

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Individualisierte Therapie durch multidisziplinäre Zusammenarbeit

Die richtige Therapieentscheidung zu treffen, stellt für den Urologen beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) oftmals eine Herausforderung dar. Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit lässt sich die patientenindividuelle Versorgung verbessern. Der frühzeitige Einsatz neuer antiandrogener Therapien kann neben einer Verlängerung von Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreier Zeit auch eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken. Patienten mit einem asymptomatischen bzw. mild symptomatischen mCRPC können bereits in der Erstlinie von einer Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs mit Enzalutamid profitieren.

Impressum

„Multi-disciplinary team (MDT) perspectives for early, optimised treatment of mCRPC“

anlässlich des Kongresses der European Association of Urology (EAU), Kopenhagen, Dänemark, 17. März 2018

Berichterstattung:

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Redaktion:

Dr. Anne Kathrin Steeb

Leitung Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Der Urologe“
Band 57, Heft 5, Mai 2018Mit freundlicher Unterstützung der
Astellas Pharma GmbH, München

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin

Geschäftsführer: Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms erfolgt zunächst durch eine Androgen-Deprivationstherapie (ADT) mit dem Ziel, den Serum-Testosteronspiegel in den Bereich von ≤ 20 ng/dl zu senken [1]. Trotz supprimierter Testosteronspiegel weisen nahezu alle Patienten im weiteren Verlauf ein erneutes Tumorwachstum und Kastrationsresistenz auf. Gemäß der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology (EAU) ist das kastrationsresistente Stadium erreicht, wenn trotz eines Testosteronspiegels von < 50 ng/dl eine biochemische Progression oder eine radiologische Progression mit mindestens zwei neuen Knochenläsionen oder einer Weichteilläsion gemäß den RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) besteht [1]. Eine alleinige symptomatische Progression muss hinterfragt werden und ist für die Diagnose eines CRPC nicht ausreichend.

Im klinischen Alltag stehe der behandelnde Urologe einer heterogenen Patientenpopulation gegenüber, berichtete Prof. Dr. Sergio Bracarda, Klinik San Donato USL8, Istituto Toscano Tumori, Arezzo, Italien. Die Unterschiedlichkeit der Patienten werfe die Frage auf, welche Behandlung für den individuellen Patienten mit mCRPC am besten geeignet ist und zu welchem Zeitpunkt die Therapie überhaupt beginnen sollte. Patientenindividuelle Therapieerfordernisse, die sich beispielsweise aus einer ossären oder viszeralen Metastasierung, der Progressions-

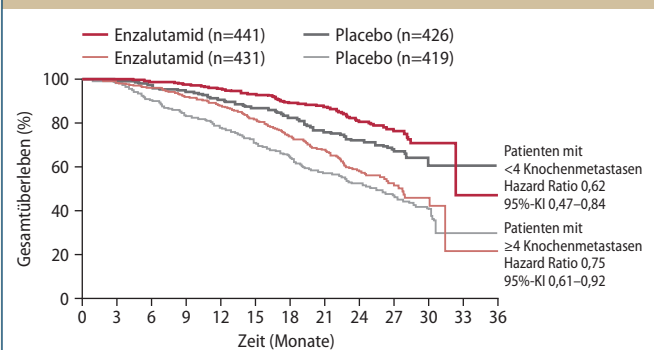
dynamik oder einem hohen Lebensalter des Patienten ergeben, gilt es in die Therapieentscheidung einzubeziehen und abzuwägen. Ein besonderes Augenmerk sei auf Komorbiditäten zu richten, betonte Bracarda. Auch die Patientenpräferenzen und die geschätzte Lebenserwartung sollten bei der Wahl der optimalen Therapiestrategie bedacht werden. Es gebe zwar prognostische, jedoch keine prädiktiven Marker, die den Arzt bei der Therapiewahl unterstützen könnten. Gleichzeitig dürfe das Zeitfenster, in dem sich eine lebensverlängernde Wirkung erreichen lässt, nicht versäumt werden.

