

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Anti-PD-1-Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome: T-Zell-Infiltration- und Mutationslast-Paradoxa

PCa/Radikale Prostatektomie

Schlechte Diabetes-Kontrolle erhöht das Risiko für Metastasen und kastrationsresistenten Prostatakrebs

Strahlendosiseskalation oder verlängerte ADT schützen vor Fernmetastasen

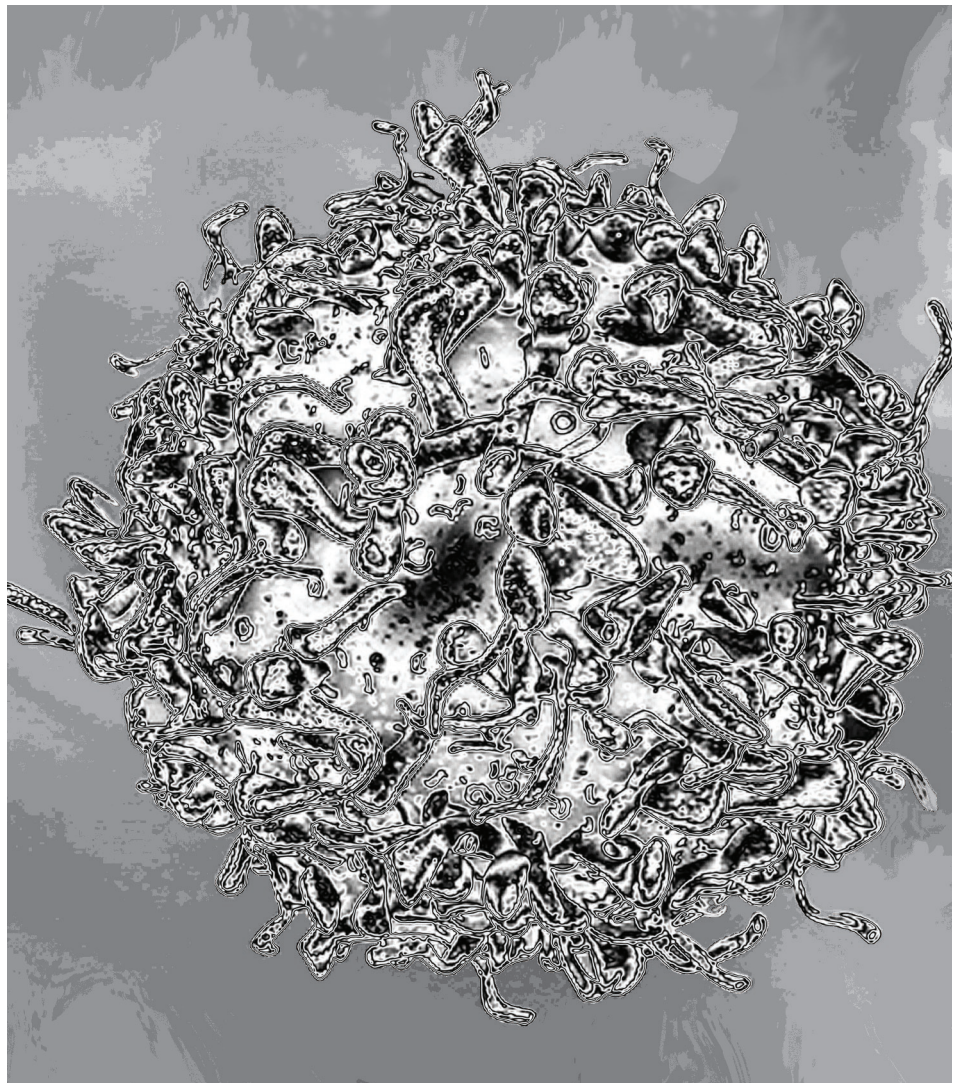
Urologie

Blasentraining bei Parkinsonerkrankung

Retroperitoneale Blutungen nach spontaner Nierentumor-Ruptur

Andrologie

Hormonausgleich bei Covid-19-Infektion



URO-ONKOLOGIE

- 104-110 Anti-PD-1-Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome
Erklärungen für T-Zell-Infiltration- und Mutationslast-Paradoxa
Klarzelliges Nierenzellkarzinom
Eignung von tumorinfiltrierenden Leukozyten und PD-1/PD-L1 als prognostische und prädiktive Biomarker
Fortgeschrittene solide Tumore
Lenvatinib plus Pembrolizumab bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, Endometriumkarzinom, etc. in Phase IB/II
Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
Strahlendosiseskalation oder verlängerte Androgensuppression schützen vor Fernmetastasen
Schlechte Diabetes-Kontrolle erhöht nach radikaler Prostatektomie das Risiko für Metastasen und kastrationsresistenten Prostatakrebs

ANDROLOGIE

- 111-113 Hormonausgleich bei Covid-19-Infektion
Rolle des Testosterons bei der Bewältigung von akutem Stress

UROLOGIE

- 114-120 Beckenbodenmuskeltraining bei radikaler Prostatektomie
Risikofaktoren für leichte Depressionen bei älteren Frauen mit OAB
Blasentraining bei Parkinsonerkrankung
Retroperitoneale Blutungen nach spontaner Nierentumor-Ruptur
SARS-CoV-2: Virenbefall der Nieren und akutes Nierenversagen geht mit akutem Nierenversagen und erhöhter Sterblichkeit einher

EAU 2020 / Kongressbericht

- 121-123 Urothelkarzinom: Angepasste Therapie bei älteren Patienten und epigenetische Tests
Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms
Nierenzellkarzinom: Vergleich der PD1/PD-L1-Blockade in Kombination mit CTLA4- oder Tyrosinkinase-Inhibitor

Pharmainformationen / Meldungen

- 124-127 Neue TULA®-Lasertherapie bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs
Prostatakrebs-Risiko: Die Rolle der Verwandten
Abirateronacetat zur Therapie des mCRPC
RCC: Cabozantinib als Erst- und Zweitlinientherapie
Apalutamid beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom
Peniskarzinom: S3-Leitlinie erschienen

Impressum

Anti-PD-1-Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome

Erklärungen für T-Zell-Infiltration- und Mutationslast-Paradoxa

- Bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom waren Tumore mit T-Zell-Infiltration weitgehend frei von günstigen *PBRM1*-Mutationen und mit ungünstigen Deletionen des Chromosomenabschnitts 9p21.3 angereichert.
- Bei nicht infiltrierten Tumoren waren diese genomischen Alterationen eher umgekehrt.
- Das demonstriert, wie das potenzielle Zusammenwirken von Immunphänotypen mit somatischen Alterationen die therapeutische Effektivität beeinflussen kann.

Bei zahlreichen Krebsarten ist das Ansprechen auf Anti-PD-1-Antikörper mit bestimmten intrinsischen Tumormerkmalen wie hoher Mutationslast und einer Vielzahl an Neoantigenen sowie einer erhöhten T-Zell-Infiltration assoziiert. Da erstaunt es doch, dass dem zuwider auch das klarzellige Nierenzellkarzinom (ccRCC) auf PD-1-Blockade anspricht, obwohl es nur eine moderate Mutationslast aufweist, und eine gesteigerte Infiltration mit CD8⁺ T-Zellen wiederholt mit einer ungünstigen Prognose assoziiert worden war. Beim ccRCC sind die Rollen genomischer Alterationen und der Immuninfiltrationsmuster beim Ansprechverhalten auf PD-1-Blockade noch unbestimmt. Hierzu Klärendes beizutragen, wurde eine integrierte genetische, transkriptomische und immunpathologische Analyse mit Tumorgewebe von Patienten mit fortgeschrittenem ccRCC aus drei prospektiven klinischen Studien der PD-1-Blockade durchgeführt.

Die Analysen umfassten 592 Tumore aus drei prospektiven klinischen Studien der Behandlung mit PD-1-Blockade (eine Studie mit mTOR-Inhibition im Kontrollarm). Um die bestimmenden immungenomischen Faktoren des therapeutischen Ansprechens zu erkennen, wurden Ganzexom-Analysen und RNA-Sequenzierung mit integrierter Immunfluoreszenz-Analyse durchgeführt.

T-Zell-Infiltrationsmuster

Im Gegensatz zu anderen Malignitäten im genitourinären Bereich, ist der Ausschluss von Immunzellen beim ccRCC ein rarer Immunphänotyp. Bei den analysierten fortgeschrittenen ccRCC waren die Tumore dicht mit CD8⁺ T-Zellen infiltriert. Ein nicht infiltrierter Phänotyp trat nur in 27% der Fälle auf. Mit PD-1-Blockade wurden bei mit Immunzellen infiltrierten Tumoren keine

Unterschiede bezüglich Ansprechen oder Überleben gegenüber Tumoren mit T-Zell-Ausschluss oder einer Immunwüste festgestellt.

Mutationslast nicht prädiktiv für therapeutisches Ergebnis

Obwohl das ccRCC eine moderate Gesamtmutationslast hat, ist der Anteil an Frameshift-Insertionen und -Deletionen (Indels) relativ hoch. Diese bilden möglicherweise neue offene Reading-Frames und könnten daher eine reiche Quelle an Neoantigenen darstellen. Weder die Gesamtanzahl nicht-synonymer Mutationen, Neoantigenen Frameshift-Indels, noch somatischen Kopienzahlvarianten waren mit klinischem Ansprechen oder verbesserten Überlebensparametern mit PD-1-Blockade assoziiert.

Genomische Korrelate für Effektivität der PD-1-Blockade

Die Analyse der drei gepoolten Kohorten ergab eine signifikante Assoziation von *PBRM1*-Mutationen mit verbessertem Ansprechen auf PD-1-Blockade und Überleben ($p < 0,001$ für OS; Abb. A).

Unter verschiedenen signifikanten rekurrenten somatischen Kopienzahlvarianten war nur der Verlust von 10q23.31 (35% der Tumore) mit verbessertem PFS und OS (Abb. B) bei PD-1-Blockade assoziiert.

Immunphänotypen/Mutationen Ansprechen auf PD-1-Blockade

Tumore mit infiltrierten CD8⁺ T-Zellen sind relativ verarmt an *PBRM1*-Mutationen, die bei PD-1-Blockade auf ein zufriedenstellendes Ansprechen und verbesserte Überlebensdaten hindeuten würden. Andererseits treten vermehrt Verluste des Chromosomenabschnitts 9p21.3 auf, der bei infiltrierten Tumoren mit Resistenz gegenüber der PD-1-Blockade assoziiert ist.

PBRM1-Mutationen wurden in 47% der Immunwüsten, in 29% der Tumore mit Immunzell-Ausschluss und nur in 22% der stark immuninfiltrierten Tumore nachgewiesen.

Da die Gesamtlast an Kopienzahlvarianten die Überlebensparameter nicht beeinflusst, wurde untersucht, ob irgendein Verlust oder Zugewinn eines Chromosomenabschnitts in infiltrierten Tumoren angereichert war, und ob eine solche Anreicherung in infiltrierten Tumoren mit PFS und OS assoziiert ist. Nur der Verlust eines Chromosomenabschnitts – del(9p21.3) – war in infiltrierten Tumoren angereichert. Dies stand in den infiltrierten Tumoren bei PD-1-Blockade mit schlechteren PFS und OS im Zusammenhang – aber nicht bei mTOR-Inhibition. Red. ◀

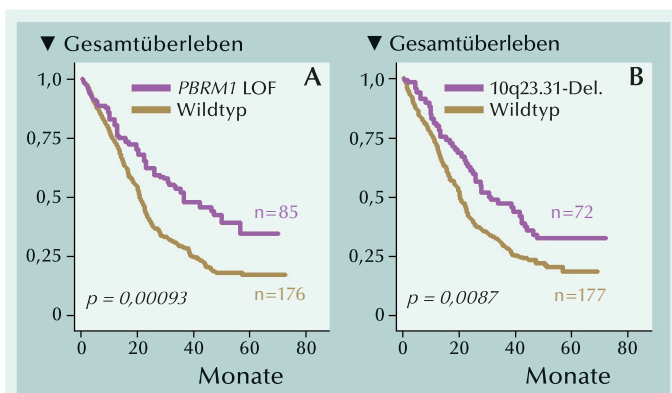


Abb.: Gesamtüberlebensanalysen bei Patienten mit ccRCC. (A) *PBRM1*-Loss-of-Funktion, (B) Kopienzahlvariante mit 10q23.31-Deletion.

Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, et al. 2020. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat ure Medicine* 26:909-918.

Anzeige

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Eignung von tumorinfiltrierenden Leukozyten und PD-1/PD-L1 als prognostische und prädiktive Biomarker

• Die Immunzellen in der Tumormikroumgebung und PD-L1/PD-1 eignen sich als prognostische und prädiktive Biomarker für Patienten mit ccRCC.

• Mit einer umfassenden Analyse der Immunzellen in der Tumormikroumgebung ließe sich ein Immunscore für ccRCC mit Einfluss auf therapeutische Entscheidungen entwickeln.

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) sind heute zugelassene Immuntherapeutika für Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (ccRCC). Allerdings haben nicht alle Patienten einen Nutzen von dieser Immuntherapie. Die Ursache hierfür ist großenteils bei den Immunzellen und deren Expression von Immuncheckpoint-Molekülen in der Tumormikroumgebung (TME) zu suchen. Diese haben für ccRCC-Patienten nicht erst seit Einführung der ICI-Therapie erheblichen Einfluss auf Therapieansprechen und Prognose. In diesem Zusammenhang wurde beim ccRCC eine umfassende Analyse der TME hinsichtlich prognostischer und prädiktiver Eigenschaften durchgeführt.

Anhand der Gewebe-Microarray-Technik und mit digitaler Bildanalyse wurden in RCC-Tumorproben tumorinfiltrierende mononukleäre Immunzellen (TIMCs) immunhistochemisch analysiert. In allen Fällen standen klinische Follow-up-Daten zur Verfügung. Bei einem weiteren kleinen Patientenkollektiv waren Angaben zum Ansprechen auf ICI-Blockade verfügbar.

Klinische Patienten-Charakteristika und Immunhistochemie

Tumorgewebe von insgesamt 756 Patienten konnte auf CD3⁺ T-Zellen, CD8⁺ zytotoxische T-Lymphozyten (CTLs), regulatorische T-Zellen (Tregs), B-Zellen, Plasmazellen, Makrophagen, Granulozyten sowie die Immuncheckpoint-Moleküle PD-1 und PD-L1 analysiert wer-

den. Das mittlere Follow-up betrug 7,4 Jahre

Prognostischer Einfluss der TIMC bei ccRCC-Patienten

In univariater Analyse waren ein niedriger Tumorgrad, fortgeschrittene Tumorgröße, Nodalpositivität oder Fernmetastasen wie auch eine hohe CTL-, Granulozyten- und TAM-Infiltration signifikant mit verkürztem krebspezifischem Überleben (CSS) assoziiert (jeweils $p < 0,001$). Dagegen waren eine hohe B-Zell- und T-Zell-Infiltration signifikant mit günstigem CSS assoziiert.

