfügbaren Optionen so sequenziert und kombiniert werden können, dass das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) maximiert wird, ohne die Lebensqualität nachhaltig zu kompromittieren.<sup>1</sup>

## **Die Neudefinition der Erstlinientherapie durch PARP-Inhibition**

Ein entscheidender Durchbruch in den letzten drei Jahren war die Erkenntnis, dass die gleichzeitige Blockade des Androgenrezeptor-Signalwegs und der DNA-Reparaturmechanismen durch PARP-Inhibitoren (PARPi) synergistische Effekte erzielt, die über die Wirksamkeit der jeweiligen Monotherapien hinausgehen. Diese Strategie der "synthetischen Letalität" wurde in mehreren großangelegten Phase-III-Studien untersucht, wobei insbesondere die TALAPRO-2-Studie und die PROpel-Studie die Standards für die Erstlinienbehandlung des mCRPC verschoben haben.<sup>3</sup>

### **Die TALAPRO-2-Studie: Ein neuer Benchmark für das Überleben**

Die TALAPRO-2-Studie untersuchte die Kombination des PARP-Inhibitors Talazoparib mit dem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) Enzalutamid bei Patienten, die zuvor noch keine lebensverlängernde Therapie für ihr mCRPC erhalten hatten. Die auf dem ASCO GU Symposium 2025 präsentierten finalen Daten zum Gesamtüberleben markieren einen historischen Punkt in der Uro-Onkologie, da hier mediane Überlebenszeiten erreicht wurden, die die Vier-Jahres-Grenze tangieren.<sup>3</sup>

In der Kohorte 1, die Patienten unabhängig von ihrem Status hinsichtlich der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) einschloss, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der

Kombinationstherapie gegenüber der Standardtherapie mit Enzalutamid und Placebo. Die folgende Tabelle detailliert die Überlebensstatistiken der TALAPRO-2-Studie für die Gesamtpopulation (All-Comers) sowie für spezifische Subgruppen.<sup>5</sup>

Patientenpopulation (TALAPRO-2)	Therapiearm	Medianes OS (Monate)	Medianes OS (Jahre/Monate)	Hazard Ratio (HR)
All-Comers (Unselektiert)	Talazoparib + Enzalutamid	45,8 Monate	3 Jahre, 9 Monate, 24 Tage	0,796
All-Comers (Kontrolle)	Enzalutamid + Placebo	37,0 Monate	3 Jahre, 1 Monat	-
HRR-deficient	Talazoparib + Enzalutamid	45,1 Monate	3 Jahre, 9 Monate, 3 Tage	0,622
HRR-deficient (Kontrolle)	Enzalutamid + Placebo	31,1 Monate	2 Jahre, 7 Monate, 3 Tage	-
BRCA1/2-mutiert	Talazoparib + Enzalutamid	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,497
BRCA1/2-mutiert (Kontrolle)	Enzalutamid + Placebo	30,5 Monate	2 Jahre, 6 Monate, 15 Tage	-

Die Analyse der TALAPRO-2-Daten verdeutlicht, dass die Risikoreduktion für den Tod in der Gesamtpopulation bei 20,4% liegt.<sup>3</sup> Ein tieferer Blick in die genetischen Subgruppen offenbart jedoch die wahre Stärke dieses Ansatzes: Bei Patienten mit HRR-Defizienz wurde das Sterberisiko um 37,8% gesenkt, und bei der hochsensitiven Gruppe der BRCA1/2-mutierten Patienten betrug die Risikoreduktion sogar über 50%.<sup>5</sup> Die Tatsache, dass der Überlebensvorteil auch in der Gruppe der Patienten ohne nachgewiesene HRR-Alterationen (HRR-non-deficient) mit einer HR von 0,878 tendenziell vorhanden war, stützt die Hypothese, dass die ARPI-Behandlung eine funktionelle "BRCAness" induzieren kann, die den Tumor empfindlicher für PARP-Inhibitoren macht.<sup>3</sup>

