

urologen.info

Ausgabe 2 • April 2021 • 19. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Nierenzellkarzinom

Neue Daten zu Lenvatinib + Pembrolizumab

Urothelkarzinom

Adjuvantes Nivolumab nach radikaler Zystektomie

Real-World-Effektivitätsvergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Urologie

Sakrale Neuromodulation bei refraktärer OAB

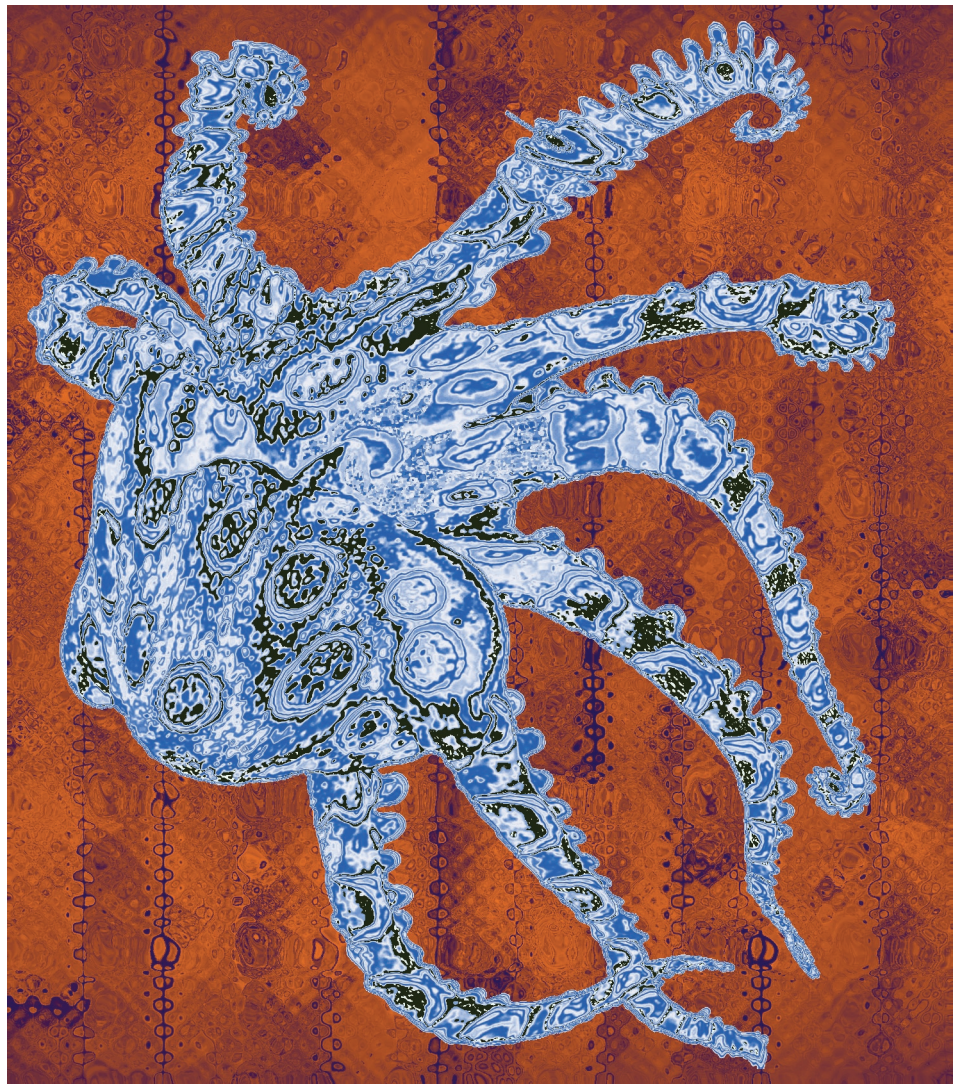
Blasentraining bei Parkinson-Patienten

Andrologie

Testosterontherapie bei chronischer Nierenkrankheit

Thromboserisiko beim Klinefelter-Syndrom

Testosteron plus Lifestyletherapie bei adipösen, hypogonadalen Männern



www.andrologen.info • www.urologen-infoportal.de

URO-ONKOLOGIE

- 40-47 **Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom**
 Neue Daten zu Lenvatinib + Pembrolizumab oder Levantinib + Everolimus versus Sunitinib
 Atezolizumab plus Bevacizumab mit aktuellen Daten zu spezifischen Patienten-Subgruppen
mCRPC
 Bestimmungen von *BRCA1*, *BRCA2*- und *ATM*-Mutationen im Tumorgewebe und in zirkulierender Tumor-DNA
- Urothelkarzinom**
 CheckMate 274: Adjuvantes Nivolumab vs. Placebo bei Patienten nach radikaler Zystektomie
 Real-World-Effektivitätsvergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Prostatakarzinom**
 Klinische Bedeutung mehrerer negativer Prostatabiopsien bei PCa-Patienten unter Active Surveillance

ANDROLOGIE

- 48-53 Nierentransplantation: ANG-3777 zur Verbesserung der Nierenfunktion
 Testosteronbehandlung von Patienten mit chronischer Nierenkrankheit
 Testosteronausgleich plus Lebensstilintervention bei adipösen, hypogonadalen älteren Männern
 Zusammenhang des Serum-Testosterons und des SHBG mit der Gesamtsterblichkeit bei Männern
 Digitale Gesundheitsanwendung (App) zur Behandlung von erektiler Dysfunktion
 Thromboserisiko beim Klinefelter-Syndrom
 Hypogonadale Diabetiker: Auswirkungen einer Testosterontherapie auf den Knochenumsatz

UROLOGIE

- 54-65 Blasentraining bei Parkinson-Patienten zur Besserung von LUTS-Symptomen
 Sakrale Neuromodulation bei Patientinnen mit refraktärer überaktiver Blase
 Kombinierte Verhaltens- und medikamentöse Therapie für Männer mit OAB
 Vergleich von Harnsymptomen bei Patienten mit einer Ureterverweilschiene
 Roboterassistierte Harnsteintherapie - Klinische Erfahrungen aus Bamberg
 Hypothermie während einer Nephrektomie bei Patienten mit Nierentumoren
 Mirabegron bei Patienten ≥ 65 Jahre alt mit OAB wet
 Sicherheit und Tolerierbarkeit von Mirabegron
 Mirabegron verbessert bei adipösen Patienten die Glukose-Homöostase

Kongressbericht / PHARMAFORUM / Meldungen / NEWS

- 66-71 Highlights vom ASCO GU
 Neue Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom
 TITAN-Studie bestärkt Einsatz von Apalutamid beim mHSPC
 Viel Testosteron in wenig Gel: Anwenderfreundliche Therapie
- 71 Impressum

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Lenvatinib + Pembrolizumab oder Lenvatinib + Everolimus versus Sunitinib

• Lenvatinib plus Pembrolizumab erwies sich gegenüber Sunitinib bezüglich des PFS, des OS und der ORR als signifikant überlegen.

• Lenvatinib plus Everolimus erwies sich gegenüber Sunitinib bezüglich des PFS und ORR aber nicht OS als signifikant überlegen.

• Die Sicherheitsprofile von Lenvatinib plus Pembrolizumab oder Everolimus entsprachen denen, die von jeder Substanz bekannt sind.

• Die Ergebnisse empfehlen Lenvatinib plus Pembrolizumab als potenzielle Erstlinienbehandlung für Patienten mit fortgeschrittenem NZK.

Lenvatinib (LEN) hat in den Kombinationen mit Pembrolizumab (PEMBRO) oder mit Everolimus (EVE) Aktivität gegen das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom. Folglich war es von besonderem Interesse, die Effektivität dieser Regime mit der von Sunitinib (SUN) auf Phase-3-Ebene zu vergleichen.