Tumorgröße, Fernmetastasen, ECOG-Status >0 und eine hohe CTL-Infiltration blieben auch in multivariater Analyse signifikant mit schlechtem CSS assoziiert. Gleiches galt für die Beziehung zwischen B-Zell-Infiltration und günstigem CSS. Somit waren die CTL- und die B-Zell-Infiltrationsrate unabhängige prognostische Faktoren beim ccRCC. Dagegen fielen Tumorgrad, Nodalpositivität wie auch CD8⁺ T-Zellen, Granulozyten, TAMs, Tregs oder Plasmazellen in der multivariaten Analyse heraus.

Prognostischer Einfluss der Immuncheckpoint-Moleküle PD-1 und PD-L1 bei ccRCC-Patienten

Das Patientenkollektiv wurde in Tumore mit niedrigem und hohem Anteil PD-1-positiver TIMC und PD-L1-positiven Tumorzellen oder Nicht-Tumorzellen neu gruppiert. 441

Tumore waren entweder PD-L1-negativ oder lagen unterhalb des PD-L1-Cutoffs. 22 Tumore waren PD-L1-positiv. Sie lagen oberhalb des PD-L1-Cutoffs. Eine hohe PD-L1-Expression auf Tumor- und Nicht-Tumorzellen war mit einem schlechten CSS assoziiert.

Patienten mit synchronen Fernmetastasen hatten bei hoher PD-L1-Expression der Tumorzellen ein signifikant schlechteres CSS als mit einer niedrigen PD-L1-Expression (Abb.). Vergleichbare Abhängigkeiten der CSS von der PD-L1-Expression bestanden auch für Tumorgröße und Tumorgrad.

Prädiktiver Wert der TIMC und PD-1/PD-L1 für ICI-Ansprechen

Das Tumorgewebe von acht adjuvant mit ICI-Blockade behandelte Patienten wurde dahingehend ausgesucht, ob sich aus TIMCs Aussagen über die Behandlung mit ICIs ableiten lassen. Unter der Therapie wurde bei zwei Patienten stabile Krankheit (Responder), bei zwei Patienten eine gemischte Reaktion und bei vier Patienten Progression registriert (Nonresponder). Bei den Respondern wurden signifikant höhere Dichten an intratumoralen T-Zellen, CTLs und PD-1-positiven Immunzellen nachgewiesen als bei Patienten mit uneinheitlichem oder fehlendem Ansprechen. Red. ◀

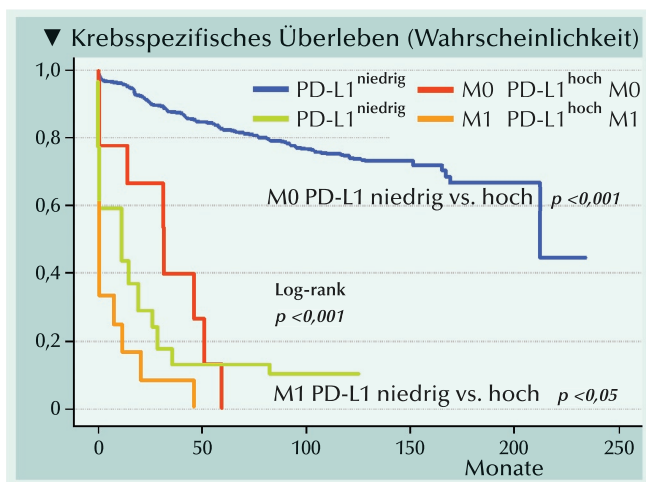


Abb.: Kaplan-Meier-Analyse der Abhängigkeit des krebspezifischen Überlebens bei ccRCC-Patienten von der PD-L1-Expression auf Tumorzellen gesondert nach dem Vorliegen von Fernmetastasen (M0 vs. M1).

Stenzel PJ, Schindeldecker M, Tagscherer KE, et al. 2020. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating leukocytes and of immune checkpoint molecules PD1 and PDL1 in clear cell renal cell carcinoma. *Transl Oncol* 13:336-345.

Fortgeschrittene solide Tumore

Lenvatinib plus Pembrolizumab bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, Endometriumkarzinom, etc. in Phase IB/II

Präklinische wie auch klinische Befunde weisen darauf hin, dass eine Modulation der vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)-vermittelten Immunsuppression via Angiogenese-Inhibition die immuntherapeutische Aktivität von Immuncheckpoint-Inhibitoren steigern könne. Mit einer multizentrischen Open-label-Studie der Phase Ib/II sollten Sicherheit, Verträglichkeit und Antitumor-Aktivität von Lenvatinib plus Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC), Endometriumkarzinom, Melanom, Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (SCCHN), nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) oder Urothelkarzinom (UC) bewertet werden.

Primäres Ziel der Ib-Phase war es, die maximal tolerierbare Dosis (MTD) für Lenvatinib plus Pembrolizumab (200 mg iv alle 3 Wochen) zu bestimmen. Im Phase-II-Abschnitt der Studie, erhielten alle Patienten die empfohlene Phase-II-Dosis Lenvatinib 20 mg/Tag mit Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen bis zur Progression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität. Bei der erweiterten Phase-II-Kohorte war die objektive Ansprechrate in Woche 24 (W-24-ORR) mit der für die Phase-II empfohlenen Dosis primärer Endpunkt.

Patienten

Sieben Zentren in den USA rekrutierten von August 2015 bis März 2018 Krebspatienten (30 RCC, 23 Endometriumkrebs, 22 SCCHN, 21 Melanom, 21 NSCLC und 20 UC). Drei Viertel dieser Patienten hatte zuvor zumindest eine systemische Therapie erhalten. Beim Abschluss der Datenerfassung (1. März 2018), erhielten immer noch 30 Patienten

die Behandlung und 107 hatten sie beendet. Letzterem lag in 63 Fällen Progression zugrunde und in 27 Fällen war der Therapieabbruch nebenwirkungsbedingt.

Bestimmung der MTD/Empfohlene Phase-II-Dosis

Dosislimitierende Toxizität trat bei zwei RCC- und einem NSCLC-Patienten mit der initialen Startdosis Lenvatinib 24 mg/Tag und Pembrolizumab 200 mg auf. Bei einer Dosisdeeskalationskohorte fehlten sie, so dass Lenvatinib 20 mg/Tag plus Pembrolizumab als MTD und empfohlene Phase-II-Dosis etabliert werden konnten.

Sicherheit

Behandlungsbezogene Nebenwirkungen betrafen 97% aller Patienten und waren über alle Kohorten hinweg vergleichbar. Am häufigsten waren Fatigue (58%), Diarrhö (52%), Hypertonie (47%), Hypothyroidismus (42%) und Appetitlosigkeit (39%). Nebenwirkungen der

Grade 3-4 hatten 67% (92/137) der Patienten. Von den behandlungsbezogenen Nebenwirkungen der Grade 3-4 waren im Gesamtkollektiv Hypertonie (20%), Fatigue (12%), Diarrhö (9%), Proteinurie (8%) und erhöhte Lipasespiegel vorherrschend (7%).

Effektivität

Bei insgesamt 75 Patienten wurde eine Verringerung der Zielläsion um mindestens 30% festgestellt (Abb.).

Unter den Patienten in der RCC-Kohorte wurde ein W-24-ORR von 63% bestimmt. Beim Daten-Cutoff hatte die Gesamt-ORR 70% erreicht. Als mediane Dauer des Ansprechens (DOR) wurden 20,0 Monate und als progressionsfreies Überleben (PFS) 19,8 Monate registriert. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff waren 9/30 RCC-Patienten noch unter der Studienmedikation.

Für die Patientinnen mit Endometriumkarzinom beliefen sich die W-24-ORR und die Gesamt-ORR auf jeweils 52%.

Die mediane DOR war nicht erreicht und das mediane PFS betrug 9,7 Monate. Von den Patientinnen erhielten 30% weiterhin die Behandlung.

Als weitere W-24-ORR ergaben sich für Melanom 48%, für SCCHN 36%, für NSCLC, 33% und für UC 25%. *Red. ◀*

• Lenvatinib plus Pembrolizumab hatte bei Patienten mit ausgewählten soliden Tumorarten ein kontrollierbares Toxizitätsprofil und eine vielversprechende Antitumoraktivität.

• Die Ergebnisse dieser Studie schufen die Grundlage für vier gegenwärtig laufende große klinische Studien der Phase III bei Patienten mit RCC, Endometriumkrebs, Melanom und NSCLC.

• Es ist geplant, die Kombination Lenvatinib plus Pembrolizumab bei RCC-Patienten mit Progress nach der Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zu untersuchen.

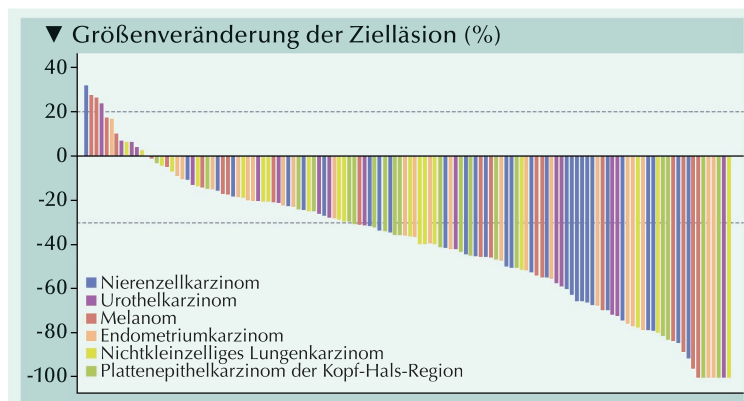


Abb.: Maximale Größenveränderung der Zielläsion nach Krebsart.

Taylor MH, Lee C-H, MD, Makker V, et al. 2020. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 38:1154-1163.

Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Strahlendosiseskalation oder verlängerte Androgensuppression schützen vor Fernmetastasen

• Mit 18 Monaten Androgensuppression wurden Fernmetastasen verglichen mit 6 Monaten AS unabhängig von der ST-Dosis signifikant reduziert.

• Mit Hochdosis-Brachytherapie behandelte Männer erfuhren einen signifikanten Benefit von verlängerter AS-Dauer.

• Es bestätigte sich, dass auch eine extrem dosiseskalierte Strahlentherapie die Notwendigkeit der Androgensuppression nicht unnötig macht.

• Der Nachweis verbesserter onkologischer Ergebnisse für HDRB im Vergleich zu dosiseskalierter EBRT bedarf der Bestätigung in einer randomisierten Studie.

Über das notwendige Ausmaß an Androgensuppression (AS) für Männer mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa), die mit einer erhöhten Strahlendosis (SD) behandelt werden, bestehen geteilte Meinungen. Hierzu war anhand noch unzureichender Daten aus der RADAR-Studie gefolgert worden, dass gesteigerte AS und SD-Eskalation (SDE) unabhängig voneinander lokale Progressionsereignisse verringerten [1]. Mit den aktuellen Daten aus ≥ 10 Jahren Follow-up können heute fundiertere Aussagen über die relativen Effekte der Dauer einer AS und der SDE auf die Entwicklung von Fernmetastasen bei Männern mit lokal fortgeschrittenem PCa gemacht werden [2].

In der RADAR-Studie wurden Teilnehmer mit lokalisiert fortgeschrittenem PCa in die Behandlungsarme mit 6 oder 18 Monaten AS \pm 18 Monate Zoledronsäure (Z) randomisiert (6MAS bzw. 18MAS). In die Studie war ein SDE-Programm mit den Dosierungsoptionen 66, 70 und 74 Gy externe Strahlentherapie (EBRT), oder 46 Gy EBRT plus Hochdosis-Brachytherapie-Boost (HDRB) integriert. Der primäre Endpunkt waren Fernmetastasen.

Die Analysen basieren auf insgesamt 1.051 Patienten, die die Strahlentherapie erhalten hatten. Ein Großteil der Patienten mit Hochrisiko-Tumoren (69,1%) war mit 74 Gy bestrahlt worden. Die HDRB-Gruppe bestand zu 85,7% aus Hochrisiko-Patienten.

Fernmetastasen

Bei 291 von 1.051 Patienten wurden Fernmetastasen diagnostiziert. Es be-

stand kein Nachweis einer Wechselwirkung zwischen der AS-Dauer und der SD. Nach Adjustierung für die SD hatten die 525 Männer mit 18MAS im Vergleich mit den 526 Männern mit 6MAS ein verringertes Risiko für Fernmetastasen (Subhazard Ratio [sHR] 0,70; $p=0,002$). Mit der längeren AS-Dauer wurden bei 70 Gy und HDRB signifikant weniger Fernmetastasen registriert (sHR 0,67 bzw. sHR 0,61).

Nach 10 Jahren betrug die für Dauer der AS (6 Monate, 18 Monate); 18 Monate Zoledronsäure (Ja, Nein); T-Stadium (T2, T3 und T4); Gleason-Gradgruppe (1-5); PSA (<10, 10-20, >20 ng/ml); Alter (Jahre) adjustierte kumulierte Inzidenzrate für Fernmetastasen 26,1% in der 66 Gy-, 26,7% in der 70 Gy-, 24,9% in der 74 Gy- und 19,7% in der HDRB-Gruppe. Verglichen mit den 427 Männern der 70 Gy Referenzstufe, hatten die 237 Männer mit HDRB-Boost ein signifikant geringeres Risiko für Fernmetastasen. Die Dosis-Ansprechen-Beziehung für Fernmetastasen in den AS-Behandlungsgruppen ist in der **Abbildung** dargestellt.

Bei 227 Patienten wurden Knochenmetastasen diagnostiziert. Allein mit 18MAS und allein mit HDRB wurde eine signifikante Verminderung des Risikos für Knochenmetastasen erreicht. Die adjustierten kumulativen Inzidenzraten von 66 Gy \rightarrow HDRB betragen 22,4%, 22,0%, 20,4% bzw. 14,9%.

Überlebensergebnisse

Die Gesamtzahl der Todesfälle betrug 368 – davon 142 auf PCa zu-

rückzuführende. Die PCa-spezifische Mortalität wurde unabhängig durch 18MAS und durch HDRB signifikant reduziert. Die adjustierten kumulativen Inzidenzraten für PCa-spezifische Mortalität von 66 Gy \rightarrow HDRB betragen 14,5%, 13,0%, 11,5% bzw. 8,9%.