## PROpel und MAGNITUDE: Konsistenz und Differenzierung

Die PROpel-Studie, die Olaparib in Kombination mit Abirateron untersuchte, lieferte bereits Ende 2023 Ergebnisse, die den Trend zur Kombinationstherapie in der Erstlinie untermauerten. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens in einer unselektierten Patientenpopulation.<sup>8</sup>

Therapie (PROpel)	Medianes OS (Monate)	Medianes OS (Jahre/Monate)	Hazard Ratio (HR)
Olaparib + Abirateron	42,1 Monate	3 Jahre, 6 Monate, 3 Tage	0,81
Placebo + Abirateron	34,8 Monate	2 Jahre, 10 Monate, 24 Tage	-

Im Vergleich dazu verfolgte die MAGNITUDE-Studie mit Niraparib und Abirateron einen strengeren biomarkerbasierten Ansatz. Während Patienten mit HRR-Mutationen, insbesondere solche mit BRCA-Alterationen, signifikant profitierten, wurde die Kohorte ohne HRR-Mutationen aufgrund mangelnder Wirksamkeit vorzeitig beendet.<sup>10</sup> Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer präzisen genomischen Stratifizierung, um Patienten vor unnötiger Toxizität zu bewahren, wenn kein biologischer Benefit zu erwarten ist.<sup>2</sup>

MAGNITUDE Subgruppe	Medianes OS (Kombination)	In Jahren/Monaten	Hazard Ratio (HR)
BRCA-mutiert	30,4 Monate	2 Jahre, 6 Monate, 12 Tage	0,79
HRR-positiv (Gesamt)	29,3 Monate	2 Jahre, 5 Monate, 9 Tage	0,88

Die Diskrepanzen zwischen den medianen OS-Werten von TALAPRO-2 (45,8 Monate) und MAGNITUDE (30,4 Monate bei BRCA) können teilweise durch Unterschiede im Studiendesign, der Patientenrekrutierung und der Potenz der jeweiligen PARP-Inhibitoren erklärt werden.<sup>5</sup> Dennoch ist die zentrale Erkenntnis, dass die Erstlinientherapie heute die effektivste Phase ist, um das Überleben langfristig zu sichern, da ein erheblicher Teil der Patienten (fast 50%) in der klinischen Realität nie eine Zweitlinientherapie erreicht.<sup>5</sup>

## Radioligandentherapie: Präzisionsbestrahlung von innen

Die Einführung von Lutetium-177-PSMA-617 hat die Behandlung des mCRPC revolutioniert. Als Beta-Strahler, der gezielt an das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) bindet, ermöglicht diese Therapie eine hochselektive Bestrahlung von Metastasen unter Schonung des gesunden Gewebes. Die Daten der letzten drei Jahre zeigen eine Ausweitung des Einsatzes

von der Spätlinie hin zu früheren Stadien der Erkrankung.<sup>11</sup>

## Die VISION-Studie: Etablierung in der Post-Chemotherapie-Phase

Die Phase-III-Studie VISION bildete die Grundlage für die Zulassung von 177Lu-PSMA-617 bei Patienten, die bereits mit mindestens einem ARPI und ein bis zwei Taxan-basierten Chemotherapien vorbehandelt waren. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Überlegenheit in allen Endpunkten, einschließlich des Gesamtüberlebens.<sup>14</sup>

VISION Endpunkt	177Lu-PSMA-617 + SoC	SoC allein	Hazard Ratio (HR)
Medianes OS	15,3 Monate	11,3 Monate	0,62
In Jahren/Monaten	1 Jahr, 3 Monate, 9 Tage	0 Jahre, 11 Monate, 9 Tage	-

Eine wichtige Sekundäranalyse, die auf dem ASCO GU 2025 präsentiert wurde, untersuchte den Einfluss einer gleichzeitigen ARPI-Therapie während der Behandlung mit 177Lu-PSMA-617. Patienten, die Lu-PSMA zusammen mit einem ARPI erhielten, zeigten ein deutlich besseres Überleben als Patienten, die nur Lu-PSMA (plus andere Standardtherapien ohne ARPI) erhielten.<sup>14</sup>