In der Phase-3-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem NZK ohne vorherige systemische Therapie (1:1:1) auf drei Gruppen randomisiert: LEN (20 mg oral einmal täglich) plus PEMBRO (200 mg i.v. einmal alle 3 Wochen), LEN (18 mg oral einmal täglich) plus EVE (5 mg oral einmal täglich) oder SUN (50 mg oral einmal täglich, abwechselnd 4-wöchige Behandlung und 2 Wochen behandlungsfrei). Primärer Endpunkt war das vom unabhängigen Review-Komitee nach RECIST1.1 festgestellte progressionsfreie Überleben (PFS). Ferner wurden das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit bewertet.

Behandlungsgruppen und Therapieanhalten

Von 1.069 randomisierten Patienten aus 200 Stätten in 20 Ländern kamen 355 in die LEN+PEMBRO-, 357 in die LEN+EVE- und 357 in die SUN-Gruppe.

Der Daten-Cutoff für die abschließende PFS-Analyse war am 28. August 2020. Mit einem medianen Fol-

low-up von 26,6 Monaten für das OS, dauerte die Behandlung zum Zeitpunkt des Cutoff bei 40,0% der Patienten in der LEN+PEMBRO-Gruppe, bei 31,4% der Patienten in der LEN+EVE-Gruppe und bei 18,8% der Patienten in der SUN-Gruppe weiterhin an. Therapieabbrüche waren in allen Gruppen in erster Linie auf Tumorprogression zurückzuführen.

Effektivität

Das vom unabhängigen Review-Komitee bestimmte PFS war in der LEN+PEMBRO-Gruppe signifikant länger als in der SUN-Gruppe und auch in der LEN+EVE-Gruppe signifikant länger als in der SUN-Gruppe (Abb.). Die entsprechenden vom Untersucher bestimmte PFS-Dauer für LEN+PEMBRO vs. SUN und LEN+EVE vs. SUN waren median 22,1 vs. 9,5 Monate bzw. 14,6 vs. 9,5 Monate. Die entsprechenden Ergebnisse für Subgruppen der Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Risikokategorien und der International Metastatic Renal Cell

Carcinoma Database Consortium (IMDC) Risikoscores fielen ebenfalls zugunsten beider Kombinationstherapien aus.

Bei der OS-Analyse nach 24 Monaten lebten in der LEN+PEMBRO-Gruppe 79,2%, in der LEN+EVE-Gruppe 66,1% und in der SUN-Gruppe 70,4% der Patienten. Das mediane OS war noch in keiner Gruppe erreicht. Mit LEN+PEMBRO war das Überleben länger als mit SUN (HR 0,66; $p = 0,005$). Zwischen LEN+EVE und SUN bestand kein signifikanter Unterschied.

Der Anteil Patienten mit einem vom Review-Komitee bestätigten objektiven Ansprechen betrug 71,0% mit LEN+PEMBRO, 53,5% mit LEN+EVE und 36,1% mit SUN. Als Komplettansprechen wurden in der LEN+PEMBRO-Gruppe 16,1%, in der LEN+EVE-Gruppe 9,8% und in der SUN-Gruppe 4,2% ermittelt. Die mediane Dauer des Ansprechens bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen betrug 25,8 Monate in der LEN+PEMBRO-Gruppe, 16,6 Monate in der LEN+EVE-Gruppe und 14,6 Monate in der SUN-Gruppe.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (AEs) der Grade 3 oder darüber traten unter der Behandlung mit LEN+PEMBRO bei 82,4% der Patienten, bei 83,1% derjenigen mit LEN+EVE und bei 71,8% derjenigen mit SUN auf. Zu den AEs der Grade 3 oder höher, die bei 10% der Patienten in einer der Gruppen auftraten, gehörten Hypertonie, Diarrhö und erhöhte Lipase. Red. ◀

Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, et al. 2021. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2035716.

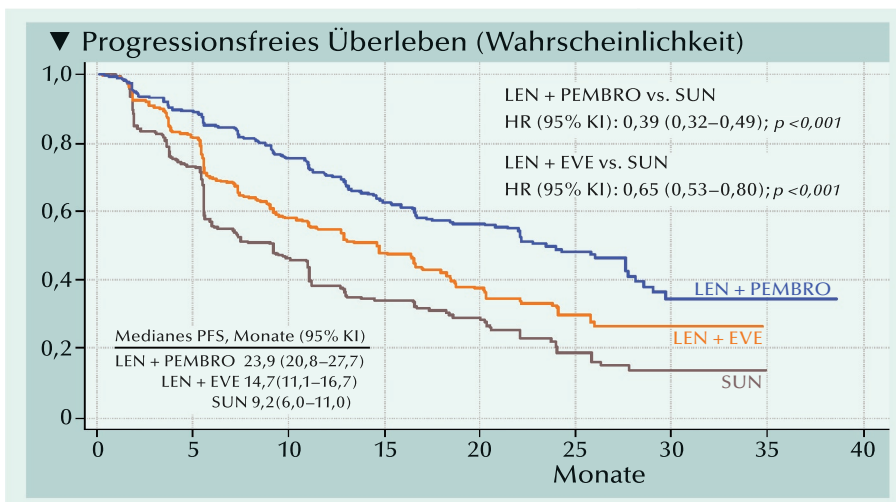


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben in den drei Behandlungsarmen.

Anzeige

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Atezolizumab plus Bevacizumab mit aktuellen Daten zu spezifischen Patienten-Subgruppen

• Die beabsichtigte Subgruppenanalyse beleuchtet eine vielversprechende Aktivität der Kombination Atezolizumab plus Bevacizumab bei einem ansonsten als ungünstig prognostizierten NZK-Subtyp [1, 2].

• Die Kombination Atezolizumab plus Bevacizumab war bei Patienten aktiv, die mit Atezolizumab oder Sunitinib einen Progress erlitten hatten [3].

• Weitere Studien sollten der Klärung von Sequenzierungsstrategien bei mNZK dienen.

Für eine Steigerung der Immunresponsivität und Antitumoraktivität von Atezolizumab durch Bevacizumab gibt es gute Gründe. Als Monotherapie zeigt Bevacizumab Antitumoraktivität bei Nierenkrebs und hat in Kombination mit Interferon die Zulassung für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK). Die Kombination Atezolizumab plus Bevacizumab hat ihre Effektivität denn auch bei PD-L1⁺-Patienten zunächst in der Phase-II-Studie IMotion150 unter Beweis gestellt: In ihr wurde mit Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sunitinib ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) bei PD-L1⁺-Patienten erreicht. Das bestätigte sich auch eindrucksvoll in der nachfolgenden Studie IMotion151 auf Phase-III-Ebene. Andererseits erreichte darin die Kombination Atezolizumab plus Bevacizumab aufgrund fehlender Überlegenheit gegenüber Sunitinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht die Eignung für eine Zulassung zur Behandlung des mNZK. Aktuelle Daten von beiden IMotion-Studien liefern indes neue Einsichten für die Effektivität der von Atezolizumab plus Bevacizumab bei speziellen Patienten-Subgruppen [1-3].

Unbehandelte mNZK-Patienten mit sarkomatoiden Merkmalen

Eine im Voraus festgelegte Analyse der randomisierten Phase-3-Studie IMmotion151 zur Effektivitätsbewertung von Atezolizumab + Bevacizumab versus Sunitinib umfasst die Subgruppe mNZK-Patienten mit sarkomatoiden Merkmalen. Für die Analyse wurden Patienten herangezogen, deren Tumor gemäß dem Untersucher in Übereinstimmung mit dem Pathologiebericht irgendwelche Hinweise auf sarkomatoiden Merkmale aufwies.

Insgesamt 142 Patienten mit sarkomatoiden NZK (81% hatten ein klarzelliges NZK, 19% hatten ein nicht-klarzelliges NZK) erhielten Atezolizumab plus Bevacizumab (n = 68) oder Sunitinib (n = 74). Das mediane Follow-up für diejenigen, die am Leben waren, erstreckte sich über 27 Monate.