Mit 18MAS reduzierte sich das Risiko für die Gesamtmortalität im Vergleich mit 6MAS nicht signifikant. Im Vergleich zu 70 Gy war HDRB die einzige SD-Gruppe mit einer signifikanten Risikoreduktion. Die adjustierten kumulativen Inzidenzraten von 66 Gy \rightarrow HDRB betragen 29,9%, 32,6%, 31,3% bzw. 23%.

Mit 74 Gy als Referenzstufe erreichte HDRB eine signifikante Verringerung der lokalen Metastasen und Gesamtmortalität. Andererseits wurden damit bei Knochenmetastasen, Fernmetastasen und der PCa-spezifischen Mortalität keine statistisch signifikanten Reduktionen erreicht. Die mit HDRB assoziierte Gesamtmortalität ergab keinen Unterschied zwischen den AS-Gruppen und eine signifikante Reduktion bei HDRB im Vergleich zu 70 Gy (sHR 0,67) und zu 74 Gy (sHR 0,71). *Red.* ◀

[1] Denham JW, Steigler A, Joseph D, et al. 2015. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol* 115:301-307.

[2] Joseph D, Denham JW, Steigler A, et al. 2020. Radiation dose escalation or longer androgen suppression to prevent distant progression in men with locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 106:693-702.

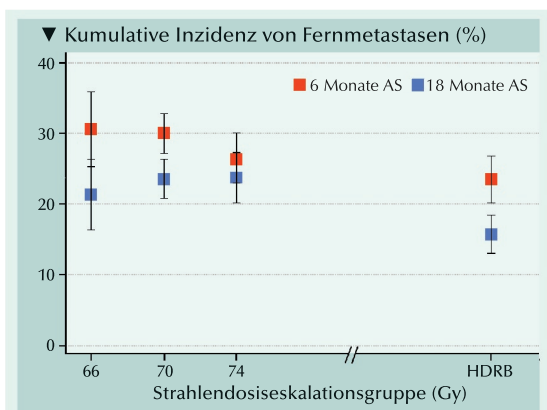


Abb.: Vergleich des Dosis-Ansprechens für Fernmetastasen 10 Jahre nach der Randomisierung zwischen den mit 6 und 18 Monaten Androgensuppression behandelten Strahlendosiseskalationsgruppen. HDRB = Hochdosis-Brachytherapie.

Anzeige

Prostatakrebs

Schlechte Diabetes-Kontrolle erhöht nach radikaler Prostatektomie das Risiko für Metastasen und kastrationsresistenten Prostatakrebs

• Beim Prostatakarzinom war HbA1c, ein Marker der glykämischen Kontrolle, bei Männern, die sich der radikalen Prostatektomie unterziehen, signifikant mit Metastasierung und Kastrationsresistenz assoziiert.

• Auch wenn aus der aktuellen Studie eine Assoziation zwischen Serum-Glukosespiegel und Tumorprogression hervorgeht, bedarf es weiterer Studien um zu verstehen, inwieweit Insulin oder Hyperglykämie von besonderer klinischer Bedeutung sind.

• Der Ruf nach größeren Studien mit längerem Follow-up zur Validierung der aktuellen Ergebnisse wird üblicherweise erhoben.

Anhand des beachtlich angewachsenen Œuvres der epidemiologischen Surveillance drängt sich der Schluss auf, dass Diabetes mellitus eine protektive Rolle gegenüber dem Prostatakrebs (PCa)-Risiko zukomme. Dagegen ist der Einfluss der glykämischen Kontrolle auf PCa-Ergebnisse weitgehend unbekannt. Mit retrospektiven Analysen wurde bei diabetischen Prostatakrebs-Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie (RP) unterzogen hatten, die Verbindung zwischen Hämoglobin A1c (HbA1c) im Blut und dem Verlauf der Krebskrankheit sowie deren Ergebnis untersucht.

Es wurden retrospektiv Daten von Männern begutachtet, die sich von 2000 bis 2017 an 8 US-Veterans Affairs Krankenhäusern einer RP unterzogen hatten. Patienten mit Diabetes wurden anhand der „Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-9) oder durch einen HbA1c-Wert $>6,5\%$ zu irgendeiner Zeit vor der RP identifiziert. Mittels Cox-Modellen wurden die Assoziationen zwischen HbA1c und biochemischem Rezidiv (BCR), Kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC), Metastasen, PCa-spezifischer Mortalität (PCSM) und Gesamtmortalität (OS) getestet.

Patienten-Charakteristika

Von den 1.409 Patienten der Analysenkohorte hatten 699 zum Zeitpunkt der RP einen HbA1c-Wert von

$<6,5\%$, 631 hatten einen HbA1c-Wert von $6,5\%$ bis $7,9\%$ und 79 einen HbA1c-Wert $\geq 8,0\%$. Die Gruppe Patienten mit dem höchsten HbA1c-Wert war jünger und bestand vermehrt aus Farbigen. Zwischen den drei HbA1c-Gruppen bestanden keine Unterschiede bezüglich BMI, PSA, dem Jahr der Operation, der präoperativen Gleason-Grad-Gruppe, dem klinischen Stadium und der Nachbeobachtungsdauer.

Assoziation zwischen HbA1c und PCA-Rezidiv

Während eines medianen Follow-up von 81 bis 85 Monaten kam es bei 443 Männern zum BCR. Zwischen den drei HbA1c-Gruppen bestand kein Unterschied bezüglich der Zeit bis zum BCR. Sowohl als kategorische als auch als kontinuierliche Variable waren erhöhte

HbA1c-Werte mit keinem erhöhten BCR-Risiko korreliert.

Assoziation zwischen HbA1c und langfristigen PCA-Ergebnissen

Im Verlauf des Follow-up kam es bei 59 Männern zur Absiedelung von Metastasen, bei 37 zur Progression zum CRPC und 261 Patienten verstarben, davon 31 am PCa.

Zwischen den HbA1c-Gruppen bestand kein Unterschied bezüglich der Zeit bis zur Metastasierung. Als kontinuierliche Variable, war ein höherer HbA1c-Wert sowohl in uni- als auch in multivariabler Analyse mit einem höheren Metastasen-Risiko assoziiert.

Unter den HbA1c-Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit bis zur Entwicklung eines CRPC. Nur als kontinuierliche Variable war ein höherer HbA1c-Wert signifikant mit CRPC assoziiert.

Die Zeit bis zur PCSM unterschied sich zwischen den drei HbA1c-Gruppen nicht signifikant. Andererseits bestand nur in univariater Analyse eine signifikante Assoziation zwischen glykämischer Kontrolle und PCSM.

Ferner war HbA1c signifikant mit OS korreliert (Abb.). In univariabler Analyse war der HbA1c-Wert gleich als kontinuierliche oder kategorische Variable auch mit der Gesamtmortalität assoziiert.

Red. ◀

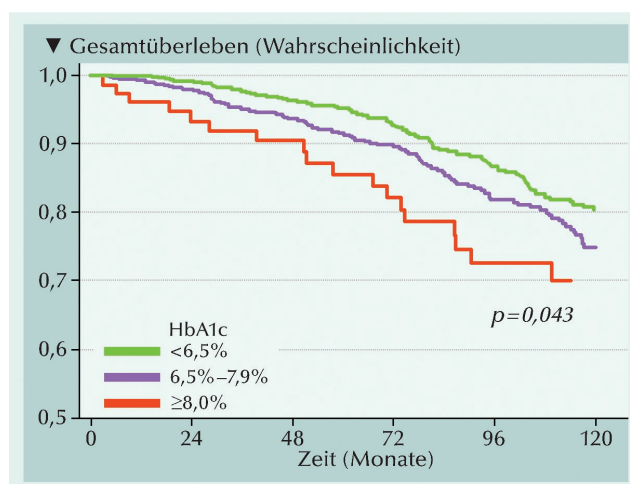


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens gesondert nach Hämoglobin A1c (HbA1c)-Anteilen im Blut.

Nik-Ahd F, Howard LE, Eisenberg AT, et al. 2019. Poorly controlled diabetes increases the risk of metastases and castration-resistant prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. Cancer 125:2861-2867.

Erwägung eines Hormonausgleichs bei Covid-19-Infektion

COVID-19 birgt für ältere Patienten – insbesondere für Männer – ein erhöhtes Sterberisiko. Dass SARSCoV-2 verursachte Gewebeschäden mit Entzündungs- und Zytokinsturm-Mechanismen im Zusammenhang stehen, ist weitgehend anerkannt. Unterschiede der Entzündungsreaktionen bei beiden Geschlechtern werden zumindest teilweise auf Sexualsteroidhormone zurückgeführt. Es wurden entzündungshemmende Östrogen (E2)- und Testosteron (T)-Effekte wie auch anabole T-Effekte unter spezieller Berücksichtigung der potenziellen therapeutischen Rolle einer Hormonersatztherapie bei mit COVID-19 infizierten älteren Männern und Frauen untersucht.

E2 bei SARS-CoV-2 protektive?

Entzündungshemmende E2-Effekte gegen Coronaviren gehen aus mehreren Studien mit Labortieren hervor. Angesichts der engen genomischen Ähnlichkeit von SARS-CoV-2 und anderen SARS-Viren scheint es möglich, dass E2 auch gegen SARS-CoV-2 ähnlich protektiv wirkt.

Was schützt jüngere Männer vor deletären Krankheitsverläufen?

Möglicherweise hat T bei jüngeren Männern eine entzündungshemmende Wirkung – entsprechend der von E2 bei Frauen. In diesen Funktionen supprimiert T sowohl das zelluläre als auch das humorale Immunsystem. Nachgewiesen wurde, dass T ähnlich wie E2 die Spiegel an IL-6 und TNF- α über den entzündungsfördernden NF- κ B-Signalweg supprimiert. Niedrige T-Spiegel wie sie bei normal alternden Männern regelmäßig vorkommen, stehen mit hohen Spiegeln an Entzündungsmarkern wie IL-6 in Verbindung und könnten Lungenschäden durch Pneumonie zugrunde liegen.

T-Effekte an der Atemmuskulatur?

Durch die antikatabole Wirkung von T auf die Atemmuskulatur muss seltener künstliche beatmet werden. Bei mechanisch beatmeten Patienten mit akutem Lungenversagen war Hypogonadismus verbreitet und mit längerem Verbleib auf der Intensivstation verbunden. Kleinere Studien lassen erkennen, dass eine T-Therapie bei hospitalisierten COPD-Patienten das Ergebnis verbessern kann.

Sexualhormon-Ausgleich bei COVID-19-Patienten?

Genetische Faktoren können einige der Geschlechtsunterschiede bei COVID-

19-Patienten erklären. Patientinnen haben aufgrund ihres doppelten X-Chromosoms eine verstärkte Immunfunktion und damit eine effizientere Virus-Clearance. Eine Erklärung für die über die Altersgruppen hinweg beobachteten disparaten Todesfall-Inzidenzen ist das aber nicht. Eine Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass bei Covid-19-Patienten vermehrt Komorbiditäten wie Hypertonie, Diabetes und Adipositas auftreten, die alle mit Entzündung in Verbindung stehen. Diese Krankheiten können bei älteren Patienten das Risiko erhöhen, an COVID-19 zu sterben.

Erhalt der Immunfunktion bei Entzündungsdämpfung mit Sexualhormonen

Therapien mit exogenem E2 oder T haben das therapeutische Potenzial, die schädigenden entzündlichen Reaktionen des SARS-CoV-2 abzuschwächen, ohne die Immunantwort auf das Virus zu beeinträchtigen, wie das Kortikosteroide tun.

Red. ◀

- Die Rolle der Sexualhormone für die Immunantwort ist belegt.
- Bei älteren COVID-19-Patienten mit Hormonmangel ist die Rolle der Sexualhormone zu berücksichtigen.
- Für die Beurteilung, ob bzw. inwieweit einem Hormonausgleich in der Behandlung älterer Personen mit diagnostizierter COVID-19-Infektion eine pharmakotherapeutische Bedeutung zukommt, bedarf es weiterer Forschungstätigkeit.

Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E, et al. 2020. Sex hormones and novel corona virus infectious disease (COVID-19). Mayo Clin Proc 95(8):1710-1714.

Welche Rolle spielt Testosteron bei der Bewältigung von akutem Stress?

- Der Effekt von Testosteron auf die akute Stressreaktion hängt von der Art des Stressors ab.

- Die Anwendung einer Einzeldosis Testosteron erhöht im Vergleich mit Placebo die kardiovaskuläre Pressorantwort auf einen körperlichen Stressor.

- Bei der Konfrontation mit einem körperlichen sozial-evaluierten Stressor erniedrigte Testosteron die Pressorantwort und bewahrte vor einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität.

- Um mit den jeweiligen Erfordernissen einer Situation zurechtzukommen, kann Testosteron als Reaktion auf unterschiedliche Herausforderungen die Aktivierung des autonomen Nervensystems anpassungsfähig herauf- oder herunterregulieren.

Das sympatho-adrenomedulläre System reagiert innerhalb von Sekunden nach Exposition mit Stressoren, indem es die Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und den Endungen der sympathischen autonomen Neuronen initiiert. Das löst Veränderungen mehrerer physiologischer Funktionen aus, und lässt sich peripher als Erhöhung des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz messen. Es ist weithin akzeptiert, dass Stress die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse inhibiert. Andererseits wird die Stressreaktion auf vielfältige Weise durch gonadale Steroide beeinflusst – darunter insbesondere die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Es sollte untersucht werden, wie das autonome Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse unter dem Einfluss von exogenem Testosteron auf unterschiedliche aber aufeinander abgestimmte akute Stressoren reagieren.

In einer Placebo-kontrollierten Studie mit dermalen Anwendung einer Einzeldosis Testosteron (150 mg) wurden 120 männliche Probanden auf drei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe unterzog sich dem Kaltpressor-Test (CPT), bei dem die Teilnehmer aufgefordert wurden ihren rechten Arm bis zum Ellbogen möglichst lang aber bis zu maximal 5 Minuten in einen Eiswasserbehälter zu tauchen. Die Experimentatorin überwachte die Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen ohne die Probanden zu beobachten. Bei der zweiten Gruppe wurde ein sozial-evaluiertes CPT (SECPT) angewandt. Die Teilnehmer wurden darüber informiert, dass sie Video-Überwacht seien, um später ihre Gesichtsausdrücke während des Tests zu analysieren.

Die Experimentatorin saß den Probanden gegenüber und beobachtete sie während der gesamten Prozedur. Bei der dritten Gruppe wurde unter Bedingungen wie bei der ersten Gruppe lauwarmes Wasser verwendet (stressfreie Kontrolle).

Zeitfaktor

Zwischen den Teilnehmern der Gruppen mit CPT und SECPT wie auch zwischen den Testosteron- und Placebo-Gruppen unterschied sich die Zeit der Eiswasser-Exposition nicht signifikant. Bei Berücksichtigung der Zeit im Eiswasser als zusätzlicher Prädiktor beeinflusste die Resultate nur unwesentlich.