Vorteile einer frühen Therapie

Oftmals sprechen mCRPC-Patienten mit geringer Tumorlast besser auf die Behandlung an und haben eine bessere Prognose als Patienten mit einer höheren Tumorlast. So zeigen die Ergebnisse der randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie PREVAIL,

dass asymptomatische bzw. mild symptomatische Chemotherapie-naive Patienten nach Versagen der ADT von einer frühzeitigen Therapie mit dem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor Enzalutamid (Xtandi™) profitieren können. Unter Enzalutamid ergab sich ein signifikanter Vorteil beim OS im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio [HR] 0,77; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,67–0,88; $p=0,0002$) [2]. Das mediane OS betrug 35,3 Monate (95 %-KI 32,2 – nicht erreicht) gegenüber 31,3 Monaten (95 %-KI 28,8–34,2 im Placebo-Arm [2]). In die Studie eingeschlossen waren auch Patienten mit viszeralen Metastasen. Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse weisen darauf hin, dass mCRPC-Patienten mit Knochen- und/oder viszeralen Metastasen einen OS-Vorteil unter der Enzalutamid-Therapie erzielen können [3]. Die Studienteilnehmer, die zu Therapiebeginn weniger als vier Knochenmetastasen aufwiesen, profitierten in Bezug auf das OS (HR 0,62; 95 %-KI

Abb. 1 PREVAIL-Studie: Gesamtüberleben unter Enzalutamid



KI=Konfidenzintervall

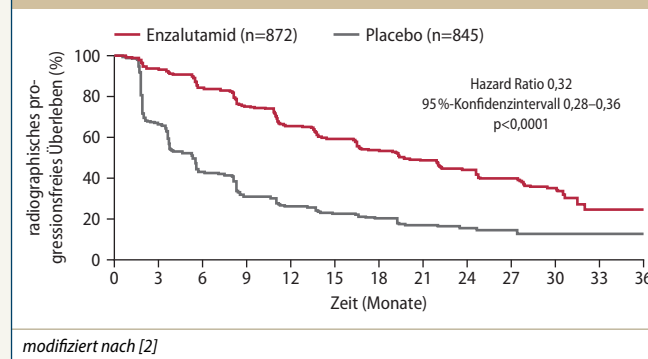
modifiziert nach [2]

0,47–0,84) noch stärker von Enzalutamid als Patienten mit vier oder mehr ossären Metastasen (HR 0,75; 95 %-KI 0,61–0,92) (**Abb. 1**) [3]. In ähnlicher Weise zeigte sich auch ein größerer OS-Vorteil bei Patienten ohne viszerale Metastasen (HR 0,69, 95 %-KI 0,57–0,83) im Vergleich zu Patienten mit viszeralen Metastasen (HR 0,82, 95 %-KI 0,55–1,23) [3]. Enzalutamid zeigte ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil – die Zahl der unerwünschten Ereignisse war mit Placebo vergleichbar.

Bessere Versorgung durch Multidisziplinarität

Eine besondere Herausforderung im klinischen Alltag ist die Behandlung von Patienten, die normalerweise nicht in klinische Studien eingeschlossen werden. „Real-life“-Patienten sind oftmals hochbetagt, fragil und haben relevante Komorbiditäten. Um Diagnose und Therapie auf eine sichere Basis zu stellen, sei ein multidisziplinäres Management sinnvoll, so Prof. Dr. Axel S. Merseburger, Klinik für Urologie, Lübeck. Jeder Patient mit Prostatakrebs solle einem multidisziplinären Tumor-Board vorgestellt werden – nicht nur nach der Erstdiagnose, sondern auch dann, wenn sich in seinem Krankheitsverlauf etwas verändere. Durch die gemeinsamen patientenorientierten Fallbesprechungen und die unterschiedlichen fachlichen Perspektiven der Mitglieder des Tumor-Boards könne man dem Patienten unter Berücksichtigung des Lebensalters, der relevanten Komorbiditäten sowie der Anzahl, Größe und Lokalisation von Metastasen einen soliden, evidenzbasierten Therapievorschlagn unterbreiten. Dem multidisziplinären Team sollten, neben dem behandelnden Urologen, ein Onkologe, Radiologe, Strahlentherapeut, Pathologe und gegebenenfalls auch ein Genetiker angehören. Gerade für das Management von hochbetagten Patienten kann es wichtig sein, auch einen Internisten oder Geriater miteinzubeziehen. Darüber hinaus sollten auch der Hausarzt