Die Effektivität wurde gesondert für alle Patienten mit sarkomatoiden Merkmalen und für eine Subgruppe Patienten mit sowohl sarkomatoiden Merkmalen als auch PD-L1⁺-Expression bewertet. Mit Atezolizumab plus Bevacizumab behandelte Patienten hatten ein

deutlich längeres PFS als die mit Sunitinib behandelten. Das betraf die Gesamtgruppe der Patienten mit sarkomatoider Histologie (Abb. 1) wie auch eine Subgruppe davon mit zusätzlicher PD-L1⁺-Expression [1].

Bereits auf ASCO 2019 präsentierte Daten zu Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sunitinib bei Patienten mit mNZK und sarkomatoider Histologie wiesen für alle Patienten mit sarkomatoider Histologie und diejenigen mit zusätzlicher PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Abb. 2) ein längeres Gesamtüberleben gegenüber Sunitinib auf [2].

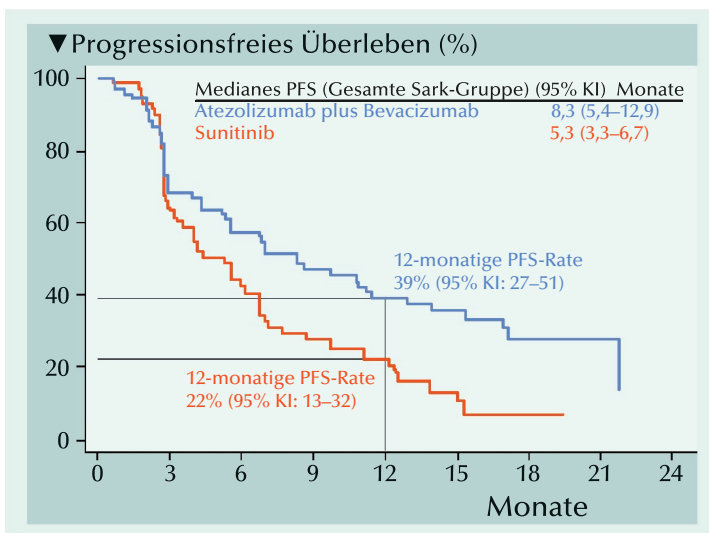


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) bei allen Patienten mit sarkomatoider Histologie in der IMmotion151-Studie. Sark = sarkomatoid; KI = Konfidenzintervall [1].

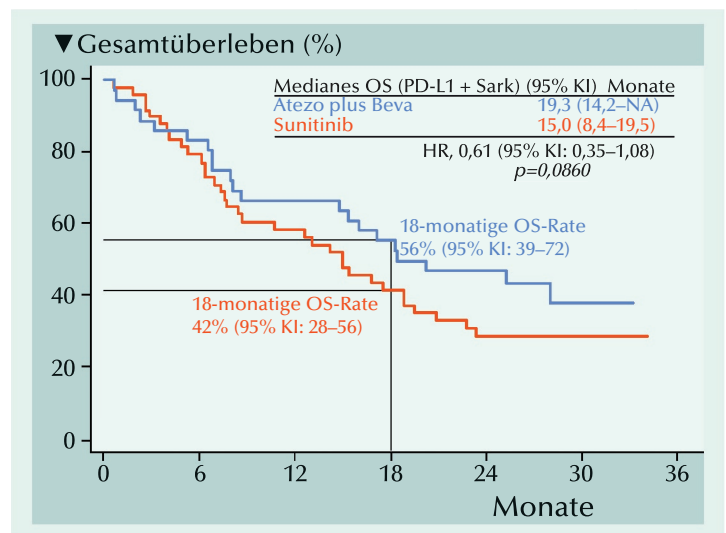


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) der PD-L1-positiven Patienten mit sarkomatoider Histologie in der IMmotion151-Studie. Atezo = Atezolizumab; Beva = Bevacizumab; NA = nicht abschätzbar; KI = Konfidenzintervall [2].

Mehr Patienten im Arm mit Atezolizumab plus Bevacizumab als mit Sunitinib erreichten ein objektives Ansprechen (49% vs. 14%). Das galt auch für Komplettansprechen (10% vs. 3%). Diese Patienten berichteten über eine weitgehendere Besserung ihrer Symptome als diejenigen mit Sunitinib.

Patienten nach Progression mit Atezolizumab oder Sunitinib

In der Phase-2-Studie IMmotion150 waren nicht vorbehandelte NZK-Patienten auf die drei Behandlungsarme Sunitinib, Atezolizumab plus Bevacizumab und Atezolizumab-Monotherapie randomisiert worden. Bei Eintritt der Progression konnten die in den USA, aber nicht die in Europa teilnehmenden Patienten von Sunitinib oder Atezolizumab auf die Kombinationstherapie überwechseln. Davon machten insgesamt 103 Patienten Gebrauch (59 aus dem Sunitinib- und 44 aus dem Atezolizumab-Arm).

Die Autoren halten das für die erste prospektive Untersuchung der klinischen Aktivität und Sicherheit einer Anti-VEGF-(vaskulärer epithelialer Wachstumsfaktor) und Immuntherapie-Kombination als Zweitlinienbehandlung nach einer gegen einen Immuncheckpoint oder den VEGF-gerichteten Therapie.

Von den Patienten, die die Studie mit der Kombination fortsetzten, hatten 61% zu Baseline einen PD-L1-positiven Tumor. Auf Atezolizumab und auf Sunitinib hatten in der Erstlinie 9% bzw. 24% angesprochen. Bei der Erstlinienbehandlung mit Atezolizumab und Sunitinib war für die, die Studie fortsetzenden Patienten ein medianes PFS von 4,8 bzw. 5,7 Monaten registriert worden.

Die objektive Ansprechrates (ORR) bei den auswertbaren Patienten (n=100) betrug 27%. Von den zuvor mit Atezolizumab oder Sunitinib behandelten Patienten waren es 25% bzw. 29% (16/56). Responder und Nichtresponder der Erstlinientherapie sprachen auf die Zweitlinienbehandlung zu 44% (7/16) bzw. 24% (20/84) an. Vier Patienten (19%) aus dem Atezolizumab-Arm mit pro-

gressiver Krankheit als bestem Ansprechen erreichten mit Atezolizumab plus Bevacizumab ein partielles Ansprechen. Bei Patienten mit PD-L1-positivem Tumor zu Baseline betrug die Ansprechrates auf Atezolizumab plus Bevacizumab 28%. Bei PD-L1-negativem Tumor waren es 22%.

Auf Basis des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Riskoscores konnte kein eindeutiger Trend für Ansprechen ausgemacht werden. Für Patienten mit günstigem (n=22), intermediärem (n=75) und ungünstigem (n=3) Risiko betrug die ORRs 18% (n=4), 31% (n=23) bzw. 0%. Patienten mit einer sarkomatoiden Komponente (n=11) hatten eine ORR von 9% (n=1) und diejenigen ohne eine sarkomatoiden Komponente (n=88) eine ORR von 28% (n=25).

Die mediane Dauer des Ansprechens bei allen Patienten, die auf die Zweitlinienbehandlung angesprochen hatten, betrug 18,3 Monate.

Das mediane PFS in der Zweitlinie betrug 8,7 Monate. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff hielt die Progressionsfreiheit bei 25 Patienten noch an. Diese Patienten wurden bezüglich PFS median 19,4 Monate nachverfolgt. Danach erreichte das entsprechende mediane PFS für Patienten, die zuvor Atezolizumab oder Sunitinib erhalten hatten, 11,1 bzw. 7,7 Monate. Bei Patienten mit PD-L1-positivem Tumor zu Baseline betrug das mediane PFS mit Atezolizumab plus Bevacizumab in der Zweitlinie 6,0 Monate und bei Patienten mit PD-L1-negativem Tumor zu Baseline 9,8 Monate. *Red. ◀*

[1] Rini BI, Motzer RJ, Powles T, et al. 2021. Atezolizumab plus Bevacizumab Versus Sunitinib for Patients with Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Features: A Prespecified Subgroup Analysis of the IMmotion151 Clinical Trial. *Eur Urol* 79:659-662.