Einfluss von Testosteron

Im Gruppenvergleich der Placebo-Frakturen rief der SECPT einen grö-

ßeren Anstieg des systolischen Blutdrucks als der CPT hervor. Dieses Verhaltensmuster änderte sich jedoch unter Testosteron-Anwendung. Verglichen mit Placebo, führte Testosteron während des CPT zur Erhöhung des systolischen Blutdrucks. Unter der SECPT war es genau umgekehrt (Abb.).

Kortison-Stressantwort

Die Analyse der Kortisonantwort zeigte keinerlei Effekte der Testosteron-Anwendung. Nach der Exposition mit Stressoren, stiegen die Kortisonspiegel zwar an, doch die Erhöhung war nur bei SECPT signifikant.

Selbsteinschätzung der Probanden

Von den Probanden wurde kein signifikanter Effekt der Testosteron-Anwendung auf die Selbsteinschätzung von Stress, Schmerz und Unannehmlichkeit registriert. Wie erwartet werteten die stressfreien Kontrollen den Test am wenigsten belastend ein. Unerwarteterweise stuften die Teilnehmer der SECPT-Gruppe ihren Test als weniger stressig ein als die Teilnehmer der CPT-Gruppe. Das steht im Widerspruch zur physiologischen Reaktion. Solch eine Diskrepanz wird von den Autoren als nicht ungewöhnlich in der Stressforschung gewertet. Red. ◀

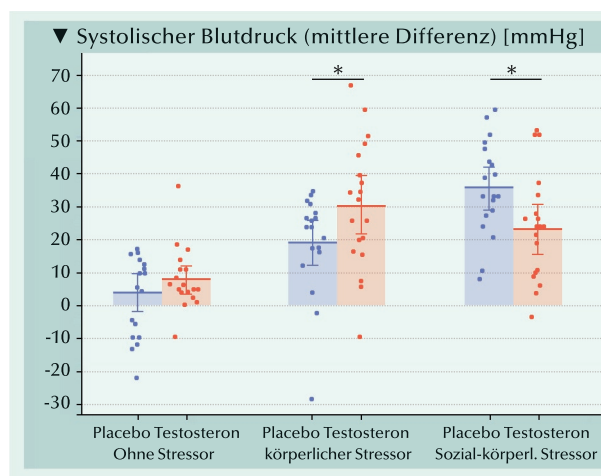


Abb.: Experimentelle Effekte auf den systolischen Blutdruck (SBP). Balken kennzeichnen die mittlere Differenz des SBP während vs. vor der Stressor-Exposition. *) Testosteron vs. Placebo, $p < 0,05$.

Kutlikova HH, Babková Durdiaková J, Wagner B, et al. 2020. The effects of testosterone on the physiological response to social and somatic stressors. *Psychoneuroendocrinology* 117: 104693.

Anzeige

Beckenbodenmuskeltraining bei radikaler Prostatektomie: Wirkungen auf Harninkontinenz

- Ein spezielles prä- und postoperatives Training der Beckenbodenmuskulatur führte zu einem schnelleren Nachlassen der Inkontinenz.

- Die Teilnehmer der Interventionsgruppe hatten weniger Urinverlust, benötigten weniger Einlagen und berichteten über weniger Verlust an Lebensqualität.

Training der Beckenbodenmuskulatur (PFM) ist für die nach einer Prostatektomie auftretende Inkontinenz (PPI) eine wichtige Maßnahme der Rehabilitation, doch die Evidence ist noch ausbaufähig. Ein neu entwickeltes PMF-Trainings-Programm fokussiert sich auf die Aktivierung schnell und langsam kontrahierender Muskelfasern nach der Hypothese, dass dieses Training, präoperativ beginnend, die Beckenmuskulatur verstärken und die PPI reduzieren würde im Vergleich zu einer Kontroll-Gruppe.

Die randomisierte Studie umfasste 97 Männer (63 ± 7 J), die sich einer radikalen Prostatektomie (RP) unterzogen hatten. Einflüsse auf die PFM-Funktion und die Harninkontinenz wurden bei einer Interventionsgruppe ($n = 50$) mit denen bei einer Kontroll-Gruppe ($n = 47$) mit Low-volume-Rehabilitationsprogramm verglichen. Beide Gruppen begannen ihr Programm fünf Wochen vor der Operation und führten dieses postoperativ nach Entfernung des Katheters 12 Wochen fort.

Evaluierungen erfolgten 2, 6 und 12 Wochen postoperativ anhand des Gewichts von 24-Stunden Einlagen, dem International Prostate

Symptoms Score (IPSS) und PFM-Funktionstests.

Fünf Wochen vor der RP machten beide Gruppen ein PFM-Training mit Anleitungen über zwei Sitzungen von je 30 min. Dazu erhielten sie Anleitungen für ein tägliches PFM-Trainingsprogramm. Letzteres war je nach Gruppe in moderat oder intensiv eingeteilt. Eine Instruktion lautete: „Halte den Urinfluss an und verkürze den Penis beim Weiteratmen“. Eine andere gab Hinweise, die Bauchmuskeln zu entspannen und das Atemanhalten zu vermeiden.

Bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe war das Erreichen von Kontinenz verzögert. Gegenüber

der Interventionsgruppe wurde anhand des Gewichts der Einlagen ein signifikant höherer Urinverlust nachgewiesen.

Die wiederhergestellte Harnkontinenz und funktionelle PFM-Regeneration nach der OP wurden in beiden Gruppen beobachtet. Allerdings führte die Aktivierung schnell und langsam kontrahierender Muskeln durch das intensivere PFM-Training vor und nach der Operation zu schnellerer Regeneration.

hv ◀

Milios JE, Ackland TR, Green DJ, 2019. Pelvic floor muscle training in radical prostatectomy: a randomized controlled trial of the impacts on pelvic floor muscle function and urinary incontinence. BMC Urology 19:116.

Risikofaktoren für leichte Depressionen bei älteren Frauen mit einem überaktiven Blasensyndrom

In mehreren Studien war eine Assoziation zwischen schwerer Depression und überaktivem Blasensyndrom (OAB) nachgewiesen worden. Kaum beachtet wird hingegen der Zusammenhang von OAB und leichten Depressionen. Ziel einer Studie war es, klinische und soziodemographische Faktoren zu evaluieren, die bei Frauen mit OAB mit einer leichten Depression einhergehen. Es ist erste Studie, die sich mit leichter Depression und ihrem Einfluss auf OAB-Symptome bei älteren Frauen beschäftigt.

Die Querschnittsstudie umfasste 241 Frauen von über 60 Jahren in Brasilia/Brasilien. Alle Patientinnen wurden interviewt, erhielten Fragebögen und wurden körperlich untersucht.

Die analysierten klinischen und soziodemographischen Variablen waren Alter, Body Mass Index (BMI), Zustand der physischen Aktivität, OAB-Symptome, gynäkologische Eingriffe, Stuhlinkontinenz, systemische arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Angststörungen.

Für die Erfassung der Depression wurde die geriatrische Depressions-Skala-15 (GDS-15) verwendet.

In der Studienkohorte litten 122 der Teilnehmerinnen an einer leichten Depression. In univariater Analyse waren der BMI, zurückliegende gynäkologische Operationen und Angstzustände Faktoren, die bei OAB-Patientinnen häufig mit einer leichten Depression einhergehen. Das bestätigte sich für gynäkologische Operationen und Angstzustände auch in multivariater Analyse. Ältere Frauen, bei denen eine Vorgeschichte mit gynäkologischen Eingriffen vorliegt, entwickelten fast doppelt so häufig eine milde Depression wie ältere Frauen ohne vorausgegangene gynäkologische Eingriffe.

Da Angstzustände bei älteren Frauen mit OAB gerade hinsichtlich gynäkologischer Eingriffe mit einer leichten Depression einhergehen, sollte die psychologische Beratung als wichtige Unterstützung bei der Behandlung von Frauen mit OAB dienen. Die hohe Prävalenz von Angst bei Frauen mit OAB zeigt, wie wichtig es ist, diesem Krankheitsbild durch spezifische Hilfe vorzubeugen. Denn ihrerwegen meiden viele Frauen regelmäßige gynäkologische Untersuchungen.

hv ◀

Jacomo RH, Alves AT, Garcia PA, et al. 2020. Risk factors for mild depression in older women with overactive bladder syndrome - A cross sectional study. PLOS ONE 15: e0227415.

- Nicht nur bei schweren, sondern auch bei leichten Depressionen besteht ein Zusammenhang mit dem überaktiven Blasensyndrom (OAB).

- Eine psychologische Beratung bzw. Unterstützung sollte bei Frauen mit OAB bereits erfolgen bevor depressive Verstimmungen auftreten sind.

Blasentraining bei Parkinsonerkrankung

An Parkinson erkrankte Personen sind vermehrt von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) betroffen. Diese führen zu verschlechterter Lebensqualität, Stürzen und dauerhafter stationärer Pflege. Bei Parkinson-Patienten mit LUTS wurden Möglichkeit und Effizienz von Blasentraining geprüft.

Studienteilnehmer aus Kliniken in Nord-England sollten randomisiert entweder ein 12-wöchiges Blasentrainings-Programm (BT, n=20) oder konservative Anweisungen (CA, n=18) durchführen. Bei allen Patienten war Parkinson diagnostiziert worden und alle berichteten über LUTS-Beschwerden. Die Voraussetzungen beinhalteten ein drei Tage umfassendes Tagebuch über Symptommhäufigkeit und die ICIQ-Module für überaktive Blase und Lebensqualität.

Primäre Endpunkte waren die Wahrnehmung von Veränderung sowie eine Veränderung der Drang-Episoden innerhalb von 12 Wochen. Als sekundäre Endpunkte waren Veränderung der ICIQ Scores, die Zahl

der Blasenentleerungen sowie deren Volumen vorgesehen.

Die Teilnehmer der Blasen-Trainings-Gruppe erhielten ein festes Trainingsprogramm mit notwendigen Verdrängungs- und Distraktionstechniken, Beckenbodenübungen und einen persönlichen Zeitplan der Blasenentleerung. Außerdem wurden sie gebeten, ihr Tagebuch alle 14 Tage über 12 Wochen an den Trainer zu geben, der daran die Fortschritte feststellen, und gegebenenfalls einen neuen Zeitplan der Blasenentleerung aufstellen sollte.

Die Teilnehmer der Trainingsgruppe waren jünger als die der Kontrollgruppe. Sie glichen sich aber in der Schwere der Parkinson-Erkrankung, der Erkrankungsdauer und der

Einnahmedosis von L-Dopa. Auch die täglichen Blasenmessungen und die ICIQ Scores waren zu Beginn der Studie gleich.

Sowohl mit BT als auch mit CA wurden signifikante Verbesserungen des Entleerungsvolumens, bei der Anzahl der Miktionen, bei den Schweregraden der Symptome und der Lebensqualität erreicht. Nach 12 Wochen wurde BT gegenüber CA von den Patienten als signifikant effektiver beurteilt. Nach 20 Wochen hatten sich die Beeinträchtigungen des täglichen Lebens durch BT anhaltend verbessert. hv ◀

McDonald C, Rees J, Winge K, et al. 2020. Bladder training for urinary tract symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 94:e1427-e1433.

• **Mit einem Blasentraining können LUTS-Beschwerden bei Parkinson-Patienten mit oder ohne Harninkontinenz signifikante Verbesserungen der Miktionsfrequenz und der Lebensqualität erreicht werden.**

Retroperitoneale Blutungen nach spontaner Nierentumor-Ruptur – aktuelle Berichte aus der Klinik

Benjamin Hager¹, David Kajaia¹, Stefan Kliebisch¹, Karl Weingärtner¹, Ruth Seggewiß-Bernhardt², Hans Schneider³, Vahudin Zugor¹

¹Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg

²Medizinische Klinik V, Hämatologie und Internistische Onkologie, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg

³Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg



Dr. med. Benjamin Hager, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg

Einleitung

Akute starke Flankenschmerzen können durch retroperitoneale Blutungen verursacht sein. Ursächlich kommen hier unterschiedliche Differentialdiagnosen in Betracht. Eine der häufigsten Ursachen sind Spontanblutungen im Rahmen einer Therapie mit Antikoagulantien [1]. Aber auch rupturierte Aneurysmata, akute Pankreatitiden, retroperitoneale Malignome und iatrogene Verletzungen sind zu bedenken. Ein eher seltener Auslöser sind spontan rupturierte Nierentumore. Die in Folge dessen auftretende retroperitoneale Blutung kann lebensbedrohlich sein, wenn sie nicht erkannt und zu spät therapiert wird. Wir berichten über drei Fälle aus dem urologischen Notfallgeschehen.

Erster Fall:

Eine 79-jährige Frau stellte sich im Jahr 2012 mit starken Flankenschmerzen in unserer Notfallambulanz vor. Ein Trauma wird nicht berichtet. An Vorerkrankungen sind eine arterielle

Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ II und ein 2002 kurativ behandeltes Mammakarzinom bekannt. Eine Therapie mit Antikoagulantien bestand nicht. Bei der körperlichen Untersuchung war die Flankenregion klopf- und druckschmerzhaft. In der Laboruntersuchung zeigten sich zunächst keine Auffälligkeiten. In der noch in der Notfallambulanz durchgeführten Sonografie fiel eine perirenale Flüssigkeitsansammlung auf. Zur weiteren Klärung der Genese wurde eine Computertomografie mit Kontrastmittel durchgeführt (Abb. 1). Hierbei konnte eine Nierenruptur im oberen Drittel der linken Niere bei a.e. vorliegendem Angiomyolipom mit erheblicher retroperitonealer Einblutung nachgewiesen werden. Ein akuter Kontrastmittelaustritt, im Sinne einer aktiven Blutung, bestand nicht. Die Spätaufnahmen zeigten keine Urinextravasation. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen wurde die Operation für den Folgetag geplant. Die Niere wurde offen-chirurgisch über einen lumbalen Zugang freigelegt. Das Hä-

matom wurde ausgeräumt und das vermutete Angiomyolipom organerhaltend entfernt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Patientin konnte schließlich am 11. postoperativen Tag mit reizlosen Wundverhältnissen entlassen werden. Histologisch bestätigte sich die Verdachtsdiagnose mit dem Nachweis eines Angiomyolipoms ohne Anhalt für Malignität.

