

Neue Hormontherapien

Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)

Prostatakrebs ist weiterhin die häufigste Krebserkrankung bei Männern mit fast 6000 Neudiagnosen und 1300 Todesfällen in der Schweiz pro Jahr. Seit 2004 hat sich die Therapielandschaft insbesondere im Bereich des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) stark verändert. Nebst der seit 2004 etablierten Standard-Therapie mit Docetaxel (1) konnte für aktuell 5 neue Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen in grossen Phase III Studien ein Überlebensvorteil gezeigt werden (2–7).

+ De tous les types de cancer, celui de la prostate reste le plus fréquent chez les hommes avec près de 6000 nouveaux cas et 1300 décès chaque année en Suisse. Depuis 2004, le paysage thérapeutique, en particulier dans le domaine du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPMRC) a fortement changé. En plus de la thérapie standard avec le docétaxel (1) établie depuis 2004, dans de grandes études de phase III un bénéfice de survie a pu être démontré pour cinq nouvelles substances avec des mécanismes d'action différents (2–7).

In der folgenden Übersicht möchten wir den Fokus auf die praktischen Aspekte der neuen Hormontherapien Abiraterone Acetate (Abiraterone) und Enzalutamid richten, welche eindrücklich gezeigt haben, dass auch beim kastrationsresistenten Prostatakrebs mit neuen Hormontherapien das Überleben verbessert werden kann.

Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil

Abiraterone (Zytiga®, Janssen Cilag) führt als CYP17-Inhibitor zu einer Hemmung der Androgenbiosynthese in den Nebennieren, den Hoden aber vor allem auch in den Tumorzellen selber. Durch die potente Androgenbiosynthese Hemmung kann es durch einen negativen Feed-Back-Loop zu einer ACTH-Aufregulierung mit konsekutivem Mineralokortikoidexzess kommen. In diesem Sinne sind die häufigsten Nebenwirkungen von Abiraterone auf diesen Hormonüberschuss zurück zu führen, nämlich Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Hypertonie. Das sekundäre Mineralokortikoid Exzess Syndrom kann durch Gabe von Prednison teilweise unterdrückt werden, weshalb es in dieser Kombination verabreicht wird. Unter Abiraterone sind auch kardiale Nebenwirkungen, sowie Hepatotoxizität beschrieben.

Die Wirksamkeit von Abiraterone (1x 1000mg) plus Prednison (2x5 mg) wurde mittlerweile in grossen Phase III Studien sowohl in Chemotherapie (Docetaxel) vorbehandelten (3,8) als auch bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen chemotherapie-naiven Patienten ohne viszerale Metastasen gezeigt (Tab. 1)

(5). Der Vergleichsarm bei beiden Studien war jeweils Prednison (2x5 mg) welche auch als Monotherapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine gewisse Wirksamkeit hat.

Enzalutamid (Xtandi®, Astellas) wirkt grundsätzlich wie Bicalutamide als direkter Androgenrezeptor (AR) Antagonist. Im Vergleich zu Bicalutamide ist Enzalutamid etwa 5x potenter und wirkt nebst der direkten Rezeptorblockade auch auf den Transport des AR in den Zellkern und inhibiert dessen Bindung an die DNA und die zusätzliche Bindung sowie die zusätzliche Rekrutierung von Ko-Faktoren (9). Auch hier konnte in einer grossen Phase III Studie die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei chemotherapie-vorbehandelten Patienten dokumentiert werden (6). Auch bei chemotherapie-naiven asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten hat Enzalutamid einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Placebo gezeigt (10). Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Enzalutamid gehören Fatigue und Diarrhoe. Erwähnt werden muss auch, dass Enzalutamid zentralnervöse Nebenwirkungen inklusive dem Auftreten von Epilepsie hat. In der Post-Chemotherapie Studie sind bei 5 Patienten epileptische Ereignisse (teils möglicherweise erklärt durch gewisse prädisponierende Faktoren) und in der Prä-Chemotherapie Studie bei einem Patienten aufgetreten (Tab. 1).

Beide Medikamente, Abiraterone und Enzalutamid verbessern viele sekundäre Endpunkte welche in der Tabelle 1 zusammengefasst sind.