[2] Rini BI, Motzer RJ, Powles T, et al. 2019. Atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in pts with untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and sarcomatoid (sarc) histology: IMmotion151 subgroup analysis. *J Clin Oncol* 37(15_suppl):4512-4512.

[3] Powles T, Atkins MB, Escudier B, et al. 2021. Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab Following Disease Progression on Atezolizumab or Sunitinib Monotherapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in IMmotion150: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *Eur Urol* 79:555-573.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Bestimmungen von *BRCA1*-, *BRCA2*- und *ATM*-Mutationen im Tumorgewebe mit denen in zirkulierender Tumor-DNA kompatibel

In der PROfound-Studie war auf Phase-3-Ebene bei mCRPC-Patienten mit mutierten homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Genen mit Olaparib eine signifikant verbesserte Dauer der radiographischen Progressionsfreiheit gegenüber vom Arzt gewähltem Abirateron oder Enzalutamid nachgewiesen worden (de Bono et al. N Engl J Med 2020, 383:2345). Da aber nicht von allen mCRPC-Patienten ausreichend Gewebe für molekulargenetische Analysen gewonnen werden kann, besteht die Notwendigkeit alternativer Testmethoden zum Erkennen von Patienten mit HRR-Genmutierten Tumoren. Aus dem Plasma von gescreenten Patienten aus der PROfound-Studie stammende zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) sollte auf ihre Eignung untersucht werden, stellvertretend für Tumorgewebe als Substrat für die Bestimmung von *BRCA* (*BRCA1* und *BRCA2*)- und *ATM*-Mutationen dienen zu können.

• Die Erfolgsrate der ctDNA-Tests in Plasmaproben von Patienten der PROfound-Studie war hoch (81%).

• Es wurde eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Tumorgewebe und ctDNA bei den *BRCA*-/*ATM*-Mutationen nachgewiesen.

• Eine weitgehende Übereinstimmung der Genom-Analysen zwischen Tumorgewebe und ctDNA aus dem Plasma spricht für die Einbindung von ctDNA-Analysen zur Identifikation von mCRPC-Patienten mit HRR-Gen-Mutationen.

Aus der PROfound-Studienpopulation standen von zahlreichen Patienten sowohl Tumorgewebe als auch Plasma zur Verfügung. Die Gewebeprobe waren bezüglich ihrer Lokalisation und dem Zeitpunkt der Entnahme klinisch heterogen. Die Plasma-Proben waren im Rahmen des bei PROfound durchgeführten Screenings gewonnen worden.

Proben

Für die Testung auf *BRCA1*-, *BRCA2*- und *ATM*-Mutationen standen insgesamt 619 zusammengehörnde Plasma- und Gewebeprobe zur Verfügung. Zur Diagnoseentwicklung sollte anhand von 188 ctDNA-Proben die technische Pilotbewertung und anhand von 431 ctDNA-Proben die klinische Validierung des FoundationOne-Liquid-CDx-Assay vorgenommen werden. Von den 619 analysierten ctDNA-Proben erbrachten 503 (81,3%) ein Ergebnis. In 491 Fällen lag sowohl von der Tumorgewebe als auch der ctDNA ein auswertbares Biomarkerergebnis vor, das den diagnostischen Erfordernissen genügte.

Übereinstimmung zwischen Tumorgewebe und ctDNA

Eine Übereinstimmung wurde anhand zweier Maßstäbe beurteilt (Abb.): Zum einen basierte die Entsprechung auf dem Vorliegen von *BRCA*/*ATM*-Alterationen im Tumorgewebe als Vergleichsmaßstab zur ctDNA-Analyse. Daraus resultierte eine prozentuale positive Übereinstimmung (PPA) von 81% (143/176). Andererseits diente das Fehlen von *BRCA*/*ATM*-Alterationen im Tumorgewebe als Referenz für die Übereinstimmung mit dem ctDNA-

Ergebnis. Die prozentuale negative Übereinstimmung (NPA) betrug 92% (291/315).

Die Berechnung des positiven und des negativen prädiktiven Wertes ergab 0,68 (d.h. 32% der Patienten mit einem positiven *BRCA*/*ATM*-Ergebnis in der ctDNA-Analyse wären beim Tumorgewebe-Test negativ) bzw. 0,96 (d.h. 4% der Patienten mit einem negativen *BRCA*/*ATM*-Ergebnis in der ctDNA-Analyse wären beim Tumorgewebe-Test positiv).

Rolle unterschiedlicher Mutationssubtypen

Ein hoher Grad an Übereinstimmung von ctDNA-Bestimmungen mit Tumorgewebe als Referenz wurde bei Nonsense-Mutationen und Leserastermutationen (Indels mit Leserasterverschiebung) nachgewiesen. Im Gegensatz dazu waren Übereinstimmungen bei Deletions-/Umlagerungsmutationen und Missense-Mutationen verhältnismäßig gering ausgeprägt.

Ein hoher Grad an Übereinstimmung zwischen Tumorgewebe und ctDNA bestand auch bei Gen-zu-Gen-Mutationen für *BRCA1*, *BRCA2* und *ATM*. Red. ◀

	Tumorgewebe <i>BRCA</i> / <i>ATM</i> -Mutation entdeckt	Tumorgewebe <i>BRCA</i> / <i>ATM</i> -Mutation nicht entdeckt	Gesamt
ctDNA <i>BRCA</i> / <i>ATM</i> -Mutation entdeckt	143 (81%)	24 (8%)	167
ctDNA <i>BRCA</i> / <i>ATM</i> -Mutation nicht entdeckt	33 (19%)	291 (92%)	324
Gesamt	176	315	491
Prozentuale Übereinstimmung (95% KI)	81% PPÜ (75–87%)	92% NPÜ (89–95%)	

Abb.: Hohe Übereinstimmung zwischen Tumorgewebe und ctDNA.

Chi KN, Barnicle A, Sibilla C, et al. 2021. Concordance of *BRCA1*, *BRCA2* (*BRCA*), and *ATM* mutations identified in matched tumor tissue and circulating tumor DNA (ctDNA) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened in the PROfound study. J Clin Oncol 39(6_suppl):26-26.

Hochrisiko-muskelinvasives Urothelkarzinom

Adjuvantes Nivolumab vs. Placebo bei Patienten nach radikaler Zystektomie – Erste Ergebnisse der Studie CheckMate 274

Die Standardbehandlung bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) ist die radikale Zystektomie mit oder ohne Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie. Andererseits sind zahlreiche Patienten für Cisplatin nicht geeignet. Es gibt aber keinen schlüssigen Nachweis, der eine adjuvante Chemotherapie auch bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie oder mit einem Residualtumor nach neoadjuvantischem Cisplatin unterstützt. Einem solchen unerfüllten Bedarf nachzukommen gilt die Phase-3-Studie zu adjuvantischem Nivolumab (NIVO) vs. Placebo (PBO) bei Patienten mit MIUC nach radikaler Resektion ± neoadjuvantischem Cisplatin (CheckMate 274).

CheckMate-274 Studiendesign

- Hauptsächliche Eignungskriterien**
- Patienten mit ypT2-ypT4a oder ypN+ MIUC, die eine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie (NACC) hatten
 - Patienten mit pT3-pT4a oder pTN+ MIUC ohne NACC und die für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie nicht geeignet sind oder sie ablehnen
 - Radikale Operation in den letzten 120 Tagen
 - Krankheitsfreier Status innerhalb 4 Wochen

Minimales Follow-up, 5,9 Monate
 Medianes Follow-up bei der ITT-Population, 20,9 Monate (NIVO) und 19,5 Monate (PBO)

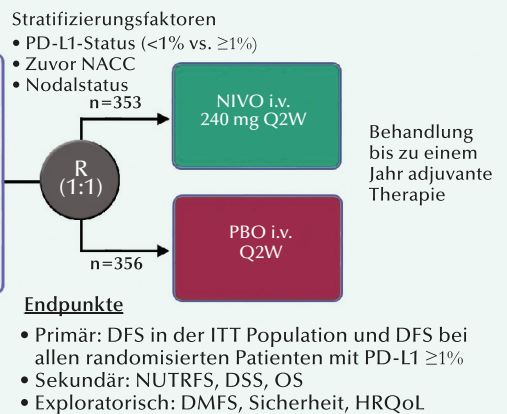


Abb. 1: Studiendesign von CheckMate 274. DMFS = Fernmetastasen-freies Überleben; DSS = krankheitsspezifisches Überleben; HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT = Intention to treat; MIUC = muskelinvasives Urothelkarzinom; NACC = neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie; NUTRFS = Non-urothelial tract recurrence-free survival.