Abb. 2 PREVAIL-Studie: radiographisches progressionsfreies Überleben unter Enzalutamid



modifiziert nach [2]

sowie der betreuende niedergelassene Urologe bereits von Anfang an regelmäßig informiert werden.

„Die multidisziplinäre Zusammenarbeit ermöglicht es, die richtige Therapie für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt einzusetzen“, so Merseburger. Die vielfältigen patientenindividuellen Faktoren, die es bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen gilt, werden vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz aus klinischen Studien im Tumor-Board diskutiert und abgewogen. Die gemeinsam getroffene Behandlungsempfehlung ermöglicht eine hohe Versorgungsqualität und bietet dem behandelnden Urologen gleichzeitig auch Sicherheit in Bezug auf die Kostenerstattung. Aber die multidisziplinäre Zusammenarbeit im Tumor-Board bringe auch neue Herausforderungen mit sich. Zum einen sei Disziplin gefordert. So sollten alle Mitglieder des Teams daran interessiert sein, die wöchentlichen Treffen aufrechtzuerhalten. Zum anderen setzten alle vom Tumor-Board getroffenen Entscheidungen eine hohe Expertise der teilnehmenden Ärzte und einen guten Kenntnisstand über die aktuelle Datenlage in der jeweiligen Fachdisziplin voraus, so Merseburger.

„Jeder Patient sollte ein Recht darauf haben, dass sein Fall im Rahmen einer Tumorkonferenz aus allen Perspektiven umfassend beleuchtet wird“, sagte Prof. Dr. Petteri Hervonen, Universitätsklinik Helsinki, Finnland. Ein Ne-

benefekt der multidisziplinären Zusammenarbeit ist nach seiner Erfahrung eine höhere Leitlinienadhärenz, was sich in verbesserten Therapieergebnissen widerspiegelt.

Enzalutamid: Vorteil bei Knochenmetastasen

Wie eine gemeinsame Therapieentscheidung getroffen werden kann, verdeutlichte Hervonen am Fallbeispiel eines 62-jährigen Patienten. Bei einer Routineuntersuchung wurde bei dem bisher gesunden Mann ein PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Wert von 16 ng/ml festgestellt. Eine Prostatabiopsie und ein MRT bestätigten ein hormonsensitives Prostatakarzinom (T3a/T4, Gleason-Score 8 [4+4]). Nach der Vorstellung des Patientenfalls in der multidisziplinären Tumorkonferenz wurde unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz eine Strahlentherapie durchgeführt.

Zwei Jahre später stellte sich der Patient mit einer Harnwegsobstruktion erneut vor. Der PSA-Wert war von einem Nadir von 3,5 ng/ml vor 5 Monaten auf einen Wert von 27,4 ng/ml angestiegen. Der Patient hatte mehrere Lymphknotenmetastasen und asymptomatische pelvine Knochenmetastasen. Sein Fall wurde erneut im Tumor-Board besprochen. Den Vorschlag einer Chemotherapie mit Docetaxel lehnte der Patient aus Angst vor den Nebenwirkungen ab, sodass nur eine medikamentöse Therapie mit einem LHRH (Luteinisieren-