Dr. med.
Sabine Schmid
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Silke Gillessen
St. Gallen



Claudia Lehner
St. Gallen



Dr. med.
Aurelius Omlin
St. Gallen

TAB. 1 Abiraterone acetate und Enzalutamide, Zusammenfassung der Phase III Studien				
	Asymptomatische oder minimal symptomatische Patienten vor Chemotherapie		Patienten post-Docetaxel	
	Abiraterone/Prednison vs. Placebo/Prednison (COU-302(1))(2)	Enzalutamide vs. Placebo (PREVAIL (3))	Abiraterone/Prednison vs. Placebo/Prednison (COU-301(4))(5,6)	Enzalutamide vs. Placebo (AFFIRM (7))
Medianes Überleben (Monate, HR, 95% CI)	35.3 Mo vs. 30.1 Mo (HR 0.79; CI 0.66–0.95)*	32.4 Mo vs. 30.2 Mo (HR 0.71, CI 0.60–0.84)	15.8 Mo vs. 11.2 Mo (HR 0.74, CI 0.64–0.86)	18.4 Mo vs. 13.6 Mo (HR 0.63; CI 0.53–0.75)
Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS) (Monate, HR, 95% CI)	16.5 Mo vs. 8.2 Mo (HR 0.52; CI 0.45–0.61)	Nicht erreicht (NR) vs. 3.9 Mo (HR 0.19, CI 0.15–0.23)	5.6 Mo vs. 3.6 Mo (HR 0.66, CI 0.58–0.76)	8.3 Mo vs. 2.9 Mo (HR 0.40; CI: 0.35–0.47)
Mediane Therapiedauer (Anzahl Monate)	15 Mo vs. 9 Mo	16.6 Mo vs. 4.6 Mo	8 Mo vs. 4 Mo	8.3 Mo vs. 3.0 Mo
PSA-PFS (Monate, HR, 95% CI)	11.1 Mo vs. 5.6 Mo (HR 0.49, CI 0.42–0.57)	11.2 Mo vs. 2.8 Mo (HR 0.17, CI 0.15–0.20)	8.5 Mo vs. 6.6 Mo (HR 0.63, CI 0.52–0.78)	8.3 Mo vs. 3.0 Mo (HR 0.25, CI 0.20–0.30)
Patienten mit max. ≥50+% PSA Abfall (% Patienten)	62% vs. 24%	78% vs. 3% (bestätigt)	29.1% vs 5.5 % (bestätigt) 38% vs. 10.1% (nicht bestätigt)	54% vs. 2% (bestätigt)
Weichteilsprechen nach RECIST (%)	36% vs. 16%	59% vs. 5%	14.8% vs. 3.3%	29% vs. 4%

HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenz Intervall, NA= not applicable, NR= not reached; *prädefiniertes Signifikanzniveau nicht erreicht

TAB. 2 Vorschlag für Baselineuntersuchungen und Therapiemonitoring		
	Abiraterone acetate	Enzalutamide
Klinisches Bild	Fatigue, Schmerzen, Gewichtsverlust, Ödeme, Hypertonus und individuelle Beschwerden bei jeder Konsultation	
PSA	Vor Therapie-Start, danach alle 4 Wochen	
Computertomographie	Vor Therapie-Start, nach 12 Wochen, danach alle 3–6 Monate	
Skelettszintigraphie	Vor Therapie-Start, nach 12 Wochen, danach alle 3–6 Monate	
MRI Long-Spine	Bei ausgedehnten Knochenmetastasen vor Therapie-Start und bei Auftreten neuer ossärer oder neurologischer Beschwerden	
Blutdruck	Regelmässig unter Therapie, ggf Anpassung der antihypertensiven Therapie	Regelmässig unter Therapie, ggf Anpassung der antihypertensiven Therapie
Elektrokardiogramm	Vor Therapie Start, danach nach Klinik	Vor Therapie-Start und nach 1–2 Wochen. mit Fokus auf QTc-Zeit. A: Wenn QTc-Zeit stabil: keine weiteren regulären Kontrollen mehr notwendig, jedoch erneut indiziert beim Einsatz zusätzlicher die QTc-Zeit potentiell verlängernder Substanzen. B: Wenn QTc-Zeit zunehmend, jedoch weiterhin <500msec resp Prolongation <60msec: erneutes EKG nach weiteren 2 Wochen; falls dann stabil gleiches Vorgehen wie unter A. C: Wenn QTc-Zeit >500msec oder Prolongation >60msec: ein Stop der Therapie muss evaluiert werden
Echokardiographie	Vor Therapie Start und nach 12 Wochen; bei längerer Therapiedauer nochmals nach einem Jahr sowie jederzeit bei klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz. CAVE: Patienten mit EF <50% und/oder NYHA Klassen II-IV Herzinsuffizienz waren in den Studien ausgeschlossen; eine Therapie mit Abiraterone wie auch das entsprechende Monitoring bei Patienten mit vorbestehend eingeschränkter Pumpfunktion muss im Sinne einer Kosten-Nutzen-Abwägung individuell diskutiert werden	Grundsätzlich keine Standarduntersuchung CAVE: Patienten mit EF <45% und/oder NYHA Klassen III-IV waren in den Studien ausgeschlossen
Kalium	In den ersten 3 Monaten 2-wöchentlich, wenn unverändert normal danach monatlich	Kein spez. Monitoring
Leberwerte	In den ersten 3 Monaten 2-wöchentlich, wenn unverändert normal danach monatlich. Bei einem Anstieg der Transaminasen >5mal die Norm oder von Bilirubin >3mal die Norm, sollte die Behandlung mit Abiraterone sofort unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. CAVE: Patienten mit erhöhtem Bilirubin (>1.5mal die Norm) und/oder Transaminasen (>2.5mal die Norm resp. bei bekannten Lebermetastasen bis <5mal die Norm) waren in den Studien nicht eingeschlossen, ebenso ausgeschlossen waren Patienten mit bekannter aktiver viraler Hepatitis oder chronischer bekannter Lebererkrankung	Kein spez. Monitoring CAVE: Patienten mit erhöhten Bilirubin und/oder Transaminasen (>2mal die Norm) waren in den Studien nicht eingeschlossen. Patienten mit Child C Leberinsuffizienz sollten nicht mit Enzalutamide behandelt werden (keine Daten)
Interaktionen	Vor Start einer Therapie und bei Start neuer Therapien, siehe Tabelle 3.	