Subgruppe (VISION)	Medianes OS (Monate)	Medianes OS (Jahre/Monate)	Hazard Ratio (HR)
Mit begleitendem ARPI	17,8 Monate	1 Jahr, 5 Monate, 24 Tage	0,72
Ohne begleitenden ARPI	12,4 Monate	1 Jahr, 0 Monate, 12 Tage	-

Diese Daten legen nahe, dass die Fortführung oder der Wechsel der hormonellen Blockade während der Radioligandentherapie synergistische Effekte haben könnte, auch wenn potenzielle Confounder wie ein günstigeres Patientenprofil in der ARPI-Gruppe berücksichtigt werden müssen.<sup>15</sup>

## PSMAfore: Der Schritt vor die Chemotherapie

Die PSMAfore-Studie untersuchte 177Lu-PSMA-617 bei taxan-naiven Patienten mit mCRPC nach Progression unter einer ARPI-Therapie. Während das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) mit 11,6 Monaten gegenüber 5,6 Monaten (HR 0,49) im Kontrollarm (ARPI-Wechsel) beeindruckend war, gestaltete sich die Analyse des Gesamtüberlebens

aufgrund einer hohen Crossover-Rate komplex.<sup>12</sup>

Analysemodell (PSMAfore)	177Lu-PSMA-617	ARPI-Wechsel	Statistik
Intention-to-Treat (OS)	24,48 Monate	23,13 Monate	HR 0,91 (\$p=0,20\$)
In Jahren/Monaten	2 Jahre, 0 Monate, 14 Tage	1 Jahr, 11 Monate, 4 Tage	-
Crossover-bereinigt (IPCW)	-	-	HR 0,59

Obwohl das mediane OS im ITT-Arm keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte, belegten die bereinigten Modelle (IPCW), dass 177Lu-PSMA-617 das Sterberisiko massiv senkt, wenn der Effekt der Patienten, die vom Kontrollarm in den aktiven Arm wechselten (75,4% der Progressoren), herausgerechnet wird.<sup>17</sup> Dies führte zur regulatorischen Akzeptanz der Therapie in dieser früheren Phase.<sup>16</sup>

## ENZA-p: Die Kombination als neuer Standard?

Die ENZA-p-Studie (ANZUP 1901) ging noch einen Schritt weiter und untersuchte die Kombination von Enzalutamid mit 177Lu-PSMA-617 als Erstlinientherapie für mCRPC-Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (z. B. hohe Tumorlast, schnelles PSA-Wachstum). Die 2025 veröffentlichten Langzeitdaten zeigten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Kombination.<sup>19</sup>

Therapie (ENZA-p)	Medianes OS (Monate)	Medianes OS (Jahre/Monate)	Hazard Ratio (HR)
Enzalutamid + Lu-PSMA	34,0 Monate	2 Jahre, 10 Monate	0,55
Enzalutamid allein	26,0 Monate	2 Jahre, 2 Monate	-

Diese Studie ist besonders bemerkenswert, da sie einen Überlebensvorteil von 8 Monaten in einer Patientenpopulation mit hohem Risiko nachwies. Zudem wurde ein adaptiver Dosierungsansatz verwendet, bei dem die Bildgebung zur Steuerung der Therapiezyklen genutzt wurde.<sup>19</sup> Dies unterstreicht den Trend zur personalisierten Medizin, bei der die Intensität der Therapie an das individuelle Ansprechen angepasst wird.

## Fortschritte bei Knochenmetastasen: Radium-223 und PEACE-3

Da die Mehrheit der mCRPC-Patienten (ca. 87%) Knochenmetastasen aufweist, bleibt die gezielte Behandlung des Skelettsystems eine zentrale Säule der Therapie.<sup>22</sup> Radium-223, ein Alpha-Strahler, der Kalzium-mimetisch in Knochenumbauzonen eingebaut wird, hat in den letzten drei Jahren durch neue Kombinationsdaten an Bedeutung gewonnen.<sup>9</sup>

Die PEACE-3-Studie untersuchte die Kombination von Enzalutamid mit Radium-223 im Vergleich zu Enzalutamid allein. Nachdem frühere Studien (ERA-223) Sicherheitsbedenken hinsichtlich Frakturen aufgeworfen hatten, wurde in PEACE-3 die obligatorische Verwendung von knochenschützenden Substanzen (BPAs) eingeführt, was die Sicherheit der Kombination grundlegend verbesserte.<sup>8</sup>