des-Hormon-Releasing-Hormon)-Antagonisten erfolgte. 10 Monate später kam es zur Progression. Es wurde ein mCRPC diagnostiziert mit radiologischer Progression in Lymphknoten und neuen symptomatischen Knochenmetastasen in der Lendenwirbelsäule (L2–L4). Das multidisziplinäre Tumor-Board kam nun übereinstimmend zu der Entscheidung, ihm eine Therapie mit Enzalutamid zu empfehlen. Zusätzlich zu Enzalutamid erhielt der Patient eine palliative Bestrahlung der Lendenwirbelsäule sowie Denosumab zur Behandlung der progredienten Knochenmetastasen. Unter diesem Therapieregime blieb die Erkrankung bisher stabil. Die Empfehlung von Enzalutamid basierte laut Hervonen auf den Daten der PREVAIL-Studie, in der Enzalutamid eine signifikante Verlängerung des radiographischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) im Vergleich zu Placebo bewirkte [2] (**Abb. 2**). Zudem verlängerte Enzalutamid die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HR 0,62; 95 %-KI 0,54–0,72; $p < 0,0001$) sowie die Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis (HR 0,72; 95 %-KI 0,61–0,84; $p < 0,0001$) ebenfalls signifikant im Placebovergleich [4].

Fazit

Durch die gemeinsame Besprechung von neuen Studiendaten trage die fachübergreifende Zusammenarbeit auch zu einer kontinuierlichen Fortbildung bei. Wichtig sei jedoch, bei den gemeinsamen Fallbesprechungen die Perspektive und die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten nicht aus den Augen zu verlieren, unterstrich Hervonen.

Die Pflichtangaben gemäß Heilmittelwerbegesetz siehe folgende Seite.

Literatur

- https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf (letzter Abruf: 28.03.2018)
- Beer TM et al., Eur Urol 2017, 71:151–154
- Evans C et al., Eur Urol 2016, 70:675–683
- Loriot Y et al., Lancet Oncol 2015, 16:509–521