TAB. 3

Zusammenstellung von möglichen Interaktionen von Zytiga (Abirateron) und Xtandi (Enzalutamid);
bei den aufgeführten Substanzen handelt es sich um Beispiele, die Auflistung ist nicht vollständig

Zytiga (Abirateron)

a) Interaktionen über CYP450-Isoenzyme

CYP450-Isoenzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP17		Abiraterone = Inhibitor	
CYP1A2	Clozapin, Duloxetin, Mianserin, Olanzapin, Ondansetron	Abiraterone = Inhibitor	
CYP2D6	Amityptilin, Duloxetin, Dextromethorphan, Fluoxetin, Imipramin, Mianserin, Metoprolol, Propanolol, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Oxycodon, Tramadol	Abiraterone = Inhibitor	
CYP2C8	Loperamid, Pioglitazon	Abiraterone = Inhibitor	
CYP3A4	Abiraterone = Substrat	Abiraterone = Inhibitor Ketoconazol, Itraconazol Clarithromycin, Voriconazol	Dexamethason, Metamizol Phenytoin, Carbamazepin Rifampicin, Johanniskraut
CYP2B6	Clopidogrel, Prasugrel, Sertralin	Abiraterone = Inhibitor	
CYP2C19	Citalopram, Diazepam, Omeprazol, Pantozol, Voriconazol	Abiraterone = Inhibitor	
Abiraterone=Inhibitor	Abirateron = starker Inhibitor (Abirateron hemmt diese Enzymaktivität und kann möglicherweise die Plasmaspiegel von Substraten erhöhen)		
Abiraterone=Inhibitor	Abirateron = schwacher Inhibitor (Abirateron hemmt diese Enzymaktivität und kann möglicherweise die Plasmaspiegel von Substraten erhöhen)		
Abiraterone= Substrat	Abirateron = Substrat (d.h. wird über dieses Enzym metabolisiert)		

Beispiel: Abirateron ist ein starker Inhibitor von CYP2D6, es kann deshalb zu relevanter Erhöhung der Spiegel von beispielsweise Metoprolol kommen.

b) Interaktionen mit der Nahrung

Erhöhte Exposition bei Einnahme mit der Nahrung → nüchtern einnehmen

c) Weitere pharmakokinetische Interaktionen

β-Blocker beeinflussen Leberdurchblutung → veränderter Metabolismus von Abirateron

d) Cave bei gleichzeitiger Applikation von K-senkenden Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide)