Zweiter Fall:

Im Jahr 2018 wurde eine 62-jährige Patientin mit computertomographisch nachgewiesenem blutendem Nierentumor und bereits bestehender Einblutung in den retroperitonealen Raum (Abb. 2) an unsere Klinik zur weiteren Akutbetreuung verlegt. Die Patientin hatte sich in der dortigen Klinik am selben Tag mit dem Bild eines akuten Abdomens vorgestellt. Relevante Begleiterkrankungen bestanden nicht. Blutverdünnende Medikamente nahm die Patientin nicht ein. In der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich das Nierenlager druckschmerzhaft. Die Patientin wurde auf die Intensivstation verlegt. Hier erfolgten eine Kreislaufstabilisierung, die Gabe von einem Erythrozytenkonzentrat und die Überwachung. Am Folgetag führten wir eine lumbale Nephrektomie mit Hämatomausräumung durch. Ein Nierenerhalt war aufgrund der Größe des Nierentumors mit einem Durchmesser >10 cm und der zentralen Lage nicht möglich. Postoperativ wurde nochmals ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert. Anschließend



Prof. Dr. med. Vahudin Zugor, Chefarzt Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg

Übersicht

	1. Fall	2. Fall	3. Fall
Alter (Jahre)	79	62	35
Geschlecht	weiblich	weiblich	weiblich
Komorbiditäten	Art. Hyp. D.m. Typ II	Keine	Gastritis (?)
Histologie	Angiomyolipom	ccRCC	ChRCC/Onkozytom
Tumorgöße	7 cm	10,5 cm	7–8 cm
Operation	Nierenteilresektion	Nephrektomie	Nephrektomie
Antikoagulantien	Nein	Nein	Nein [1]

zeigte sich ein komplikationsloser postoperativer Verlauf. Die Entlassung war am 6. postoperativen Tag möglich. Histopathologisch zeigte sich ein ca. 10,5 cm großes, mäßiggradig differenziertes Nierenzellkarzinom (pT3a, L0, V0, Pn0, G2, R0). Das Staging wurde im Verlauf noch mittels Thorax-CT und Skelettszintigrafie komplettiert und blieb ohne Nachweis einer Metastasierung. Entsprechend der gültigen Leitlinien empfahlen wir die Einleitung der Nachsorge.

Dritter Fall:

Aktuell 2020 stellte sich eine 35-jährige Patientin mit starken Flankenschmerzen in der Notaufnahme vor. Die Schmerzen hätten plötzlich und ohne Trauma begonnen. In der Anamnese berichtete die Patientin über seit ca. 1 Jahr bestehender, stressabhängiger Magenschmerzen, welche sie mit Pantozol behandle. Weitere Vorerkrankungen bestanden nicht. Die Patientin nimmt keine Medikamente regelmäßig ein. In der körperlichen Untersuchung zeigte sich ein weiches, jedoch druckempfindliches Abdomen mit Punctum maximum des Schmerzes im Bereich der linken Flanke. Fieber bestand nicht. Sonografisch stellte sich eine zunächst unklare Raumforderung im Bereich der linken Niere dar, wobei die Niere selbst nicht abgrenzbar war. Aufgrund der unklaren Situation erfolgte auch hier zeitnah eine Computertomographie. Dabei zeigte sich eine ausgedehnte parenchymale Blutung der linken Nieren mit geringer intraabdomineller Blutansammlung (Abb. 3). Ein Tumor war zunächst nicht abgrenzbar. Die Patientin wurde auf die IMC-Station der Klinik zur Überwachung aufgenommen. Bei stabilem Hb-Wert und fehlenden Entzündungszeichen erfolgte zunächst ein konservatives Vorgehen. Am Folgetag kam es jedoch zu einem deutlichen Anstieg der Entzündungsparameter und ei-

nem Hb-Abfall. Aufgrund dessen entschieden wir uns zur lumbalen Nierenfreilegung. Nach Eröffnung der Gerota'schen Faszie entleerte

sich das Hämatom und es zeigte sich ein zentraler Nierentumor von ca. 7-8 cm Größe. Bei unklarer Dignität führten wir zunächst eine or-

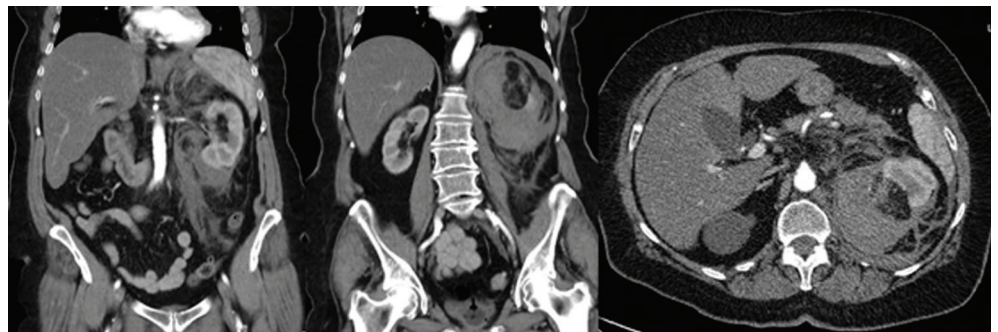


Abb. 1: Nierenruptur im oberen Drittel der linken Niere bei vorliegendem Angiomyolipom mit erheblicher retroperitonealer Einblutung (Computertomografie mit Kontrastmittel).

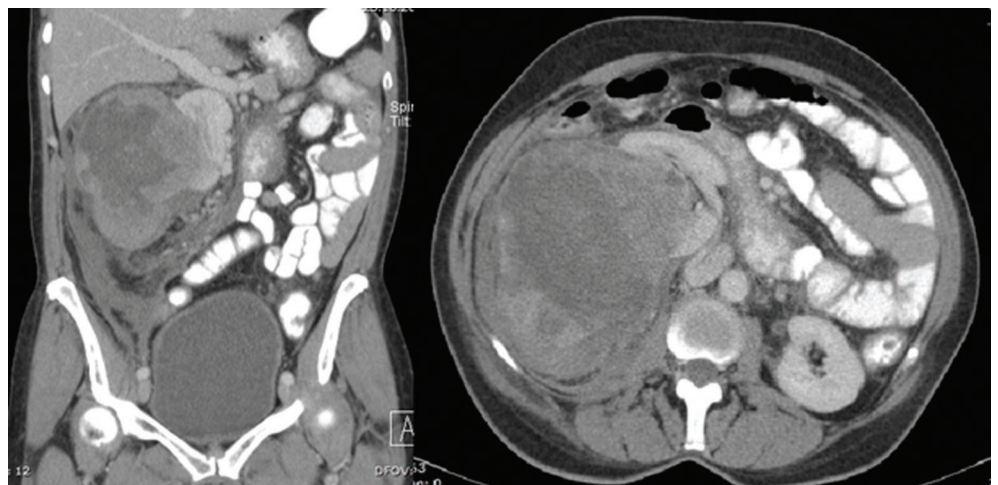


Abb. 2: Computertomographisch nachgewiesener blutender Nierentumor und Einblutung in den retroperitonealen Raum.

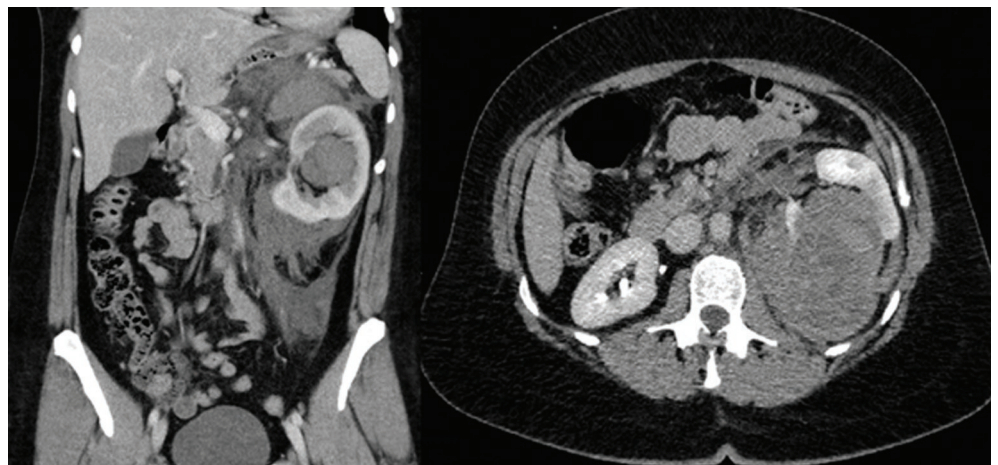


Abb. 3: Parenchymale Blutung der linken Niere mit geringer intraabdomineller Blutansammlung.

ganerhaltende Nierentumorsektion durch. Im Schnellschnitt fand sich jedoch ein chromophobes Nierenzellkarzinom.

Aufgrund der stattgefundenen Tumorruptur mit Einbruch in das perirenale Fettgewebe sahen wir die Indikation zur letztendlich erfolgten Nephrektomie. Das endgültige histologische Ergebnis sprach von einem Hybridtumor bestehend aus einem chromophoben Nierenzellkarzinom (pT3a, L0, V0, Pn0, R0) und einem Onkozytom. Nach Rekonvaleszenz konnte die Patientin die Klinik am 9. postoperativen Tag in subjektivem Wohlbefinden verlassen. Die zwischenzeitlich noch erfolgten Staging-Untersuchungen (Thorax-CT, Skelettszintigrafie) erbrachten keinen Nachweis einer Metastasierung. Somit wurde die Nachsorge entsprechend der gültigen S3-Leitlinie eingeleitet.

Diskussion

Die drei präsentierten Fälle zeigen exemplarisch das Risiko für eine spontane retroperitoneale Blutung bei Vorliegen eines Nierentumors unterschiedlicher Dignität. In der Literatur finden sich unterschiedliche Fallberichte zu sowohl benignen Tumoren, wie dem Angiomyolipom [2], als auch malignen Tumoren [3, 4], als Auslöser für ausgedehnte retroperitoneale Blutungen.

In den drei berichteten Fällen lag in keinem Fall der spontanen Ruptur ein Trauma und/oder eine Therapie mit Antikoagulantien vor. Gemeinsam und auch vergleichbar mit den Fällen der Literatur ist das plötzliche Auftreten von starken Flankenschmerzen, was in aller Regel aufgrund der Stärke meist zur ärztlichen Vorstellung führt. Missinterpretiert werden kann dies sicherlich als Nierenkolik. In der Diagnosefindung ist die Sonografie des Retroperitonealraumes hilfreich. Die letztendliche Sicherung

erfolgt meist durch die Computertomographie. Wobei, wie im dritten Fall, ein Tumor auch durch eine ausgedehnte Einblutung schwierig zu erkennen sein kann.

Im Management solcher Fälle ist zunächst die Kreislaufstabilisierung entscheidend. Anschließend stehen als mögliche Optionen ein konservatives Vorgehen [5], ein gefäßinterventionelles [6, 7] und ein operatives Vorgehen [5] zur Verfügung. Bei unklarem Tumor und nicht ausschließbarer Malignität sollte jedoch, wenn nicht akut notwendig, im Verlauf die operative Versorgung erfolgen.

Das Risiko für eine akut auftretende Blutung scheint mit der Größe des Tumors assoziiert zu sein, wobei scheinbar das Risiko ab einem Durchmesser von 4 cm ansteigt. Dies wird jedoch diskutiert, da weitere Faktoren (Aneurysmata, Genetik, Schwangerschaft) insbesondere bei Angiomyolipomen eine Rolle zu spielen scheinen [5].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt sich hier eine mögliche Differentialdiagnose von retroperitonealen Blutungen, die dem klinisch tätigen Urologen in der Notfallambulanz begegnen kann. An die Möglichkeit eines Nierentumors als Ursache ist insbesondere bei Fehlen eines Traumas, Blutverdünnung und relevanter Komorbiditäten zu denken. ◀

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Benjamin Hager, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.

Literatur:

- [1] Sunga KL, Bellolio MF, Gilmore RM, et al. 2012. Spontaneous retroperitoneal hematoma: etiology, characteristics, management, and outcome. *J Emerg Med* 43: e157-161. doi:10.1016/j.jemermed.2011.06.006
- [2] Seyam RM, Alkhdair WK, Kattan SA, et al. 2017. The Risks of Renal Angiomyolipoma: Reviewing the Evidence. *J Kidney Cancer VHL* 4: 13-25. doi:10.15586/jkcvhl.2017.97
- [3] Nanjappa B, Chiruvella M, Reddy PC,

et al. 2015. Spontaneous rupture of renal cell carcinoma: A series of three cases. *South Asian J Cancer* 4: 48-49. doi:10.4103/2278-330X.149956

[4] Dell'Atti L. 2014. Spontaneous rupture of the kidney affected by multifocal papillary renal cell carcinoma. *Rare Tumors* 6: 5568. doi:10.4081/rt.2014.5568

[5] Wang C, Li X, Peng L, et al. 2018. An update on recent developments in rupture of renal angiomyolipoma. *Medicine (Baltimore)* 97: e0497. doi:10.1097/MD.00000000000010497

[6] Park SH, Lee SW, Jeon U, et al. 2011. Transcatheter arterial embolization as treatment for a life-threatening retroperitoneal hemorrhage complicating heparin therapy. *Korean J Intern Med* 26: 352-355. doi:10.3904/kjim.2011.26.3.352

[7] Isokangas JM, Perala JM. 2004. Endovascular embolization of spontaneous retroperitoneal hemorrhage secondary to anticoagulant treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 27: 607-611. doi:10.1007/s00270-004-0219-x.

„Praxis der Urologie“

Autoren:

Dieter Jocham
Kurt Miller
Maximilian Burger
Mark Schrader

Georg Thieme Verlag,
Stuttgart. 2020.

4., vollständig überarbeitete Auflage
1440 S., 1340 Abb., gebunden

Buch: EUR [D] 399,99 / EUR [A] 411,20
ISBN Buch: 978-3-13-131234-1

Vorbestellpreis gültig bis 3 Monate nach Erscheinen: EUR [D] 349,99 / EUR [A] 359,80

Die gesamte Urologie in 2 Bänden – umfassend und aktuell:

- diagnostische Methoden – inklusive PET und PET-CT
- Gliederung und strukturierte Angaben zu jedem Krankheitsbild
- Uro-Onkologie: evidenzbasierte Darstellung der therapeutischen Optionen
- das vollständige Wissen für die Prüfung

Neu:

- noch übersichtlicher durch neues Layout
- neue Kapitel zu Robotik, Beckenbodendysfunktion, Transgender, Urologie im Alter.