PEACE-3 Endpunkt	Enzalutamid + Radium-223	Enzalutamid allein	Hazard Ratio (HR)
Medianes OS (Interim)	42,3 Monate	35,0 Monate	0,69
In Jahren/Monaten	3 Jahre, 6 Monate, 9 Tage	2 Jahre, 11 Monate	-
Medianes rPFS	19,4 Monate	16,4 Monate	0,69

Der Überlebensvorteil von 7,3 Monaten bei gleichzeitiger Reduktion des Progressionsrisikos um 31% positioniert diese Kombination als wertvolle Option für Patienten mit primärer Knochenmetastasierung.<sup>19</sup> Wichtig ist hierbei die klinische Erkenntnis, dass der Schutz der Knochenintegrität durch Denosumab oder Zoledronsäure integraler Bestandteil der lebensverlängernden Strategie sein muss, um skelettbezogene Ereignisse zu minimieren, die die Mobilität und das Überleben negativ beeinflussen könnten.<sup>19</sup>

## Chemotherapie und die Rolle von Cabazitaxel

Trotz des Aufstiegs von PARP-Inhibitoren und Radioliganden bleibt die Chemotherapie ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlungssequenz. Insbesondere Cabazitaxel hat seine Rolle als effektive Drittlinietherapie nach Docetaxel und ARPI-Versagen gefestigt.<sup>9</sup>

In der TheraP-Studie wurde <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 direkt mit Cabazitaxel verglichen. Obwohl Lu-PSMA überlegene Ansprechraten und ein besseres rPFS zeigte, gab es beim Gesamtüberleben keinen signifikanten Unterschied.<sup>24</sup>

Vergleich (TheraP)	Medianes OS (Monate)	In Jahren/Monaten	Hazard Ratio (HR)
<sup>177</sup> Lu-PSMA-617	19,1 Monate	1 Jahr, 7 Monate, 3	0,97

		Tage	
Cabazitaxel	19,6 Monate	1 Jahr, 7 Monate, 18 Tage	-

Diese Daten verdeutlichen, dass Cabazitaxel eine hochwirksame Option bleibt, insbesondere für Patienten, die keine ausreichende PSMA-Expression aufweisen oder bei denen eine rasche Tumorkontrolle erforderlich ist.<sup>24</sup> Neuere Ansätze untersuchen zudem die Kombination von Cabazitaxel mit Carboplatin bei Patienten mit anaplastischen Merkmalen (Verlust von PTEN, RB, p53), wobei hier rPFS-Verbesserungen auf 7,3 Monate beobachtet wurden.<sup>9</sup>

## Prognostische Faktoren und Real-World-Evidence

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen klinischer Studien und der täglichen Praxis bleibt ein Thema von hoher Relevanz. Während in Studien wie TALAPRO-2 Überlebenszeiten von über 45 Monaten erreicht werden, liegen die Werte in großen Real-World-Analysen oft deutlich niedriger.<sup>5</sup>

### Die Realität der Versorgung: SEER- und Medicare-Daten

Eine Analyse der SEER-Datenbank, die etwa 48% der US-Bevölkerung abdeckt, zeigt für den Zeitraum 2010–2021 ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten für das metastasierte Prostatakarzinom.<sup>27</sup>

Kohorte	Medianes OS (Monate)	5-Jahres-Überlebensrate
Gesamtpopulation (mPC)	30 Monate	27%
Patienten ≥ 65 Jahre	27 Monate	24%
Diagnosejahr 2021 (Relativ)	-	43%

Es ist ein deutlicher Trend zur Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate erkennbar, die von 29% im Jahr 2010 auf 43% im Jahr 2021 anstieg.<sup>27</sup> Dennoch zeigen Medicare-Daten für mCRPC-Patienten ein medianes Überleben von nur 25,6 Monaten ab Diagnose.<sup>26</sup> Diese Diskrepanz ist primär auf eine Unterversorgung zurückzuführen: Viele Patienten im realen klinischen Alltag erhalten keine Folgetherapien, was die Bedeutung eines aggressiven und effektiven Einsatzes der besten verfügbaren Mittel in der ersten Therapielinie unterstreicht.<sup>9</sup>