Xtandi (Enzalutamid)

a) Interaktionen über CYP450-Isoenzyme

CYP450-Isoenzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP2C8**	Enzalutamid= Substrat	Gemfibrozil, Montelukast	Rifampicin
CYP3A4***	Enzalutamid= Substrat Clarithromycin*, Diazepam*, Midazolam*, Ciclosporin*, Tacrolimus*, Prednisolon, Phenytoin*	Itraconazol	Enzalutamid = Induktor
CYP2C9	Fluoxetin, Glibenclamid, Irbesartan, Phenprocoumon, Pioglitazon, Voriconazol		Enzalutamid = Induktor
CYP2C19	Citalopram, Diazepam, Omeprazol* Pantozol, Voriconazol		Enzalutamid = Induktor
Enzalutamid = Substrat	Enzalutamid = Substrat (Enzalutamid wird über dieses Enzym abgebaut; Hauptmetabolismus)		
Enzalutamid = Substrat	Enzalutamid = Substrat (Enzalutamid wird über dieses Enzym abgebaut; geringere Rolle im Metabolismus)		
Enzalutamid = starker Induktor	Enzalutamid = starker Induktor (Enzalutamid induziert die Enzymaktivität und kann möglicherweise die Plasmaspiegel von Substraten verringern)		
Enzalutamid = schwacher Induktor	Enzalutamid = schwacher Induktor (Enzalutamid induziert die Enzymaktivität und kann möglicherweise die Plasmaspiegel von Substraten verringern)		

Beispiel: Enzalutamid ist Substrat von CYP3A4, durch gleichzeitige Gabe von beispielsweise Itraconazol kann es zu Erhöhung der Enzalutamid Plasmaspiegel kommen.

* In Kombination mit Enzalutamid kann durch die CYP3A4-Induktion eine Dosisanpassung der aufgeführten Substanzen nötig sein.

** Da Enzalutamid v.a. über CYP2C8 metabolisiert wird, sollte eine gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP2C8-Inhibitoren oder -Induktoren vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden.

*** CYP3A4 spielt im Metabolismus von Enzalutamid eine geringere Rolle. Daher ist in Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren keine Dosisanpassung erforderlich

b) Medikamente, welche die Krampfschwelle senken (http://www.epi.ch/_files/Artikel_Epileptologie/Fluegel_4_13.pdf)

c) Interaktionen über P-Glycoprotein, beispielsweise Dabigatran, Colchicin, Digoxin

Quellen: Fachinformation Zytiga (Stand März 2013); Fachinformation Xtandi (Stand Oktober 2013); www.mediq.ch (Zugriff 5.6.2014)

Hellwig B.:Neuer Testosteron-Blocker Abirateron. Deutsche Apotheker Zeitung (2011), 41: 40-42

Jungmayr P: Dreifache Androgenblockade. Deutsche Apotheker Zeitung (2013), 38: 40 - 42

Einsatz (welche Patienten)/Sequenz (wann)

Grundsätzlich ist Abiraterone in Kombination mit Prednison in der Schweiz sowohl bei asymptomatischen oder wenig symptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen vor Chemotherapie und auch bei Patienten mit Progredienz nach Docetaxel Chemotherapie nach vorhergängiger Kostengutsprache zugelassen.

Enzalutamid ist bislang nur nach Progression unter Docetaxel nach vorhergängiger Kostengutsprache zugelassen. Die optimale Sequenz der neuen Therapien ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar. Prospektive Daten gibt es keine, jedoch existieren sowohl für Abiraterone als auch Enzalutamid nebst den grossen Phase III Studien retrospektive Studien mit kleinen Fallzahlen, welche die Wirksamkeit in der dritten Linie nach Chemotherapie und einer vorhergehenden Hormontherapie untersuchen (11–14). Die Aktivität von Enzalutamid nach Abiraterone und umgekehrt ist geringer als man von den grossen Phasen III Studien erwartet hätte. Von einer vollständigen Kreuzresistenz kann nicht ausgegangen werden da es in allen Serien Patienten gegeben hat, welche auf die eine aber nicht auf die andere Hormontherapie angesprochen hatten. Eine weitere Interpretation ist aber aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht möglich.

Praktische Aspekte im Umgang mit den neuen Hormontherapien

Obwohl es sich grundsätzlich bei beiden neuen Therapien um perorale, nicht im engeren Sinne chemotherapeutische Substanzen handelt, haben beide ein distinktes Nebenwirkungsprofil und bringen ein nicht zu vernachlässigendes Interaktionspotential mit, dem Rechnung zu tragen ist.

Für Abiraterone gilt hier insbesondere ein regelmässiges Monitoring des klinischen Volumenstatus, der Elektrolyte, v.a. Kalium, und der Blutdruckwerte in Hinblick auf einen möglichen Mineralokortikoidexzess sowie regelmässige Kontrollen der Leberwerte bei potentieller Hepatotoxizität. Bei Enzalutamid muss in erster Linie vor Therapiebeginn eine gute Anamnese bezüglich cerebraler Vorerkrankungen, Co-Medikation mit Medikamenten, die pharmakologische Interaktionen mit Enzalutamid haben, sowie einer allenfalls die Krampfschwelle senkenden Ko-Medikation erhoben werden (Tab. 2).