Der Inhalt des Buches steht Ihnen ohne weitere Kosten digital zur Verfügung (Zugangscode im Buch). Weitere Informationen (Inhaltsverzeichnis, Musterseiten, Vorwort) finden Sie unter www.thieme.de/shop



|

Anzeige

SARS-CoV-2: Virenbefall der Nieren geht mit akutem Nierenversagen und erhöhter Sterblichkeit einher

Vor wenigen Monaten hatte die Arbeitsgruppe um Prof. Tobias Huber, Nephrologe am UKE in Hamburg, SARS-CoV-2 in den Nieren verstorbener COVID-19-Patienten entdeckt und nachgewiesen, dass diese Organe ebenfalls Ziel von SARS-CoV-2 sind. Nun zeigte die gleiche Arbeitsgruppe, dass dort auch eine Virusreplikation stattfindet, die möglicherweise klinische Folgen hat: Der Nachweis von Virus-RNA in den Nieren korrelierte mit einer höheren Rate an akutem Nierenversagen und einer höheren Sterblichkeit. Wie die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) aus diesen Datenschlussfolgert, müssen Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen nephrologisch mitbetreut und nachbeobachtet werden.

Bereits im Mai wurden die ersten Ergebnisse einer am UKE durchgeführten Autopsiestudie im „The New England Journal“ publiziert [1]. Die wesentliche Erkenntnis lautete: SARS-CoV-2 befällt auch andere Organe als die Lungen, und zwar in einem besonderen Maße die Nieren. Dort wurde bei den obduzierten Patienten auffällig häufig das Coronavirus nachgewiesen. Nun wurden die Ergebnisse einer Folgeauswertung von 63 älteren, an COVID-19 verstorbenen Patienten veröffentlicht [2]. In dieser Kohorte wurde insgesamt bei 60% die RNA des neuartigen Virus in den Nieren gefunden.

Was bedeutet Virenbefall der Nieren für die Prognose von COVID-19-Patienten?

Um das zu beantworten, setzte die Arbeitsgruppe den Nachweis der Virus-RNA erstmals mit dem dokumentierten klinischen Verlauf in Beziehung; konkret wurde geschaut, bei wie vielen Patienten, die im Verlauf der COVID-19-Erkrankung ein aku-

tes Nierenversagen entwickelt hatten, das Virus in den Nieren post mortem nachgewiesen wurde. Im Ergebnis war bei 72% der COVID-19-Patienten, die ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, SARS-CoV-2-RNA in den Nieren nachweisbar, während diese Rate bei Patienten ohne COVID-19-assoziiertes Nierenversagen deutlich geringer war. Virusbefall der Nieren und Auftreten eines akuten Nierenversagens korrelierten also signifikant miteinander.

Nierenschädigendes Potenzial des Coronavirus

Eine Auswertung der Daten von 10.021 AOK-versicherten Patienten aus über 900 deutschen Krankenhäusern, die Ende Juli publiziert wurde [3], hatte gezeigt, dass allein 27% der beatmungspflichtigen COVID-19-Patienten während des Krankenhausaufenthalts dialysiert werden mussten, was bedeutet, dass sie ein schweres akutes Nierenversagen erlitten hatten. Das gleiche Ergebnis hatte zuvor schon eine Umfrage des Verbands der leitenden Krankenhausnephrologen (VLKN) unter ihren Mitgliedern [4] ergeben. „Bei Intensivpatienten sehen wir häufig ein akutes Nierenversagen und auch bei COVID-19 könnte das Organversagen Folge eines Zytokinsturms sein – und somit indirekt vom Erreger ausgelöst werden. Doch die vorliegenden Daten zeigen nun, dass SARS-CoV-2 die Nieren zusätzlich auch direkt schädigen könnte“, so der Experte. Denn, wie die Hamburger Arbeitsgruppe erstmals zeigen konnte, findet in den Nieren auch eine Virusreplikation statt. „Wir isolierten die Virus-RNA aus der Niere eines Verstorbenen und sie vermehrte sich rasant im Reagenzglas, und zwar um den Faktor 1000 binnen 48 Stunden. Bekannt ist, dass SARS-CoV-



2-Viren erst durch ihre Replikation in den Lungen zu Pneumonien und pathologischen Veränderungen führen. Daher erscheint es nicht abwegig, dass sich Ähnliches auch in den Nieren abspielen könnte.“

Weniger überraschend schätzen Experten hingegen ein, dass die Patienten, die nachweislich Virus-RNA in den Nieren aufwiesen, eine höhere Rate an akuten Nierenversagen und auch eine höhere Sterblichkeit hatten. Die Mortalität von Patienten mit akutem Nierenversagen (AKI) ohne COVID-19 ist etwa doppelt so hoch wie bei vergleichbar kranken Menschen ohne AKI. Die Fachgesellschaft macht sich seit Jahren für eine nephrologische Mit- und vor allem auch Nachbetreuung von AKI-Patienten stark. Etwa 57-75,6% der AKI-Fälle werden nicht erkannt [5]. Und das AKI ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz – das gilt grundsätzlich auch für Patienten, die ein COVID-19-assoziiertes AKI erlitten haben. ◀

Literatur:

- [1] Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindemeyer MT, et al. 2020. N Engl J Med. May 13. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400>
- [2] Braun F, Lütgehetmann M, Pfeiferle S, et al. 2020. The Lancet. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31759-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31759-1)
- [3] Karagiannidis C, Mostert C, Hentscher C, et al. 2020. Lancet Respir Med 2020, Jul 28. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30316-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30316-7/fulltext)
- [4] Ergebnisse der Querschnitts-Umfrage des VLKN vom 16.04.2020 Abrufbar unter: <https://www.dgfn.eu/vlkn-umfrage-dialysepflichtiges-aki-bei-intensivpatienten.html>
- [5] Weiss R, Meersch M, Pavenstädt HJ, Zarbock A. 2019. Akute Nierenschädigung. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 116, Heft 49, 6. Dezember 2019.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Urothelkarzinom: Angepasste Therapie bei älteren Patienten und epigenetische Tests

Die Therapie der älteren Patienten wurde in klinischen Studien vernachlässigt und erlebt nun eine notwendige Renaissance. Bei einer Plenarsitzung zum Harnblasenkarzinom wurde im Rahmen des EAU 2020 unter anderem über die angepasste Behandlung älterer Patienten diskutiert. Die Entwicklung von epigenetischen Tests als Alternative zur Zystoskopie war ein weiterer aktueller Diskussionspunkt.

Die radikale Zystektomie ist ein Behandlungsstandard bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (MIBC). Die Hälfte der neu diagnostizierten Patienten ist aber älter als 75 Jahre, komorbide und nimmt diverse Medikationen ein. Potenzielle kognitive Störungen und häufige Unterernährung vervollständigen die Liste der Risikofaktoren für postoperative Komplikationen. Die Gebrechlichkeit (engl. frailty) sei kein konsensual definierter Begriff, bemerkte Géraldine Pignot, Marseille (Frankreich), aber ein unabhängiger Risikofaktor für die postoperative Morbidität, die Mortalität und die Dauer der Hospitalisierung. Die Zystektomie sei bei älteren und gebrechlichen Patienten nicht generell kontraindiziert, aber es sollte zur Optimierung der Therapie und der Vermeidung postoperativer Komplikationen beispielsweise eine Anpassung des chirurgischen Eingriffs durch minimalinvasive Verfahren, die Ermittlung kognitiver Fähigkeiten zur Kontrolle der Neoblase und/oder eine Identifizierung des Patientenrisikos stattfinden. Für letzteres gibt es verschiedene Frailty-Assessment-Methoden und -Skalen. Der Phänotyp für die Gebrechlichkeit (Langsamkeit, Schwäche, Schwund, Inaktivität und Erschöpfung) wird über verschiedene pathophysiologische Wege, die nicht immer einsichtig sind, erreicht. Daher sollten Chirurgen, Anästhesisten und Geriater zusammenarbeiten und

den Patienten in seiner Ganzheit betrachten, befürwortete Pignot. Akkurate Untersuchungen in den Bereichen Gebrechlichkeit, Multimorbidität und funktionaler Status erlauben eine fundiertere Modifikation und optimierte Entscheidungsfindung, die den postoperativen Erfolg einer radikalen Zystektomie verbessern können.

Generell stellte Maria Jose Ribal Caparros, Barcelona (Spanien), für ältere Patienten mit lokalisiertem MIBC eine erhebliche Untertherapie und fehlende klinische Evidenz fest. Auch bei älteren Patienten werde unabhängig von der Fitness ein adäquates Staging benötigt. Standardtherapie ist die Zystektomie und ein trimodaler Therapieansatz (TMT), wenn möglich kombiniert mit adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie. Die metastasierte Erkrankung benötige eine gute palliative Behandlung bereits ab der Diagnose, so Ribal Caparros. Die Standardtherapie ist eine Cisplatin-basierte Chemotherapie oder bei unfitten Patienten Carboplatin bzw., im Falle eines PD-L1-positiven Tumors, eine immunonkologische Therapie. In der zweiten Therapielinie sollten Patienten mit Progress unter Cisplatin einen Checkpoint-Inhibitor erhalten. Die palliative Radiatio ist für die Schmerzkontrolle und im Wesentlichen bei Hämaturie indiziert. In klinischen Studien sollte ein Minimum an geriatrischen Daten erhoben werden, um eine repräsentative Beschreibung der älteren Patienten zu erhalten, appellierte Ribal Caparros.

Notwendigkeit der Zystoskopie in Zeiten epigenetischer Biomarker

Alfred Witjes, Nijmegen (Niederlande), ging der Frage nach, ob die Zystoskopie durch die Entwicklung urologischer Marker bei low-grade nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom (LG-NMIBC)

obsolet sei. Bei der ersten Diagnose sehe er gerne den Tumor mit einer Zystoskopie, erklärte Witjes. Dabei erhalte man viele hilfreiche Informationen, wie beispielsweise Stadium und Grading. In der Nachsorge könne aber auf die Zystoskopie möglicherweise verzichtet werden, da derzeit bei LG-NMIBC eher zu viel – mit niedriger Evidenz und im Ergebnis schlechter Qualität – untersucht werde, was zudem kostenintensiv sei und sowohl Patienten als auch Urologen belastet. Neue epigenetische urologische Marker, aus Gewebe und Urin, bieten eine realistische Alternative, so Witjes. Epigenetische Veränderungen sind bei urologischen Tumoren häufig und können für die Diagnosestellung, die Prognoseermittlung und als Zielstrukturen für zielgerichtete Therapien hilfreich sein. Xpert Bladder Cancer Monitor, Bladder EpiCheck, Cxbladder, ADXBLADDER-MCM5 und Uromonitor-V2 sind Beispiele für Systeme, die getestet wurden und bereits oder bald verfügbar sind. Allein die Reduzierung der Zystoskopien durch zytologische Tests könne ein wichtiger Fortschritt für alle Beteiligten sein, resümierte Witjes.

Marek Babjuk, Prag (Tschechische Republik), führte an, dass Hochrisiko-NMIBC-Patienten identifiziert werden können, die wahrscheinlich nicht von einer BCG-Therapie profitieren. Zu diesen Tumoren mit einer schlechten Prognose gehören T1G3-Karzinome mit Carcinoma in situ (CIS), multiple oder große T1G3-Tumore, T1 oder G3-Tumore mit lymphatischer Invasion und einige Formen von pathologischen Varianten. Patienten, die auf BCG nicht ansprechen, haben eine schlechte Prognose, bemerkte Babjuk, und sollten klinischen Studien zugeführt werden. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: EAU 2020 Plenary Session 03 „Challenges across the spectrum of bladder cancer“, 18. Juli 2020.

Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Der frühe Einsatz von neuen Substanzen, bereits beim hormonsensitiven fortgeschrittenen Prostatakarzinom, hat einen direkten Einfluss auf nachfolgende Therapien. Beim virtuellen EAU 2020 wurden Gedanken zur sequentiellen und personalisierten Behandlung der kastrationsresistenten Erkrankungsphase zusammengetragen.

Die molekularen Untersuchungen vor Beginn einer systemischen Therapie gewinnen beim Prostatakarzinom an Bedeutung, erklärte Sven Perner (Lübeck). Mutationen in DNA-Reparaturgenen werden beim Prostatakarzinom häufig beobachtet und sind mit PARP-Inhibitoren behandelbar: BRCA1, BRCA2 und ATM-Alterationen treten bei etwa 11% der Patienten mit primärem Prostatakarzinom und (mit CHEK2-Alterationen) bei 19% der metastasierten Prostatakarzinomfälle auf [1]. Es wird vermutet, dass es sich bei etwa der Hälfte der Mutationen um Keimbahnmutationen handelt. In diesen Fällen spielen die PARP-Inhibitoren eine klinisch bedeutsame Rolle. Zudem nimmt die Evidenz zu, dass Patienten mit Mikrosatelliten-instabilem (MSI High) oder Mismatchrepair (MMR)-defizientem fortgeschrittenem Prostatakarzinom von Checkpoint-Inhibitoren profitieren können. Auch wenn nur etwa 3% der Prostatakarzinom-Patienten diesen Phänotyp aufweisen und von diesen wiederum nur ein kleiner Teil auf die Therapie anspreche, so gebe es doch die Möglichkeit der prädiktiven Patientenselektion durch entsprechende sequentielle Tests, bemerkte Perner. In der Praxis sollte allen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ein somatischer Genomtest des Tumorgewebes auf HRD (Homologous Recombination Deficiency) und MMR-Defekte angeboten werden. Auch sollte allen Patienten mit metastasierter oder lokaler Hochrisiko-Erkrankung, unabhängig von einer Familienhistorie eine Keimbahn-Testung ermöglicht werden. In näherer Zukunft könnte sich die CDK12-Mutation als potenzieller Marker für den Nutzen einer Immuntherapie etablieren [2].

Prognostische und prädiktive Marker

Ein Problem mit den bekannten Biomarkern ist die Heterogenität von Tumoren und Metastasen. Wie Lisa Horvath, Sydney (Australien), erklärte, spiegelt die Biopsie einer Metastase nicht zwangsweise die Treibermutationen anderer Metastasen oder intrametastatische Veränderungen wider. Die systemische Therapie, insbesondere die Androgendeprivationstherapie (ADT), verändert zudem die Biologie der Erkrankung, sodass Gewebeproben möglicherweise nicht mehr den aktuellen Tumor repräsentieren. Prognostische Marker, die bei Taxanen untersucht wurden, sind zirkulierende Tumorzellen (CTCs), zellfreie DNA (cfDNA) und methyliertes GSTP1 (mGSTP1) (3-5). Das Abfallen der cfDNA-Spiegel nach 4 Zyklen war zudem als Biomarker für den Krankheitsverlauf mit dem PSA-Ansprechen korreliert. Ebenso zeigten Patienten mit nachweisbarem mGSTP1 nach 4 Zyklen einen schlechteren Krankheitsverlauf verglichen mit nicht nachweisbarem mGSTP1 unter Taxantherapie. In der Klasse der Androgenrezeptor (AR)-Inhibitoren besteht die beste Evidenz von Biomarkern für Abirateron und Enzalutamid. Die Konversion von CTCs wurde jüngst von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA als Surrogatenpunkt bei klinischen Studien mit AR-Inhibitoren akzeptiert [6]. Das genetische Muster beim mCRPC verändert sich dramatisch von der lokalisierten zur kastrationsresistenten Erkrankungsphase [7-8]. Als prädiktive genomische Veränderungen der ctDNA wurden Verluste der homologen Rekombinationsreparaturmechanismen (HRR), das Auftreten von p53-Mutationen und die erhöhte Expression des AR-Rezeptors identifiziert [9]. Weitere potenziell prognostisch und prädiktive Biomarker sind AR-Amplifikationen und die AR-Variante 7 (AR-V7) [10-11]. Derzeit sollten allerdings keine Therapieentscheidungen aufgrund von AR-V7-Testungen getroffen werden.