## Biomarker als Wegweiser

Die Identifizierung von Patienten mit besonders schlechter Prognose ("poor-risk") ist entscheidend für die Therapieplanung. Aktuelle Forschungsergebnisse heben mehrere Faktoren hervor, die mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert sind <sup>19</sup>:

- **Laborparameter:** LDH  $\geq$  oberer Grenzwert (ULN), ALP  $\geq$  ULN, Albumin  $<$  35 g/L.
- **Tumordynamik:** PSA-Verdopplungszeit  $<$  84 Tage.
- **Metastasierungsmuster:** Viszeralmetastasen,  $>$  5 Knochenmetastasen.
- **Klinik:** Schmerzen, die eine Opiattherapie über mehr als 14 Tage erfordern.
- **Genetik:** HRR-Alterationen, insbesondere BRCA2, verkürzen das Überleben unter Standardtherapien signifikant (medianes OS beim mHSPC 39 vs. 56 Monate ohne Mutation).<sup>28</sup>

Patienten mit einem hohen SUVmean in der PSMA-PET-Bildgebung (SUVmean  $>$  10) zeigen unter einer Radioligandentherapie ein medianes OS von ca. 21 Monaten, während Patienten mit niedriger PSMA-Avidität (SUVmean  $<$  10) nur etwa 14 Monate überleben.<sup>9</sup> Dieses Erkenntnis ermöglicht eine bessere Selektion der Patienten für die teuren und aufwendigen RLT-Verfahren.

## Immuntherapie: Eine fortwährende Herausforderung

Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren konnte die Immuntherapie beim Prostatakarzinom bisher keinen breiten Durchbruch erzielen. Die KEYNOTE-921-Studie, die Pembrolizumab in Kombination mit Docetaxel untersuchte, konnte keine signifikante Verbesserung des Überlebens nachweisen.<sup>1</sup>

Endpunkt (KEYNOTE-921)	Pembrolizumab + Docetaxel	Docetaxel allein
Medianes OS	19,6 Monate	19,0 Monate
In Jahren/Monaten	1 Jahr, 7 Monate, 18 Tage	1 Jahr, 7 Monate
Hazard Ratio (HR)	0,92	-

Dies bestätigt die Einschätzung, dass das mCRPC weitgehend ein "immunologisch kalter" Tumor ist. Ausnahmen bilden lediglich Patienten mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR), bei denen Checkpoint-Inhibitoren wirksam sein können.<sup>2</sup>



# Zusammenfassende Betrachtung der Überlebensdaten (2023-2026)

Die folgende konsolidierte Tabelle bietet eine Übersicht über die medianen Gesamtüberlebenszeiten der wichtigsten aktuellen Studien, um einen direkten Vergleich der therapeutischen Strategien zu ermöglichen.

Studie	Wirkstoffe	Patientenstatus	Medianes OS (Monate)	In Jahren/Monaten
<b>TALAPRO-2</b>	Talazoparib + Enza	mCRPC 1L (All-comers)	45,8	3J, 9M, 24T
<b>PEACE-3</b>	Radium-223 + Enza	mCRPC 1L (Knochen)	42,3	3J, 6M, 9T
<b>PROPEL</b>	Olaparib + Abirateron	mCRPC 1L (All-comers)	42,1	3J, 6M, 3T
<b>ENZA-p</b>	Lu-PSMA + Enza	mCRPC 1L (Poor-risk)	34,0	2J, 10M
<b>MAGNITUDE</b>	Niraparib + Abi	mCRPC 1L (BRCA+)	30,4	2J, 6M, 12T
<b>PSMAfore</b>	177Lu-PSMA-617	mCRPC Pre-Chemo (ITT)	24,5	2J, 0M, 15T
<b>TRITON3</b>	Rucaparib	mCRPC Post-ARPI (BRCA)	23,2	1J, 11M, 6T
<b>TheraP</b>	177Lu-PSMA-617	mCRPC Post-Docetaxel	19,1	1J, 7M, 3T
<b>VISION</b>	177Lu-PSMA-617	mCRPC Post-Taxan	15,3	1J, 3M, 9T