In der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CheckMate 274 wird NIVO vs. PBO bei Patienten mit Hochrisiko-MIUC (Blase, Ureter oder Nierenbecken) nach radikaler Resektion an mehreren Zentren doppelblind geprüft (Abb. 1).

Effektivität

Insgesamt 353 Patienten wurden in den Behandlungsarm mit NIVO (PD-L1 ≥1%, n=140) randomisiert und 356 Patienten kamen zu PBO (PD-L1 ≥1%, n=142). Nach einem medianen Follow-up von ca. 20 Monaten war das mediane krankheitsfreie Überleben bei den Patienten im NIVO-Arm mit 21 Monaten signifikant länger als bei den Patienten im PBO-Arm mit 11 Monaten (Hazard Ratio, 0,70; Tabelle; Abb. 2 links). Die Überlegenheit von NIVO war in der Population mit PD-L1 ≥1% vergleichbar (Hazard Ratio, 0,53, Tabelle; Abb. 2 rechts).

Tabelle: DFS bei ITT-Patienten und Patienten mit PD-L1 ≥1%		Tabelle: DFS bei ITT-Patienten und Patienten mit PD-L1 ≥1%	
Ereignisse/ Patienten	Median (95% KI), Monate	Ereignisse/ Patienten	Median (95% KI), Monate
NIVO 166/353	21,0 (17,1–33,4)	NIVO 52/140	NE (17,1–NA)
PBO 203/356	10,9 (8,3–13,9)	PBO 80/142	10,8 (5,7–21,2)
HR, 0,70 (98,3% KI, 0,54–0,89)		HR, 0,53 (98,9% KI, 0,34–0,84)	
p <0,001		p <0,001	

Auch das DFS und das NUTRFS waren mit NIVO vs. PBO in beiden Populationen günstiger. Die DFS-Verbesserung mit NIVO war über die Subgruppen konstant. Red. ◀

Bajorin DF, Witjes JF, Gschwend J, 2021. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). J Clin Oncol 39(6_suppl): 391-391.

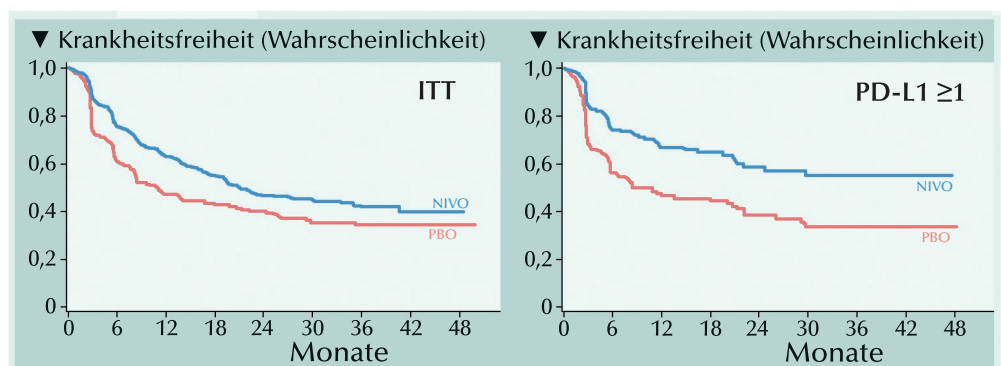


Abb. 2: Krankheitsfreies Überleben (DFS) unter adjuvanter Gabe von Nivolumab (NIVO) versus Placebo (PBO) in der ITT-Population und bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥1%.

• Nivolumab zeigte bei MIUC-Patienten nach radikaler Resektion gegenüber Placebo eine statistisch signifikante und klinisch bedeutende Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens sowohl in der ITT-Kohorte als auch bei den Patienten mit PD-L1 ≥1%.

• Unerwünschte Ereignisse waren beherrschbar und entsprachen denen in früheren Berichten.

• Diese Ergebnisse sprechen für adjuvantes Nivolumab als neue Standardbehandlung für MIUC-Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko trotz neoadjuvanter Chemotherapie oder bei Nichteignung und/oder Ablehnung einer Cisplatin-Chemotherapie.

Platin-refraktäres fortgeschrittenes Urothelkarzinom Real-World-Effektivitätsvergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren

In der Behandlung des Platin-refraktären, lokal fortgeschrittenen/nicht-resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) sind verschiedene Inhibitoren des programmed cell death protein 1 (PD-1) oder seines Liganden (PD-L1) zugelassen. Anhand von Real-World-Daten wurde bei Patienten mit Platin-refraktärem mUC ein Effektivitätsvergleich mit Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab bezüglich der Zeit bis zum Start einer dritten Therapielinie und Überleben vorgenommen.

• In der Real-World-Kohorte Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom nach Progression mit zunächst Platin-basierter Chemotherapie waren die Zeit bis zur Einleitung einer Drittlinientherapie oder zum Tod wie auch das Gesamtüberleben mit Atezolizumab, Nivolumab oder Pembrolizumab nicht signifikant unterschiedlich.

• Diese Ergebnisse können für die Beratung der Patienten hinsichtlich Prognose und Therapiewahl von Nutzen sein.

• Es werden zugleich Maßstäbe für die Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit geliefert, an denen sich die Konzipierung klinischer Studien für die Situation nach dem PD-1/PD-L1-Inhibitor orientieren kann.

Daten auf Patientenebene wurden einer anonymisierten Real-World-Datenbank entnommen. Eignungskriterien waren die Diagnose eines metastasierten Urothelkarzinoms, die Erstlinienbehandlung mit einer Platin-basierter Chemotherapie und nach Progression der Einsatz eines PD-1/L1-Inhibitors als Monotherapie. Die Effektivitätsvergleiche wurden mittels Cox'schem Regressionsmodell abgeleitet. Mit der Verwendung von Matching-Gewichten auf der Basis von Propensity-Scores wurde sichergestellt, dass die miteinander verglichenen Patientengruppen einander entsprechende Charakteristika aufwiesen.

Von 8.168 Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom erfüllten 609 die Anspruchsvoraussetzungen für die Studie. Als Wirkstoffe kamen Atezolizumab (299), Nivolumab (114) und Pembrolizumab (196) in

die Auswertung. Avelumab und Durvalumab wurden aufgrund geringer Fallzahlen im analysierten Datensatz nicht mitberücksichtigt. Das mediane Follow-up seit Beginn der PD-1/PD-L1-Inhibitor-Therapie betrug 6,1 Monate.

Als Unterschiede bei den Baseline-Charakteristika der drei Behandlungsgruppen wurden von den Autoren für Atezolizumab eine Rauchervergangenheit, für Nivolumab der höchste Anteil Hispanics oder anderer Ethnien und für Pembrolizumab die meisten Erstlinienbehandlungen mit einer Cisplatin-basierter Chemotherapie herausgestellt. Bei den in den letzten Jahren begonnenen Zweitlinientherapien war die Anwendung von Atezolizumab zurückgegangen, während Nivolumab nach einem Anstieg wieder abnahm und die Anwendung von Pembrolizumab zunahm.

In den Behandlungsarmen überlappen die Propensitätsverteilungen,

was für die Vergleichbarkeit dieser Therapien spricht. Nach angepasster Gewichtung waren die Behandlungssarme bezüglich potenzieller Störfaktoren allgemein gut ausgeglichen. Nur Rasse/Ethnizität und das Jahr der Initiierung der Zweitlinie wurden in den Vergleichsanalysen als Kovariate behandelt.