Es gibt keine ideale Sequenz

Eine ideale Sequenz für die Behandlung des mCRPC gibt es nicht, fasste Alison Birtle, Preston (Großbritannien), das derzeitige Wissen mit den neuesten Studienergebnissen zu PARP-Inhibitoren, Lu-PSMA und Checkpointinhibitoren zusammen. Jede Therapie beeinflusst aber die nächsten bleibenden Optionen. Klar sei nur, dass die Sequenz von zwei AR-gerichteten Therapien keinen Nutzen hat. Die individuell ausgerichtete Präzisionsmedizin bleibe vorerst die optimale Herangehensweise, so Birtle. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: EAU 2020, Thematic Session 03 „Management of patients with CRPC in 2020“, 17. Juli 2020

Literatur

- [1] Pritchard CC, et al. 2016. DNA-repair gene mutations in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 375: 1804-1805
- [2] Wu YM, et al. 2018. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer. *Cell* 173: 1770-1782
- [3] Goldkorn A, et al. 2014. Circulating tumor cell counts are prognostic of overall survival in SWOG S0421: A phase III trial of docetaxel with or without atrasentan for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 32: 1136-1142
- [4] Mehra N, et al. 2018. Plasma cell-free DNA concentration and outcomes from taxane therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer from two phase III trials (FIRSTANA and PROSELICA). *Eur Urol* 74: 283-291
- [5] Mahon KL, et al. 2014. Methylated glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer* 111: 1802-1809
- [6] Heller G, et al. 2018. Circulating tumor cell number as a response measure of prolonged survival for metastatic castration-resistant prostate cancer: A comparison with prostate-specific antigen across five randomized phase III clinical trials. *J Clin Oncol* 36: 572-580
- [7] Beltran H, et al. 2013. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol* 63: 920-926
- [8] Robinson D et al. 2015. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 161: 1215-1228
- [9] Annala M et al. 2018. Circulating tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Discov* 8: 444-457
- [10] Scher H, et al. 2016. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2: 1441-1449
- [11] Armstrong AJ, et al. 2019. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: The PROPHECY study. *J Clin Oncol* 37: 1120-1129

Nierenzellkarzinom: Vergleich der PD1/PD-L1-Blockade in Kombination mit CTLA4- oder Tyrosinkinase-Inhibitor

In der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms werden zwei Strategien als Standardtherapie für die erste Linie diskutiert: Die doppelte Checkpointblockade und die Kombination von Immuntherapie und Tyrosinkinaseinhibitor (TKI). Beim virtuellen Kongress der European Association of Urology (EAU) diskutierten Axel Merseburger (Lübeck) und Manuela Schmidinger (Wien) die Vor- und Nachteile der Immun-(TKI)-Kombinationstherapien.

Die Immuntherapie in Kombination mit VEGFR-TKI zeigte in zwei Phase-III-Studien eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) bzw. des PFS und des Gesamtüberlebens (OS). In der JAVELIN-Renal-101-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Avelumab plus Axitinib oder Sunitinib behandelt [1]. Das PFS wurde unter der Kombinationstherapie in der PD-L1-positiven Kohorte (n=560) gegenüber dem ehemaligen Standard von 7,2 Monaten auf 13,8 Monate verlängert (HR=0,61; 95% KI 0,47-0,79; $p<0,0001$). Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte kein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib erreicht werden (HR=0,80; 95% KI 0,62-1,03; $p=0,039$) [2].

Die KEYNOTE 426-Studie verglich Pembrolizumab plus Axitinib gegen

Sunitinib [3]. Auch in dieser Studie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des PFS gesehen: Im Median lebten die Patienten 15,4 versus 11,1 Monate ohne Progress (HR=0,71; 95% KI 0,60-0,84; $p<0,0001$) [4]. In dieser Studie übertrug sich der PFS-Vorteil auf das OS mit einer Risikoreduktion zu versterben um 32% (HR=0,68; 95% KI 0,55-0,85; $p<0,001$). Mit 23 Monaten Nachbeobachtungszeit wurde zwar ein Abflachen der PFS- und OS-Kurven gesehen, die aber noch nicht in ein Plateau übergegangen waren.

Der Unterschied zwischen Anti-PD-1-Inhibitor plus TKI und Anti-PD-1-Inhibitor plus CTLA4-Antikörper sei derzeit insbesondere ein Unterschied der verfügbaren Nachbeobachtungszeit, bemerkte Merseburger, da für Nivolumab plus Ipilimumab bereits eine Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten vorliegt. Zusammenfassend spreche für die IO/TKI-Kombination das verlängerte Gesamtüberleben, das längere PFS, die höhere Ansprechrate und eine geringere Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen. Dagegen sprechen die Unklarheit über eine Beendigung der Therapie, die kürzere Nachbeobachtungszeit und eine geringere Lebensqualität aufgrund der chronischen TKI-Toxizität. Für eine IO/IO-Kombina-

tion spreche ebenfalls das Gesamtüberleben, die reife Nachbeobachtungszeit sowie die Lebensqualität. Dagegen setzte Merseburger das kürzere PFS und unvorhersehbare und hohe Raten immunvermittelter Nebenwirkungen.

Die Phase-III-Studie CheckMate 214, die Ipilimumab plus Nivolumab versus Sunitinib untersuchte, zeigte für die Immun-Kombination die numerisch höchste Rate an Komplettremissionen (CR) [5]. Ipilimumab spiele als Treiber der kompletten Remissionen eine wichtige Rolle, betonte Schmidinger. Da die hohe CR-Rate insbesondere in der ersten Therapielinie beobachtet wurde, sollte die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab früh eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu scheine die Kombination von Immuntherapie und TKI auch in späteren Linien gut wirksam zu sein (Tab. 1) [6]. Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 42 Monaten war die mediane Dauer des Ansprechens unter Nivolumab noch nicht erreicht [5]. Auch wenn Schmidinger nicht empfiehlt, Patienten ohne Nebenwirkungen von der Therapie zu nehmen, so sei es für Patienten wichtig, dass bei Abbruch der Immuntherapie keine schlechtere Wirksamkeit zu erwarten sei. Weitere Vorteile der doppelten Checkpointblockade seien das schnelle Ansprechen innerhalb von median 2,8 Monaten und die gute Verträglichkeit der Nivolumab-Erhaltungstherapie nach den ersten 4 Zyklen, erklärte Schmidinger mit Hinweis auf die Toxizität einer andauernden TKI-Behandlung. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: EAU 2020, Thematic Session 07 „Immunotherapy and beyond“, 18. Juli 2020

Literatur

- [1] Motzer R, et al. 2018. ESMO 2018, Abstr. #3281
 [2] Updated efficacy results from the JAVELIN renal 101 trial. Ann Oncol 2020; 31: 1030-1039
 [3] Powles T, et al. 2019. ASCO GU 2019; Abstr. #543
 [4] Plimack E, et al. 2020. ASCO 2020; Abstr. #5001
 [5] Tannir NM, et al. 2020. ASCO GU 2020; Abstr. #609
 [6] Lee CH, et al. 2020. ASCO 2020; Abstr. #5008

Effizienzergebnisse nach vorheriger Krebstherapie-Subgruppe^a

Parameter	Anti-PD-1/ PD-L1 ^b (N = 104)	Anti-PD-1/PD-L1 und Anti-VEGF ^c (N = 68)	Nivolumab + Ipilimumab (N = 38)
ORR % (95%KI)	55 (45-65)	59 (46-71)	47 (31-64)
Bestes objektives Ansprechen %			
Partielles Ansprechen	55	59	47
Stabile Krankheit	36	31	42
Progression	5	6	8
Nicht bewertbar	5	4	3
Mediane DoR (Monate) (95%KI)	12 (9-18)	9 (7-17)	NE (7-NE)

a) Nach irRECIST nach Beurteilung durch den Untersucher. Patienten können >1 Kategorie angehören. b) In Kombination oder als Monotherapie. c) In Kombination oder sequenziell. DoR = Dauer des Ansprechens; NE = nicht erreicht.

Tab. 1: Wirksamkeitsergebnisse in Abhängigkeit von der vorangegangenen Therapie (mod. nach [6]).

Neue TULA®-Lasertherapie bei nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) – Interview mit Sachin Agrawal



Sachin Agrawal ist Facharzt für Urologie bei den Ashford and St. Peter's Hospitals NHS Foundation Trust in Chertsey, Surrey, Großbritannien. Er ist sowohl in Onkologie als auch in Endourologie ausgebildet und half bei der Einführung der ambulanten Lasertherapie zur Behandlung von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit dem von der biolitec® hergestellten LEONARDO® DUAL Dioden-Laser. Die Technologie wurde erstmals 2012 zusammen mit Herrn Altaf Shamsuddin beim Imperial NHS Trust erprobt und daraufhin zur Präsentation auf der jährlichen Tagung der BAUS (The British Association of Urological Surgeons) 2013 zugelassen [1]. Die Technik hat sich in den letzten 3 Jahren im britischen Gesundheitssystem etabliert.

Klinische TULA®-Workshops werden im St. Peter's Hospital und im Charing Cross Hospital in Großbritannien abgehalten, der nächste ist für November 2020 geplant (Anmeldung unter www.biolitec.de/unternehmen/veranstaltungen-biolitec/workshops-biolitec/).

Warum verwenden Sie die TULA®-Methode?

Sachin Agrawal: Bei der Methode werden eine flexible Zystoskopie, die TULA®-Laserfaser und der LEONARDO® DUAL Dioden-Laser von biolitec® für die transurethrale Laserablation (TULA®) zur Behandlung von NMIBC unter Lokalanästhesie (nur unter Verwendung eines Lokalanästhesie-Gels) eingesetzt. Sie ist gut verträglich und die Behandlungsdauer beträgt für gewöhnlich 15-20 Minuten. Die TULA®-Methode ist eine einfachere, sicherere und kostengünstigere Methode zur Behandlung von Blasenkrebs.

Was sind die Vorteile der TULA®-Behandlung?

Sachin Agrawal: Der LEONARDO® DUAL ermöglicht eine präzise Ablation von Blasenkrebs, bei der Patienten weniger Schmerzen haben als bei der konventionellen Diathermie. Der entscheidende Vorteil gegenüber dem Holmium-Laser besteht darin, dass die verwendete Wellenlänge eine hohe Hämoglobin- und Wasserabsorption aufweist und daher selbst bei Patienten mit gerinnungshemmender Medikation eine ausgezeichnete Blutungskontrolle (Hämostase) gewährleistet. Der Laser verfügt über 2 verschiedene Wellenlängenfrequenzen (980 nm und 1470 nm) und eine Mischfunktion, mit der auch größere Tumore behandelt werden können. Die Eindringtiefe von 2-3 mm kann eine bessere Krebsbekämpfung mit weniger Rezidiven bieten.

Sie führen eine prospektive Datenbank von Patienten, die seit Mai 2012 mit der

TULA®-Methode behandelt werden. Was waren die Ergebnisse?

Sachin Agrawal: Seit der Einführung der TULA®-Methode wurden Patientendaten gesammelt und ausgewertet [2]. Wenn wir die Ergebnisse der Patienten mit risikoangepassten EORTC-Gruppen vergleichen, sehen wir im Vergleich zu den veröffentlichten TURBT-Daten gleichwertige oder leicht niedrigere Rezidiv- und Progressionsraten nach 3 Monaten, 1 Jahr und 3 Jahren. Eine randomisierte kontrollierte Studie ist geplant.

Gibt es eine bestimmte Gruppe von Patienten, die besonderer Aufmerksamkeit bedarf?

Sachin Agrawal: Das TULA®-Verfahren ist ideal für Patienten mit risikoarmem NMIBC, die bis zu 80% aller Blasenkrebsfälle ausmachen. Diese bekommen oft wiederkehrende Tumore und benötigen mehrere Vollnarkosen, die nun vermieden werden können. Diejenigen, die Antikoagulantien einnehmen, haben einen besonderen Vorteil, da Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien oft nicht abgesetzt werden müssen. Die Behandlung kann einen Krankenhausaufenthalt vermeiden. Sie funktioniert ebenfalls gut als unterstützende/palliativmedizinische Behandlung zur lokalen Kontrolle von Blasenkrebs.

Wie haben die Patienten die Behandlung wahrgenommen?

Sachin Agrawal: Die Erfahrungen der Patienten sind durchweg positiv. Das Verfahren wird gut vertragen. Unsere Patientenerfahrungen zeigen, dass 99% die Behandlung im Vergleich zu einer früheren Blasenresektion unter Vollnarkose oder Zystodermie bevorzugen. Die meisten Patienten beschreiben einen Schmerz-Score von 1-2 aus 10.

Gibt es weitere Anwendungen für TULA®?

Gibt es weitere Anwendungen für TULA®?

Sachin Agrawal: Die Vielseitigkeit und Mobilität des LEONARDO® DUAL ermöglicht seinen Einsatz auch bei Urothelkarzinomen, Harnröhrenstrikturen und Blasenhalzinzisionen unter Lokalanästhesie. Diese Anwendungen erfordern jedoch noch eine formellere Auswertung.

Wie sehen die Zukunftsperspektiven für minimal-invasive Laserverfahren bei urologischen Behandlungen aus?

Sachin Agrawal: Ich denke, dass künftig zunehmend minimal-invasive Lokalanästhesieverfahren eingesetzt werden. Über 80% der Blasenkarzinome sind NMIBC. Wenn wir auch nur bei der Hälfte dieser Fälle die TULA®-Lasertherapie verwenden, könnten wir die Versorgung deutlich verbessern und die Komplikationen und Kosten für die Behandlung reduzieren. ◀

Das Interview führte Karolin Hoppe, Free Medical Writer.

Aktualisierte Informationen zu den kostensparenden Vorteilen der TULA®-Therapie werden auf der BAUS-Jahreskonferenz im November 2020 vorgelegt.