Diese Daten verdeutlichen einen klaren Trend: Je früher hocheffektive Kombinationen eingesetzt werden, desto länger ist das absolute Überleben der Patienten. Während die Spätlinientherapie (VISION) das Leben um etwa 4 Monate verlängert, führt die optimierte Erstlinie (TALAPRO-2) zu einem Überlebensgewinn von fast 9 Monaten gegenüber einer bereits aktiven Kontrolle.<sup>3</sup>

## Zukünftige Entwicklungen und Ausblick

Für die Jahre 2025 und 2026 werden Daten zu völlig neuartigen Ansätzen erwartet. Ein Beispiel ist die PRIMARY2-Studie, die untersucht, ob PSMA-PET/CT-Scans Biopsien bei Verdachtsfällen um bis zu 50% reduzieren können, was indirekt die Diagnosegeschwindigkeit und damit den Therapiebeginn beschleunigen könnte.<sup>29</sup> Auch neue Wirkstoffe wie Casdatifan (ein HIF-2 $\alpha$ -Inhibitor) zeigen in frühen Phasen Aktivität bei anderen urologischen Tumoren und könnten zukünftig für das Prostatakarzinom relevant werden.<sup>30</sup>

Die Integration von Künstlicher Intelligenz in die Auswertung von Bildgebungsdaten (z. B. zur Berechnung des totalen Tumolvolumens in der PSMA-PET) wird zunehmend als prognostisches Werkzeug genutzt.<sup>21</sup> Es zeigt sich, dass das totale Tumolvolumen (TTV) ein zuverlässiger Prädiktor für das Gesamtüberleben ist, wenn Patienten mit Enzalutamid allein behandelt werden, und gleichzeitig den Zusatznutzen einer Kombinationstherapie mit Lu-PSMA vorhersagen kann.<sup>21</sup>

## Fazit der klinischen Analyse

Die Lebenserwartung beim mCRPC ist in den letzten drei Jahren durch den konsequenten Einsatz von Kombinationstherapien und die Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin massiv gestiegen. Ein Patient, der heute mit mCRPC diagnostiziert wird, kann unter optimalen Bedingungen in der Erstlinie (z. B. TALAPRO-2 Regime) mit einem medianen Gesamtüberleben von über 45 Monaten rechnen.<sup>3</sup>

Zentrale Säulen für diesen Erfolg sind:

1. **Frühzeitige Kombination:** Der Einsatz von PARP-Inhibitoren zusammen mit ARPIs in der Erstlinie bietet den größten Überlebensgewinn, insbesondere bei Patienten mit HRR-Defizienz, aber zunehmend auch bei unselektierten Patienten.<sup>5</sup>
2. **Zielgerichtete Radioliganden:** 177Lu-PSMA-617 ist sowohl in der Prä- als auch in der Post-Chemotherapie-Phase hochwirksam und verlängert das Leben signifikant, wobei eine Kombination mit ARPIs den Benefit weiter steigern kann.<sup>15</sup>
3. **Genomische Präzision:** Die Testung auf BRCA- und andere HRR-Mutationen ist obligatorisch geworden, da sie nicht nur die Prognose bestimmt, sondern den Weg zu hocheffektiven Therapien ebnet.<sup>2</sup>
4. **Sicherung der Knochengesundheit:** Bei Einsatz von osteotropen Substanzen wie Radium-223 ist ein konsequenter Knochenschutz essenziell, um den Überlebensvorteil durch Vermeidung von Skelettkomplikationen voll auszuschöpfen.<sup>19</sup>

Trotz dieser Fortschritte bleibt die Herausforderung bestehen, die Kluft zwischen der "idealen Studienwelt" und der "realen Versorgungswelt" zu schließen. Die Tatsache, dass viele Patienten im Alltag unterbehandelt bleiben, macht deutlich, dass die effektivsten Therapien keine Reserve für die Spätlinie sein sollten, sondern ihren Platz am Beginn der mCRPC-Kette haben müssen.<sup>9</sup>