Xtandi™ 40 mg Filmtabletten; Xtandi™ 80 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Enzalutamid. **Zusammensetzung:** Xtandi 40/80 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält: *Wirkstoff:* 40/80 mg Enzalutamid. *Sonstige Bestandteile:* Tablettenkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (*castration-resistant prostate cancer*, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ in der Fachinformation), erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ in der Fachinformation), sowie Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitte 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ in der Fachinformation). **Nebenwirkungen:** Zusammenfassung des Sicherheitsprofils: Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Frakturen und Hypertonie. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen Stürze, kognitive Störungen und Neutropenie ein. Ein Krampfanfall trat bei 0,4 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten, bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten und bei 0,3 % der mit Bicalutamid behandelten Patienten auf. Seltene Fälle des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms wurden bei mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Zusammenfassung der Nebenwirkungen (tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen: siehe **Tabelle 1** in der Fachinformation): Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt. Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind (Organklasse nach dem MedDRA System/Häufigkeit): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie; nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Thrombozytopenie. Erkrankungen des Immunsystems: Nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Gesichtödem, Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem. Psychiatrische Erkrankungen: Häufig: Angst; gelegentlich: visuelle Halluzinationen. Erkrankungen des Nervensystems: Häufig: Kopfschmerzen, Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Restless-Legs-Syndrom; gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall (Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Konvulsionen', einschließlich Krampfanfall, Grand-Mal-Anfall, komplexe partielle Krampfanfälle, partielle Krampfanfälle und Status epilepticus. Dies schließt seltene Fälle von Krampfanfällen mit tödlich verlaufenden Komplikationen ein); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom. Herzerkrankungen: Häufig: ischämische Herzerkrankung (Beurteilt mit Hilfe der narrow SMQs von 'Myokardinfarkt' und 'Andere ischämische Herzerkrankung', einschließlich der folgenden bevorzugten Bezeichnungen, die in randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mindestens zwei Patienten beobachtet wurden: Angina pectoris, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte, akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, Myokardischämie und Koronaratherosklerose); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): QT-Verlängerung (siehe Abschnitte „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Gefäßerkrankungen: Sehr häufig: Hitzewallungen, Hypertonie. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Häufig: trockene Haut, Juckreiz; nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Hautausschlag. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Sehr häufig: Frakturen (beinhalten alle bevorzugten Bezeichnungen mit dem Wort ‚Fraktur‘ der Knochen); nicht bekannt (Spontanmeldungen nach Markteinführung): Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen. Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Häufig: Gynäkomastie. Allgemeine Erkrankungen: Sehr häufig: Asthenie, Fatigue. Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Häufig: Stürze. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: *Krampfanfall:* In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 13 von 3.179 Patienten (0,4%), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen ein Patient (0,1%), der Placebo erhielt und ein Patient (0,3%), der Bicalutamid erhielt einen Krampfanfall erlitt. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosis- eskalationsstudie zeigen. Aus den kontrollierten Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen. In der einarmigen Studie 9785-CL-0403 (UPWARD) zur Beurteilung der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen Krampfanfall (davon hatten 1,6% Krampfanfälle in der Vorgeschichte) erlitten 8 von 366 (2,2%) Patienten, die Enzalutamid erhielten, einen Krampfanfall. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,3 Monate. Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus *In-vitro*-Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können. *Ischämische Herzerkrankung:* In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien trat bei 2,5% der Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, eine ischämische Herzerkrankung auf im Vergleich zu 1,3% der Patienten, die Placebo plus Androgenentzugstherapie erhielten. Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen: Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Risiko von Krampfanfällen: Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickelten, von Fall zu Fall getroffen werden. Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom: Es liegen seltene Berichte über posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die mit schnell entstehenden Symptomen, einschließlich Krampfanfall, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen, mit oder ohne assoziierter Hypertonie, auftreten kann. Die Diagnose eines PRES bedarf der Bestätigung durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT). Es wird empfohlen, Xtandi bei Patienten, die PRES entwickeln, abzusetzen. Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln: Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen (siehe Beispiele in Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Bevor die Behandlung mit Enzalutamid begonnen wird, sollte man sich einen Überblick über die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verschaffen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation), sollte grundsätzlich vermieden werden, falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und falls Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind. Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulans gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z. B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der *International Normalised Ratio*-(INR)-Wert zusätzlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Nierenfunktionsstörung: Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen mit Enzalutamid vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Schwere Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde eine verlängerte Halbwertszeit von Enzalutamid, möglicherweise bedingt durch eine Zunahme der Verteilung ins Gewebe, beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist weiterhin unbekannt. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Steady State-Konzentrationen ist jedoch zu erwarten, und die Zeit bis zum maximalen pharmakologischen Effekt sowie die Zeit bis zum Einsetzen und Rückgang der Enzyminduktion (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation) kann verlängert sein. Kardiologische kardiovaskuläre Erkrankungen: Patienten mit einem vor Kurzem erlittenen Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA-(New York Heart Association-)Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfraction [LVEF] ≥45%), mit Bradykardie oder mit unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen. Dies sollte berücksichtigt werden, falls Xtandi für solche Patienten verschrieben wird. Androgenentzugstherapie kann das QT-Intervall verlängern: Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiken-Verhältnis einschließlich dem möglichen Auftreten von *Torsade de Pointes* abwägen, bevor die Behandlung mit Xtandi begonnen wird. Anwendung zusammen mit Chemotherapie: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xtandi bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenösem Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation); jedoch kann ein vermehrtes Auftreten von durch Docetaxel induzierter Neutropenie nicht ausgeschlossen werden. Überempfindlichkeitsreaktionen: Unter Enzalutamid wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die sich durch Symptome, wie zum Beispiel Hautausschlag oder Ödem von Gesicht, Zunge, Lippen oder Pharynx manifestierten (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). **Warnhinweise:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande; Deutsche Vertretung des Pharmazeutischen Unternehmers: Astellas Pharma GmbH, Ridlerstraße 57, 80339 München. **Stand:** Oktober 2018_V2-Dezember 2018.