Die mediane Zeit bis zur Einleitung der Drittlinientherapie oder Tod (ZDT) mit Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab betrug 4,2, 5,3 bzw. 4,5 Monate (Abb.). In Matching-gewichteten Analysen erreichten diese Unterschiede zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz.

Das mediane OS vom Beginn der Behandlung mit Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab belief sich auf 6,4, 8,0 bzw. 8,3 Monate (einfacher log-rank, $p = 0,57$). Es bestanden für die ZDT und das OS auch keine Unterschiede zwischen Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab in Bezug auf Geschlecht, Rauchervergangenheit, Rasse, Vorliegen der Metastasierung in die Leber oder das Zentralnervensystem, Erstlinien-Platinsubstanz (Cisplatin oder Carboplatin); wie auch nicht bei Karzinomen im oberen und unteren Harntrakt.

Matching-gewichtete Analysen ergaben keine eindeutigen Hinweise auf Unterschiede hinsichtlich der Zeit bis zum Einsatz einer Drittlinientherapie oder dem Überleben zwischen den PD-1/PD-L1-Inhibitoren. Red. ◀

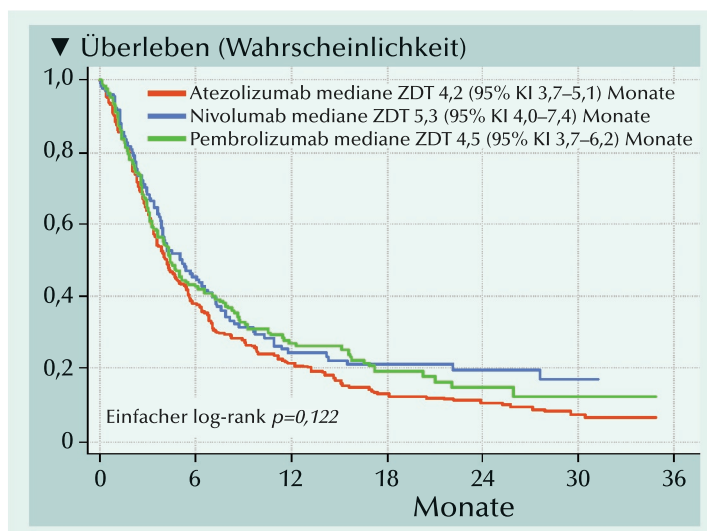


Abb.: Zeit bis zur Einleitung einer Drittlinientherapie oder zum Tod (ZDT) seit Beginn der Zweitlinien-Immuntherapien.

Swami U, Haaland B, Kessel A, et al. 2021. Comparative effectiveness of immune checkpoint inhibitors in patients with platinum refractory advanced urothelial carcinoma. J Urol 205:709-717.

Klinische Bedeutung mehrerer negativer Prostatabiopsien bei Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance

Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs (PCa) unterziehen sich im Verlauf einer Active Surveillance (AS) mehrfach Biopsien. Fallen diese wiederholt negativ aus, wird der Wunschgedanke nach Verschwinden des Tumors unter Umständen durch Internet-Foren genährt. Nun gibt es zwar vereinzelte bestätigte Berichte über Spontanremission von PCa, doch alternativ ist das Vorkommen negativer Kontrollbiopsien unter AS mit größerer Wahrscheinlichkeit auf kleinvolumige Tumore und Probenvariabilität zurückzuführen. Aktuell wurde die klinische Bedeutung aufeinanderfolgender negativer Kontrollbiopsien für PCa-Patienten unter AS untersucht, bei denen ursprünglich ein Niedrigrisiko-Tumor diagnostiziert worden war.

In die Studie wurden Männer mit Niedrigrisiko-PCa aus einer AS-Datenbank aufgenommen, bei denen zumindest 4 Biopsien (Diagnose, Bestätigung und 2 Kontrollen) vorgenommen worden waren. Primärer Endpunkt war die Detektion eines Tumors bei der vierten Biopsie nach 0, 1 oder 2 aufeinanderfolgenden negativen Biopsien. Hinzu kamen Alter, Prostata-spezifisches Antigen (PSA), PSA-Dichte, Gleason-Grad-Gruppe (GG), Anteil positiver Stenzen und Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde.

Bei insgesamt 514 eingeschlossenen Männern lag in 94% der Fälle eine Biopsie der GG1 und in 6% eine Biopsie der GG2 vor. Der mediane PSA-Spiegel bei der Diagnose betrug 5,2 ng/ml mit einer medianen PSA-Dichte von 0,12. Die mediane Nachbeobachtungspe-

riode betrug 112 Monate. Bei 26% der Patienten war die zweite Biopsie negativ, und 7% hatten bei allen 3 Biopsien nach der Diagnose negative Ergebnisse.

Die mediane PSA-Dichte war bei Männern mit einer und denen mit aufeinanderfolgenden negativen Biopsien signifikant geringer als bei Männern mit keiner negativen Biopsie. Insgesamt 36 (7%) Männer hatten bei der vierten Biopsie einen GG3- oder höheren Tumor.

Von 324 Männern ohne jede negative Biopsie nach der Diagnose, hatten 93% bei der vierten Biopsie nachweisbaren Krebs, der in 12 Fällen als ein GG2- oder höherer Tumor eingestuft worden war. Dagegen war nur bei 42 von 78 Männern mit aufeinanderfolgenden negativen Biopsien die vierte Biopsie positiv (7 GG2- oder höhere Tumore; Abb.).

Eine positive vierte Biopsie nach fortlaufend negativen Biopsien war im univariablen logistischen Regressionsmodell bei der Diagnose mit dem Anteil positiver Stenzen (OR 1,09), der PSA-Dichte (OR 1,68) und einer MRT (PI-RADS 4/5) (OR 2,00) assoziiert. Die mediane Zeit bis zur Behandlung betrug 63 Monate.

Nach der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse erreichten 66% der Männer ohne negative Biopsien, 74% der Männer mit einer und 84% der Männer mit aufeinanderfolgenden negativen Biopsien eine 10-jährige Behandlungsfreiheit (log rank $p = 0,02$). Nach univariablen Coxschem Regressionsmodell war die PSA-Dichte bei der Diagnose mit einem höheren Risiko assoziiert (HR 1,74), sich aktiver Behandlung zu unterziehen, während fortlaufende negative Biopsien (HR 0,50) mit einem niedrigeren Risiko der aktiven Behandlung assoziiert waren. Die MRT-Anwendung stand nicht mit dem Risiko der Behandlung in Verbindung. Laut multivariabler Cox-Proportional-Hazard-Analyse mit Adjustierungen für Alter, der GG bei der Diagnose, dem Anteil positiver Stenzen und den MRT-Befunden blieb die PSA-Dichte unabhängig mit dem Risiko der Behandlung behaftet (HR 1,73), während eine negative oder aufeinanderfolgende negative Biopsien keine Signifikanz erreichten. Red. ◀

• **Aufeinanderfolgende negative Kontrollbiopsien korrelieren mit günstigen klinischen Risikofaktoren und sind unabhängig mit nachfolgender negativer Biopsie und geringem Risiko für eine aktive Behandlung assoziiert.**

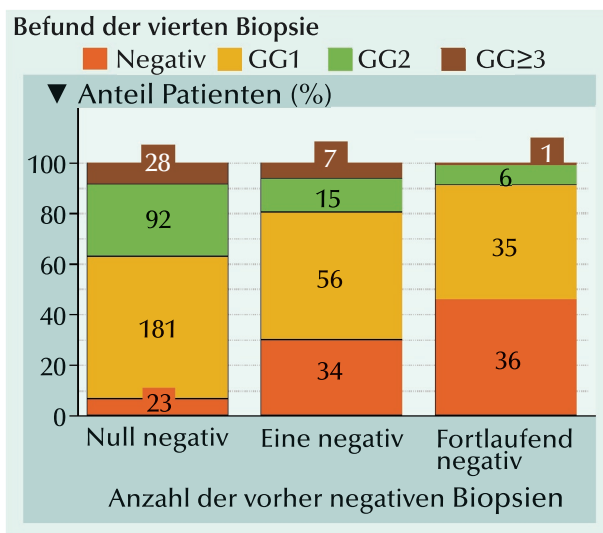


Abb.: Verteilung der Gleason-Grade-Gruppe bei der vierten Biopsie nach 0 negativen, 1 negativen und fortlaufend negativen Prostata-Biopsien nach der Prostatakrebs-Diagnose.