## Referenzen

1. Systemic Therapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant ..., Zugriff am April 13, 2026, <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-25-02693>
2. Evolving Treatment Strategies Are Reshaping mCRPC Care - Cure Today, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.curetoday.com/view/evolving-treatment-strategies-are-reshaping-mcrpc-care>
3. New combination metastatic prostate cancer - VHIO, Zugriff am April 13, 2026, <https://vhio.net/2025/02/13/presented-at-asco-gu-2025-results-of-the-phase-3-tala-pro-2-trial-support-a-new-standard-of-care-for-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer/>
4. Pfizer's TALZENNA® in Combination with XTANDI® Prolongs Overall Survival in Phase 3 TALAPRO-2 Trial, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-talzennar-combination-xtandir-prolongs-overall>
5. ASCO GU 2025: Final Overall Survival with Talazoparib + Enzalutamide as First-Line Treatment in Unselected Patients with mCRPC in the Phase 3 TALAPRO-2 Trial - UroToday, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/asco-gu-2025-prostate-cancer/158136-asco-gu-2025-final-overall-survival-with-talazoparib-enzalutamide-as-first-line-treatment-in-unselected-patients-with-mcrpc-in-the-phase-3-talapro-2-trial.html>
6. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in unselected patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial. - ResearchGate, Zugriff am April 13, 2026, [https://www.researchgate.net/publication/389114094\\_Final\\_overall\\_survival\\_OS\\_with\\_talazoparib\\_TALA\\_enzalutamide\\_ENZA\\_as\\_first-line\\_treatment\\_in\\_unselected\\_patients\\_with\\_metastatic\\_castration-resistant\\_prostate\\_cancer\\_mCRPC\\_in\\_the\\_phase\\_3\\_TALAPRO-2\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/389114094_Final_overall_survival_OS_with_talazoparib_TALA_enzalutamide_ENZA_as_first-line_treatment_in_unselected_patients_with_metastatic_castration-resistant_prostate_cancer_mCRPC_in_the_phase_3_TALAPRO-2_trial)
7. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with homologous recombination repair (HRR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial. - ASCO, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.asco.org/abstracts-presentations/242298>
8. Management of mCRPC in 2025: New Data and Future ... - Bio Ascend, Zugriff am April 13, 2026, [https://bioascend.com/wp-content/uploads/2025/07/19\\_Fri\\_Carthon-2025-DDHO7.25.25v9.pdf](https://bioascend.com/wp-content/uploads/2025/07/19_Fri_Carthon-2025-DDHO7.25.25v9.pdf)
9. EAU 2025: My Algorithm for Decision Making in mCRPC - UroToday, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-2025/eau-2025-prostate-cancer/159229-eau-2025-my-algorithm-for-decision-making-in-mcrpc.html>
10. Twelve mutations, three trials, and five different labels: PARP ..., Zugriff am April