Bei beiden Medikamenten ist auf Grund des Interaktionspotentials mit gängigen Medikamenten ein Interaktionscheck im Vorfeld empfohlen (Tab. 3).

Grundsätzlich ist wie auch vor Beginn jeder neuen Chemotherapie eine klinische, laborchemische und auch bildgebende Standortbestimmung mittels einer Computertomographie, einer Skelettszintigraphie sowie allenfalls einer MRI Untersuchung der Wirbelsäule empfohlen. Unter Therapie sollten ebenfalls regelmässige bildgebende Verlaufskontrollen durchgeführt werden, 3 Monate nach Therapiestart, danach je nach klinischem und laborchemischem Verlauf auch in etwas grösseren Intervallen, jedoch mindestens halbjährlich (Tab. 2). In einer kürzlich publizierten Arbeit sind viszerale Metastasen (Leber, Lunge) bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs in fast 50% der Fälle beschrieben worden (15). Neue viszerale Metastasen können auch ohne relevanten PSA-Anstieg auftreten, deswegen ist v.a. in späteren Stadien die Bildgebung ein wichtiger Bestandteil des Monitorings. Eine regelmässige Evaluation des klinischen Benefits dieser Therapien ist auch in Hinblick auf die nicht unbeträchtlichen Kosten unbedingt empfohlen. Die reinen Medikamentenkosten belaufen sich bei Abi-

aterone pro Monat auf rund CHF 4300.– und für Enzalutamid auf CHF 4400.– (www.bag.ch).

Die Therapien sollten nicht aufgrund eines alleinigen PSA-Anstiegs abgebrochen werden, sondern gemäss den Empfehlungen der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2)[16] nur wenn zusätzlich auch Evidenz einer klinischen oder radiologischen Progression vorliegt.

Dr. med. Sabine Schmid
Prof. Dr. med. Silke Gillissen
Dr. med. Aurelius Omlin

Departement für Hämatologie und Onkologie
 Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen
sabine.schmid@kssg.ch

Claudia Lehner
 Spitalpharmazie
 Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Beim fortgeschrittenen Prostatakrebs sind grosse Fortschritte in den letzten Jahren erzielt worden
- ◆ Es stehen verschiedene neue Therapieoptionen zur Verfügung und Patienten mit kastrations-resistentem Prostatakrebs leben signifikant länger als noch vor wenigen Jahren
- ◆ Die Behandlung von Nebenwirkungen unter Therapie sowie die Prävention von Komplikationen wird immer wichtiger
- ◆ Aber bisher stehen jedoch für alle neuen Therapien keine prädiktiven Marker zur Verfügung, welche eine optimierte Auswahl der Therapie für einen individuellen Patienten erlauben würden
- ◆ Zwischen den neuen Hormontherapien besteht eine gewisse Kreuzresistenz, was den Erfolg des sequentiellen Einsatzes einschränkt
- ◆ Die hohen Behandlungskosten erfordern ein sorgfältiges Therapie-Monitoring, um einen verantwortungsvollen Einsatz der Therapien zu gewährleisten

Message à retenir

- ◆ En cas de cancer de la prostate avancé de grands progrès ont été réalisés ces dernières années
- ◆ Il existe de plusieurs nouvelles options de traitement et les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration vivent significativement plus longtemps qu'il y a encore quelques années
- ◆ La prise en charge des effets secondaires pendant le traitement et la prévention des complications deviennent de plus en plus importantes
- ◆ Mais l'absence de marqueurs prédictifs pour toutes les nouvelles thérapies ne permet pas une sélection optimisée du traitement pour un patient individuel
- ◆ Il existe une certaine résistance croisée entre les nouvelles thérapies hormonales, ce qui limite le succès de leur utilisation séquentielle
- ◆ Les coûts élevés de traitement exigent un suivi thérapeutique soigné pour garantir l'application responsable des thérapies

Literatur:

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512.
2. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422.
3. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005.
4. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-1154.
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138-148.
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187-1197.
7. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213-223.
8. 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. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983-992.
9. Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787-790.
10. Beer T, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic prostate cancer (mCRPC): Results of phase III PREVAIL study. *ASCO GU* 2014 2014.
11. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2013.
12. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013; 24: 1807-1812.
13. Noonan KL, North S, Bitting RL et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013; 24: 1802-1807.
14. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH et al. Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *Eur Urol* 2013.
15. Pezaro CJ, Omlin A, Lorente D et al. Visceral Disease in Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 270-273.
16. Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148-1159.