Chu CE, Cowan JE, Fasulo V, et al. 2021. The clinical significance of multiple negative surveillance prostate biopsies for men on active surveillance — does cancer vanish or simply hide? J Urol 205:109-114.

Verzögerte Funktionsaufnahme nach Nierentransplantation ANG-3777 zur Verbesserung der Nierenfunktion

- Bei Patienten, die mit ANG-3777 behandelt wurden, verbesserte sich die Nierenfunktion im Vergleich zu Placebo in kürzerer Zeit.

- Die Effektivität wurde quer durch die Labor- und klinischen Maßstäbe registriert. Sie hielt über 12 Monate an.

- Das Sicherheitsprofil von ANG-3777 war dem mit Placebo-gabe vergleichbar.

Bei Nierentransplantationen kommt es bei der Operation vielfach (20%–50%) zur akuten Schädigung der Niere (AKI; acute kidney injury), durch die sich deren Funktionsaufnahme verzögert (DGF; delayed graft function). Aktuell ist das Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Mimetikum ANG-3777 in der klinischen Entwicklung für die Behandlung einer AKI bei Nierentransplantat-Patienten mit Anzeichen von DGF. In Tiermodellen ließ sich mit ANG-3777, das an den c-MET-Rezeptor bindet, die Apoptose verringern, die Proliferation steigern, wie auch die Organreparatur und -funktion begünstigen.

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2-Studie wurde mit Nierentransplantationspatienten durchgeführt, deren Urinproduktion in 8 aufeinanderfolgenden Stunden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Transplantation <50 ml/h lag, oder bei denen das Verhältnis der Kreatininreduktion vor und 24 Stunden nach der Transplantation <30% war. Die Teilnehmer wurden (2:1) in

eine Gruppe mit 3 i. v. Infusionen von ANG-3777 (2 mg/kg einmal täglich; n=19) und eine Placebo-Gruppe (n=9) randomisiert. Primärer Endpunkt: Anzahl der Tage bis zum Erreichen von 1200 ml Urin in 24 Stunden. Eine Reihe sekundärer Endpunkte wurde deskriptiv ausgewertet.

Primärer Endpunkt

Die mit ANG-3777 behandelten Patienten erreichten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit den primären Endpunkt mit 1200 ml Urin pro 24 Stunden innerhalb von 28 Tagen nach der Transplantation (83,3% versus 50% mit Placebo; log-rank test: $\chi^2 = 2,8$, Abb.; $p=0,09$).

Sekundäre Endpunkte

Die Patienten im ANG-3777-Arm hatten im Vergleich mit denen im Placeboarm einen höheren Anstieg der Urinproduktion, niedrigere Serumkreatinin, eine stärkere Reduktion des C-reaktiven Proteins und des neutrophilen Gelatinsase-assoziierten Lipocalins, weniger Dialysesitzungen, eine kürzere Dialysedauer, weniger Tage Kranken-

hausaufenthalt, signifikant weniger Transplantatversagen und eine höher geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR).

Transplantatversagen und eGFR

Zwei Patienten im Placeboarm widerfuhr Transplantatversagen innerhalb der ersten 12 Monate nach der Transplantation. Im ANG-3777-Arm war das bei keinem Patienten der Fall ($\chi^2 = 4,66$).

Die Differenzen der eGFR zwischen beiden Gruppen am Tag 14, Tag 28, 6. Monat und 12. Monat betragen 12,6, 9,3, 10,9 bzw. 12,7 ml/min/1,73 m².

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen bei einem vergleichbaren Anteil Patienten auf. Pro Patient waren Ereignisse im Placeboarm doppelt so häufig. *Red. ◀*

Bromberg JS, Weir MR, Gaber AO, et al. 2020. Renal function improvement following ANG-3777 treatment in patients at high risk for delayed graft function after kidney transplantation. *Transplantation* 105:443-450.

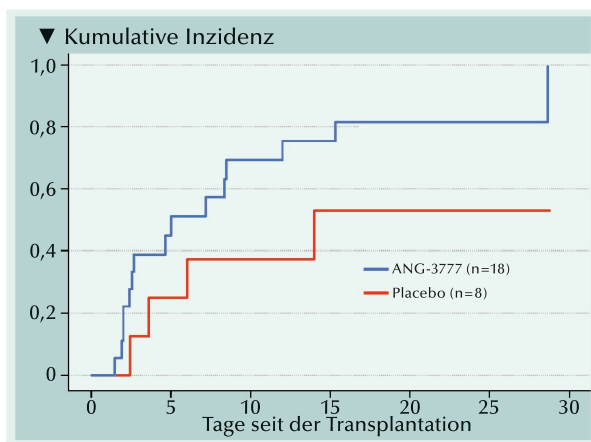


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven der Zeitdauer bis zur Urinbildung von 1200 ml innerhalb 24 Stunden in den beiden Studienarmen.

Proof-of-Concept für ANG-3777 bei Herzoperation-bedingter akuter Nierenschädigung

Von den Patienten, die sich einer Herzoperation mit kardiopulmonarem Bypass unterziehen, erleidet fast jeder Dritte eine herzchirurgisch bedingte (HCB) akute Nierenschädigung (ANS). In 5% der Fälle wird eine Nierenersatztherapie erforderlich. Ver-

gleichbare durch Reperfusionsschaden und nephrotoxische Chemikalien verursachte Nierenschädigungen ließen sich in Tiermodellen durch ANG-3777 abschwächen. Eine verbesserte Nierenfunktion wurde auch bei ANS im Rahmen einer Nierentransplantation nachgewiesen. Mit 'The

Guard Against Renal Damage' wurde eine Proof-of-Concept-Studie auf Phase-2-Ebene aufgelegt, die Daten liefert, um mit ANG-3777 bei HCB-ANS eine Phase-3-Zulassungsstudie für dieses komplexe Krankheitsbild zu konzipieren. *Red. ◀*

Ayad S, Neylan JF, Mayne TJ, et al. 2020. Hepatocyte growth factor mimetic ANG-3777 for cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Kidney Int Rep* 5:2325-2332.

Anzeige

- Bei CNK-Patienten lässt sich durch eine TRT neben den Symptomen eines Hypogonadismus auch die QoL verbessern.
- Von der TRT kann auch eine Verbesserung der bei CNK-Patienten häufig vorliegenden Anämie erwartet werden.

AMS, Aging Males' Symptoms Scale
 CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression
 GFR, Glomeruläre Filtrationsrate
 HKT, Hämatokrit
 IPSS, International Prostate Symptoms Score
 PSA, Prostata-spezifisches Antigen
 SF-36, Short Form Gesundheitsfragebogen
 TG, Triglyceride

Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit durch Testosteron-Behandlung

Bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CNK) liegt häufig Testosteronmangel (TM) vor und hat negative Auswirkungen auf die Lebensqualität (QoL). Somit stellt sich die Frage, inwieweit eine Testosteronausgleichstherapie (TRT) bei solchen Patienten die QoL zur Verbesserung der QoL beitragen kann.

Fünfundzwanzig männliche Patienten mit CNK der Stadien III–IV und einem Testosteronspiegel <350 ng/dl wurden 3 Monate mit Testosteron-Gel behandelt (Gruppe II). Entsprechenden Kontrollen (Gruppe I) wurde empfohlen, während der gleichen Zeitspanne ein Trainingsprogramm zu absolvieren.