- 13, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12804155/>
11. ASCO GU 2025: Long-Term Safety Outcomes of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Prostate Cancer - UroToday, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/asco-gu-2025-prostate-cancer/158253-asco-gu-2025-long-term-safety-outcomes-of-177lu-psma-617-in-patients-with-prostate-cancer.html>
  12. 177Lu-PSMA-617 Prolongs rPFS Relative to Androgen Receptor Pathway Inhibitor Change, with a Favourable Safety Profile in Patients with PSMA-positive mCRPC | ESMO, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.esmo.org/oncology-news/177lu-psma-617-prolongs-rpfs-relative-to-androgen-receptor-pathway-inhibitor-change-with-a-favourable-safety-profile-in-patients-with-psma-positive-mcrpc>
  13. ASCO GU 2025: Real-World Comparison of Cabazitaxel vs. 177-Lutetium-PSMA Radioligand Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - UroToday, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/asco-gu-2025-prostate-cancer/158233-asco-gu-2025-real-world-comparison-of-cabazitaxel-vs-177-lutetium-psma-radioligand-therapy-in-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer.html>
  14. Efficacy of 177Lu-PSMA-617 with or without ARPIs for the treatment of mCRPC: VISION secondary analysis. | Journal of Clinical Oncology - ASCO Publications, Zugriff am April 13, 2026, [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.5\\_suppl.121](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.121)
  15. ASCO GU 2025: Efficacy of 177Lu-PSMA-617 with or Without ..., Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/asco-gu-2025-prostate-cancer/158224-asco-gu-2025-efficacy-of-177lu-psma-617-with-or-without-androgen-receptor-pathway-inhibitors-for-the-treatment-of-mcrpc-vision-secondary-analysis.html>
  16. Phase III PSMAfore Trial: Final Survival and Safety Data in mCRPC, Journal Club - Rashid Sayyid & Zachary Klaassen - UroToday, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/video-lectures/journal-clubs/video/mediaitem/5038-phase-iii-psmafore-trial-final-survival-and-safety-data-in-mcrpc-journal-club-rashid-sayyid-zachary-klaassen.html>
  17. Final overall survival and safety analyses of the phase III PSMAfore ..., Zugriff am April 13, 2026, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40680993/>
  18. Pre-chemotherapy Efficacy | PSMAfore Trial | PLUVICTO HCP, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.pluvicto-hcp.com/psma-positive-mcrpc/efficacy/pre-chemotherapy>
  19. ASCO GU 2025: Overall Survival and Quality of Life with 177Lu ..., Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/asco-gu-2025-prostate-cancer/158212-asco-gu-2025-overall-survival-and-quality-of-life-with-177lu-psma-617-plus-enzalutamide-versus-enzalutamide-alone-in-poor-risk-mcrpc-in-enza-p-anzup-1901.html>

20. The potential of ( 177 Lu)-PSMA-617 in the first-line combination therapy with enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer: clinical insights from the ENZA-p trial, Zugriff am April 13, 2026, <https://cco.amegroups.org/article/view/144588/html>
21. Research Highlight - ENZA-p – ANZUP, Zugriff am April 13, 2026, <https://anzup.org.au/research-highlight-enza-p/>
22. SNMMI 2024: Phase 3 Trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in Taxane-Naive Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PSMAfore) - UroToday, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/conference-highlights/snmml-2024/152735-snmml-2024-phase-3-trial-of-177lu-lu-psma-617-in-taxane-naive-patients-with-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-psmafore.html>
23. Advanced Prostate Cancer Newsletter 2025/2024, Zugriff am April 13, 2026, <https://zerocancer.org/newsletters/advanced-prostate-cancer/2024-2025>
24. Overall survival with [177Lu]Lu-PSMA-617 versus ... - ANZUP, Zugriff am April 13, 2026, <https://anzup.org.au/wp-content/uploads/2024/01/TheraP-OS-followup-Lancet-Oncol-2024.pdf>
25. Effects of [177Lu] Lu-PSMA-617 on overall survival in TheraP versus VISION randomized trials: An exploratory analysis. - ASCO Publications, Zugriff am April 13, 2026, [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.5045](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5045)
26. Real-world treatment patterns and overall survival among men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) in the US Medicare population - PubMed, Zugriff am April 13, 2026, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37783836/>
27. ESMO 2025: Survival Outcomes in Metastatic Prostate Cancer: An analysis of the US population-based SEER database (2010-2021) - UroToday, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2025/esmo-2025-prostate-cancer/164102-esmo-2025-survival-outcomes-in-metastatic-prostate-cancer-an-analysis-of-the-us-population-based-seer-database-2010-2021.html>
28. HRR-Änderungen beim Prostatakarzinom - J&J Medical Cloud, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.jnjmedicalcloud.de/de-de/therapiegebiete/uroonkologie/prostatakarzinom/hrr-änderungen>
29. Prostate Cancer - The ASCO Post, Zugriff am April 13, 2026, <https://ascopost.com/topics/solid-tumors/prostate-cancer/>
30. ICYMI: Highlights From ASCO GU 2025 - AJMC, Zugriff am April 13, 2026, <https://www.ajmc.com/view/icymi-highlights-from-asco-gu-2025>