Weitere Informationen über die TULA®-Methode finden Sie unter: <https://www.biolitec.de/anwendungen/urologie/tula-bei-blasentumoren.html>

Referenzen [1] und [2] abrufbar online unter: http://www.urologen-infoportal.de/berichte/artikel_onko/a_2020_sept_tula.pdf

Prostatakrebs-Risiko: Die Rolle der Verwandten

Erkrankten Vater oder Bruder an einem Prostatakarzinom, hat auch der Sohn oder Bruder ein erhöhtes Risiko für diese Krebsart. Ob dies auch gilt, wenn bei Verwandten Krebsvorstufen entdeckt werden, war bisher noch nicht bekannt. Jetzt haben Wissenschaftler die Daten von über sechs Millionen Männern ausgewertet, um herauszufinden, wie hoch das Risiko für Prostatakrebs in diesem Fall ist. Forscher des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg konnten zeigen, dass das Risiko für Prostatakrebs auch bei Vorstufen ähnlich erhöht ist. Dies sollte bei Beratungen zur Früherkennung miteinfließen.

Ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung von Prostatakrebs ist das Alter: 90 Prozent aller Erkrankten sind älter als 60 Jahre, bei Unter-45-Jährigen wird er selten beobachtet. Der stärkste Risikofaktor scheint nach mehreren Studien aber die Familiengeschichte zu sein. So sind invasive Prostatakarzinome bei Familienangehörigen der stärkste Risikofaktor, selbst an einem solchen Prostatakarzinom zu erkranken. Ob auch bestimmte Vorstufen von Prostatakrebs – z.B. atypische mikroaziniäre Proliferation (ASAP) oder prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) – in der Familiengeschichte dieses Risiko erhöhen, wurde jetzt erstmals in einer großen Studie untersucht.

Die Heidelberger Forscher haben in Kooperation mit der Universität Lund die Daten von 6,3 Millionen nach 1931 geborenen schwedischen Männern und deren Eltern ausgewertet. Während des Studienzeitraums von 1958 bis 2015 erkrankten 238.196 Männer (3,8 Prozent) an einem invasiven Prostatakarzinom und 5.756 Männer (0,09 Prozent) an einer der untersuchten Vorstufen von Prostatakrebs.

Die aktuellen Auswertungen dieser Datenbank zeigten: Tritt bei Verwandten ersten Grades eine Vorstufe von Prostatakrebs auf, dann ist dies für Männer mit einem 1,7-fachen Risiko verbunden, selbst an einem invasiven Prostatakarzinom zu erkranken – im Vergleich zu Männern ohne Prosta-

takrebs oder Krebsvorstufen in der Familiengeschichte. Dieses erhöhte Risiko ähnelt dem von Männern, die Verwandte mit einem invasiven Prostatakarzinom haben: nämlich ein 2-fach erhöhtes Risiko.

Außerdem haben Männer mit einer Vorstufe von Prostatakrebs bei einem Verwandten ersten Grades ein 1,7-faches Risiko, an einem invasiven Prostatakarzinom zu sterben – auch im Vergleich zu Männern, die keine Verwandten mit Vorstufen von Prostatakrebs oder einem Prostatakarzinom haben. Ein etwas höheres Risiko für Prostatakrebs haben Männer, bei deren Verwandten Vorstufen schon im Alter von unter 60 Jahren entdeckt wurden – im Vergleich zu Männern, bei deren Verwandten Vorstufen in höherem Alter entdeckt wurden.

Gibt es in der Familiengeschichte Vorstufen von Prostatakrebs, sind diese Tumormformen also genauso relevant wie invasive

Formen von Prostatakrebs bei Verwandten – und zwar sowohl in Bezug auf das Auftreten von Prostatakrebs als auch auf die Sterblichkeit.

Da die Familiengeschichte der stärkste bekannte Risikofaktor für Prostatakrebs ist, haben diese Studienergebnisse auch Auswirkungen auf die Prävention – nämlich auf die risikoangepasste Früherkennung von Prostatakrebs. Nicht nur Prostatakrebs, sondern auch Vorstufen davon in der Familiengeschichte sollten in die Beratung familiär belasteter Personen zur Früherkennung und in die Risikoeinschätzung miteinfließen. ◀

Xu X, Fallah M, Tian Y, et al. 2020. Risk of invasive prostate cancer and prostate cancer death in relatives of patients with prostatic borderline or in situ neoplasia: A nationwide cohort study. Cancer 2020; <https://doi.org/10.1002/cncr.33096>

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

IQWiG: Enzalutamid mit Zusatznutzen beim CRPC mit hohem Metastasierungsrisiko

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat Enzalutamid auf Basis des dritten Datenschnitts der mittlerweile abgeschlossenen PROSPER-Studie erneut bewertet und einen beträchtlichen Zusatznutzen wegen des längeren Gesamtüberlebens bei einer Behandlung mit Enzalutamid festgestellt. Im Enzalutamid-Arm der PROSPER-Studie überlebten die Patienten im Mittel deutlich länger als im Vergleichsarm.

Für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich gegenüber der Erstbewertung keine neuen Erkenntnisse. Bei den Nebenwirkungen ist die Bilanz durchwachsen: Bei den Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Vorteil von Enzalutamid, wobei nicht ganz klar ist, ob es sich wirklich um Nebenwirkungen der Behandlung oder um Symptome der Erkrankung handelt. Und bei vier weiteren

spezifischen Nebenwirkungen gibt es Anhaltspunkte für Nachteile des Wirkstoffs gegenüber dem Abwarten unter Fortführung der ADT, im Ausmaß gering bis beträchtlich. Diese Nachteile stellen das längere Gesamtüberleben nicht infrage, sodass aus der Bewertung insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert.

Für die Behandlung von Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für Metastasenbildung haben, gibt es neben Enzalutamid noch Apalutamid und Darolutamid. Alle drei Wirkstoffe zeigen einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Abwarten unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. Insofern wäre jetzt eine Studie sinnvoll, die diese Wirkstoffe direkt miteinander vergleicht. ◀

Quelle: IQWiG

Abirateronacetat zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Bestimmte Faktoren können bei der Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bereits vor der Wahl des Medikaments eine entscheidende Rolle spielen: Alter, Komorbiditäten und – sehr wichtig, so PD Stefan Hinz (Berlin) – die voraussichtliche Compliance: Unter Alltagsbedingungen würden – gerade bei oralen Therapien – die Patienten z.T. vom Therapieplan abweichen. Er empfiehlt deswegen ein Therapie-Tagebuch.

Verfügbar sind mehrere Behandlungsoptionen, weshalb sich oft die Frage stellt, mit welcher Substanz die Therapie begonnen werden soll: Enzalutamid, Abirateron sowie Apalutamid (Erleada®) oder Docetaxel, wobei letzteres heute nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt wird.

In diese Entscheidung sollten u.a. auch die Wirksamkeit von Folgetherapien einfließen, damit die Patienten möglichst lange von der gesamten Therapiefrequenz profitieren können.

In der Erstlinientherapie des nicht oder mild symptomatischen metastasierten Pro-

statatakarzinoms bei Patienten, die zuvor systemisch nur mit einer konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) behandelt wurden, ist der Androgenbiotynthese-Inhibitor Abirateronacetat (Zytiga®) plus Prednison/Prednisolon (Abirateron/P) eine zentrale Säule.

In der Phase-III-Studie COU-AA-302 wurden nicht oder mild symptomatische Patienten mit progredientem mCRPC vor Chemotherapie mit Abirateronacetat (1x/die 1000 mg) plus Prednison/Prednisolon (2x/die 5 mg) oder Placebo plus Prednison/Prednisolon behandelt. Hinsichtlich Gesamtüberleben, dem radiographisch progressionsfreien Überleben sowie bei allen sekundären Endpunkten war Abirateron/P signifikant überlegen. Zudem zögerte es signifikant die Zunahme des Schmerzes und die Verschlechterung der Funktionalität/Lebensqualität hinaus. Bei einer Therapie-dauer von 24 Monaten oder länger zeigte sich keine kumulative Toxizität.

Besser als Zulassungsstudien würden Real-World-Daten den Therapiealltag reflektieren, so Hinz, und stellte eine multi-

nationale retrospektive Beobachtungsstudie vor: Darin hatten Chemotherapie-naive Patienten mit nicht oder mild symptomatischem mCRPC unter Abirateron/P ein medianes progressionsfreies Überleben von 10,8 Monaten erzielt unter Alltagsbedingungen. Eingeschlossen waren ältere und kränkere Patienten von durchschnittlich 75 Jahren (Zulassungsstudie ca. 71 J.) und 68,4% von ihnen hatten mindestens eine Begleiterkrankung (kardiovaskulär, Diabetes, Nierenfunktionsstörung), außerdem waren Patienten mit einem ECOG-Status von ≥ 2 sowie mit Viszeralmetastasen eingeschlossen – beides Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie.

Fazit: Zytiga®/P kann auch bei älteren und komorbiden Patienten eingesetzt werden. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Digitale Fachpresseveranstaltung – ZYTIGA®, Meet-the-Experts online „Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms 2020 Herausforderungen und Strategien im klinischen Alltag“ am 25. Juni 2020, Veranstalter: Janssen.

Cabozantinib als Erst- und Zweitlinientherapie bei NZK anderen TKI überlegen

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms (NZK), der häufigsten Krebserkrankung der Niere (90 %) und dritthäufigsten urologischen Krebserkrankung, ist vergleichsweise günstig, da in den letzten 15 Jahren verschiedene neue Substanzen als Mono- wie auch als Kombinationstherapie zugelassen wurden. Dank ihrer unterschiedlichen Angriffspunkte werden sie sequenziell bei Versagen der vorhergehenden Therapie eingesetzt.

Eine gezielte Inhibition des VEGF-Signalweges kann beim fortgeschrittenen NZK mit Tyrosinkinasehemmern (TKI) erreicht werden, wobei zu beachten ist, so Prof. Gunhild von Amsberg (Hamburg), dass sich auch die TKI unterscheiden.

Der TKI Cabozantinib (Cabometyx®) scheint seit 2016 beim fortgeschrittenem NZK erfolgreicher zu wirken als andere TKI, sowohl in der Zweit- wie auch in der

Erstlinientherapie. So wurden in der Phase-III-Zulassungsstudie METEOR Wirksamkeit und Sicherheit des oralen TKI Cabozantinib gegenüber der Standardtherapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus überprüft an Patienten (n=658) mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen mindestens eine vorangegangene VEGFR-Therapie versagt hatte. Die Patienten erhielten entweder 60 mg/1x Tag Cabozantinib oder 10 mg/1x Tag Everolimus. Cabozantinib erzielte im Vergleich zu Everolimus eine Risiko-reduzierung hinsichtlich Krankheitsprogression oder Tod von 7,4 Monaten, die unter Everolimus bei 3,9 lag. Auch bezüglich des OS war Cabozantinib mit 21,4 Monaten im Median und einem Tumorsprechen von 1,9 Monaten vs. Everolimus überlegen. Die häufigsten Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) unter Cabozantinib waren: Hypertonie (15%), Diarrhoe (13%) und Fatigue (11%).

In der CABOSUN-Studie wurden die TKI Cabozantinib vs. Sunitinib beim metastasierten Nierenzellkarzinom nun auch als Erstlinientherapie verglichen. Von den 157 Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit schlechter (19%) und intermediärer Prognose (81%) hatten 36% Knochenmetastasen, 73% zwei oder mehr Metastasen und 39% waren c-MET-positiv. Fazit: Das mediane PFS lag unter Cabozantinib bei 8,6 Monaten, unter Sunitinib bei 5,3 Monaten, beim medianen Follow-up nach 34,5 Monaten bei 26,6 Monaten unter Cabozantinib vs. 21,2 Monaten unter Sunitinib. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Virtuelles Pressegespräch der Ipsen Pharma GmbH: „Real-World-Highlights vom virtuellen ASCO: RCC, HCC und Cabozantinib – Was gibt es Neues?“ am 9. Juli 2020.

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom Aktuelle Daten sprechen für die Therapie mit Apalutamid

Die finale Analyse der Zulassungsstudie SPARTAN zeigt erstmals eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Apalutamid (Erleada®) /ADT vs. Placebo/ADT in der Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) mit hohem Metastasierungsrisiko. Zusammen mit den Analysen der Zulassungsstudie TITAN zur Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) unterstreichen die Ergebnisse den Stellenwert von Apalutamid/ADT in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

In der SPARTAN-Studie betrug das Gesamtüberleben (OS) unter Apalutamid/ADT mehr als sechs Jahre und hatte einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (73,9 vs. 59,9 Monate). Eine adjustierte Auswertung ergab sogar einen Unterschied von 21,1 Monaten (73,9 vs. 52,8 Monate). Auch die Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie

war unter Apalutamid signifikant verlängert. Trotz des längeren Beobachtungszeitraums wurden keine neuen Sicherheitssignale unter Apalutamid/ADT beobachtet.

Aktuelle Post-hoc-Analysen der TITAN-Studie (mHSPC)

In der einen Post-hoc-Analyse verlängerte Apalutamid/ADT gegenüber Placebo/ADT sowohl bei Patienten mit hohem als auch mit niedrigem Risiko signifikant das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS). In der zweiten Post-hoc-Analyse erzielte der Androgen-Rezeptorblocker sowohl bei Patienten mit Progress als auch mit neu diagnostiziertem mHSPC eine signifikante Verlängerung des OS sowie des rPFS ($p < 0,001$). ◀

Dr. Nana Mosler, Leipzig

Quelle: Pressekonferenz online „Update 2020: Aktuelle Daten zu ERLEADA® in der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“ am 31.07.2020. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.

S3-Leitlinie zum Peniskarzinom erschienen

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie wurde unter der Federführung der DGU die erste S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms erstellt.

Ziel der Leitlinie ist es, die Versorgung von Betroffenen in frühen und späteren Erkrankungsstadien zu optimieren und eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen.

In die Behandlungsempfehlungen sind auch psychoonkologische Maßnahmen integriert. Auf der Grundlage von systematischen Evidenzsynthesen wurde somit erstmalig ein Behandlungsstandard für diese seltene Tumorerkrankung geschaffen. Die Leitlinie ist kostenfrei abrufbar unter:

www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/peniskarzinom/

urologen.info

18. Jahrgang 2020

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Dr. med. Jörn H. Witt
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)
S. Brandis (sb)
Malgorzata Klafke (mk)
Dr. (PhD) Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
PD Dr. med. Tobias Jäger
Dr. Renate Leinmüller (le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. Armin Heufelder
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Prof. Dr. med. Theodor Klotz
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
Dr. med. Stefan Machtns
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
Dr. med. Jörn H. Witt
Prof. Dr. med. Vahudin Zugor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2020

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),
für Studenten Euro 45,-
Einzelheft: Euro 15,-
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per E-Mail: abo@pro-anima.de

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

Anzeige