In den Gruppen I und II absolvierten 23 bzw. 22 Männer die dreimonatige Therapie. Das mittlere Alter in beiden Gruppen betrug ca. 69 (Mitte der fünfziger bis Mitte der achziger) Jahre. Zu Baseline bestanden zwischen beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Komorbiditäten, Body Mass Index (BMI) und Vitalparametern. Auch die Laborparameter, die Nierenfunktionswerte und die Scores aus verschiedenen Fragebögen (AMS, SF-36, CES-D und IPSS) waren weitgehend ausgeglichen.

Nach dreimonatiger Studientherapie hatten sich in Gruppe I verglichen mit Baseline keine signifikanten Unterschiede im Serumtestosteron-, Hb-, Glukose-, Gesamtcholesterin-, TG-, LDL-, HDL- und PSA-Spiegel, dem Hkt und der GFR sowie des Scores des SF-36, AMS, IPSS, and CES-D und der Griffstärke eingestellt.

In Gruppe II hatte sich die Griffstärke nach der TRT-Behandlung beidseitig erhöht. Der SF-36-Score – ein Maßstab für QoL – war sowohl bei der physischen als auch bei der mentalen Komponente signifikant verbessert. Auch die mittels IPSS beurteilte Blasenfunktion erreichte nach der dreimonatigen Behandlung signifikant bessere Werte. Auf der AMS hatten die Patienten zu Baseline moderate oder schwere hypogonadale Symptome (AMS-Scores: 37–49). Nach der Behandlung waren es lediglich noch milde mentale, physische und sexuelle Sym-

ptome (AMS-Scores von 27–36). Anhand der CES-D-Scores ließen sich signifikant antidepressive Effekte erkennen. Das Hb war signifikant angestiegen. Das Lipidprofil verbesserte sich aufgrund signifikant verringerter TG. Keine Veränderungen resultierten für den Blutzucker, das PSA, die GFR und die Schwere der CNK.

Alle Patienten in Gruppe II erklärten ihre Zufriedenheit mit der TRT und wollten diese fortsetzen. Fünf Patienten der Gruppe II klagten über Hautrötung oder Juckreiz an der Applikationsstelle des Testosteron-Gels. Die Beschwerden wurden jeweils durch einen Ortswechsel der Gel-Applikation und kurzfristige Behandlung mit Antihistaminika behoben. *Red. ◀*

Yeo JK, Koo HS, Yu J, Park MG, 2020. Effects of Testosterone treatment on quality of life in patients with chronic kidney disease. *Am J Mens Health* 14:1557988320917258.

Testosteronausgleich plus Lebensstilintervention bei adipösen, hypogonadalen älteren Männern

Bei älteren Männern sind Adipositas und Hypogonadismus Wegbereiter eines Frailty-Syndroms. Aus Unklarheit über die angemessene Behandlung sollte bestimmt werden, inwieweit eine Testosteronausgleichstherapie (TRT) die Effekte einer intensiven Lifestyletherapie (LT) verstärken kann.

- Bei älteren adipösen Männern mit Hypogonadismus, die sich einer intensiven Lifestyletherapie unterziehen erreicht die durch eine zusätzliche TRT bewirkte weitere Erhöhung der physischen Performance nicht die statistische Signifikanz.

An der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie waren 83 Männer im Alter ≥ 65 Jahren beteiligt, deren Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m² betrug und der Testosteronspiegel in Verbindung mit einem Frailty-Syndrom anhaltend $<10,4$ nmol/l lag. Die Teilnehmer unterzogen sich über 6 Monate einer intensiven „Lifestyletherapie“ (Gewichtsmanagement und sportliches Training), die randomisiert entweder mit Testosteron (LT+TRT) oder mit Placebo (LT+Pbo) ergänzt

wurde. Primär wurden Veränderungen beim Physical Performance Test (PPT)-Score und sekundär Frailty-Messungen, die Körperzusammensetzung, die Knochenmineraldichte (BMD) der Hüfte, und körperliche Funktionen bestimmt.

Physical Performance Test und andere Frailty-Parameter

Der PPT-Score erhöhte sich in der (LT+Pbo)- und der (LT+TRT)-Gruppe im vergleichbaren Ausmaß um 4,6 bzw. 4,9; entsprechend 16% bzw. 17%.

Die maximale Sauerstoffaufnahme war in der (LT+Pbo)-Gruppe stärker als in der (LT+TRT)-Gruppe um 4,0 bzw. 2,8 ml/kg/min erhöht; entsprechend 16% bzw. 23%.

Die Erhöhung der Functional Status Questionnaire (FSQ)-Scores war in beiden Gruppen vergleichbar.

Körperzusammensetzung

Bei etwa gleicher Abnahme des Körpergewichts (9%) verringerte sich die fettfreie Körpermasse in der (LT+TRT)-Gruppe in geringerem Maße als in der (LT+Pbo)-Gruppe

(–1,2 kg vs. –2,4 kg). Auch das Volumen der Oberschenkelmuskulatur nahm in der (LT+TRT)-Gruppe mehr als in der (LT+Pbo)-Gruppe ab (–25 cm³ vs. –263 cm³). Die Fettmasse nahm in der (LT+TRT)-Gruppe um 8,0 kg und in der (LT+Pbo)-Gruppe um 8,2 kg ab – und deren Volumen am Oberschenkel um –262 cm³ bzw. –292 cm³.

Knochenmineraldichte

Die BMD der Hüfte veränderte sich in the (LT+TRT)-Gruppe nicht, während sie in der (LT+Pbo)-Gruppe abnahm (0,006 vs. –0,013 g/cm²).

Kraft, Gleichgewicht und Gang

Das Einwiederholungsmaximum (1-RM) der Gesamtkraft erhöhte sich in beiden Gruppen vergleichbar. Ähnlich war es mit der Dauer, die ein Teilnehmer auf einem Bein

stehen konnte. Keine bemerkenswerten Unterschiede bestanden auch in der für einen Hindernisparcours benötigten Zeit. Letztlich war auch die Erhöhung der Schrittgeschwindigkeit in beiden Gruppen nahezu identisch.

Sexualfunktion, Lebensqualität und Harnsymptome

Die International Index of Erectile Function (IIEF)-Scores für die Orgasmusfunktion, das Sexualverlangen, die Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und Gesamtzufriedenheit erhöhten sich in der (LT+TRT)-Gruppe, nicht aber in der (LT+Pbo)-Gruppe. Die SF-36-Scores (physische Komponente) erhöhten sich in beiden Gruppen vergleichbar. Es wurden keine Veränderungen bei den IPSS-Scores registriert.

Sicherheit

Der Hämatokrit war in der (LT+TRT)-Gruppe und das PSA in beiden Gruppen leicht erhöht.

In der (LT+TRT)-Gruppe ereignete sich eine Lungenembolie, und in der (LT+Pbo)-Gruppe erlitt ein Patient einen Herzstillstand bei den Trainingsübungen. Beide Teilnehmer erhielten rasche ärztliche Hilfe und genesen vollständig. Vier Männer in der (LT+Pbo)-Gruppe und einer in der (LT+TRT)-Gruppe hatten einen PSA-Anstieg um >4 ng/ml mit der Folge der urologischen Abklärung. Drei (LT+Pbo)-Patienten unterzogen sich einer Prostatabiopsie. *Red. ◀*

Barnouin Y, Armamento-Villareal R, Celli A, et al. 2021. Testosterone replacement therapy added to intensive lifestyle intervention in older men with obesity and hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 106:e1096-e1110.

- Die aerobe Kapazität wird durch zusätzliche TRT signifikant erhöht.
- Zudem wird deutlich, dass durch den Testosteron ausgleich nicht nur der mit dem Gewichtsverlust bei Lifestyle-Therapien einhergehende Abbau von Muskulatur und Knochenmineraldichte abgeschwächt wird, sondern sich auch die sexuelle Gesundheit verbessert.

Zusammenhang des Serum-Testosterons und des Sexualhormon-bindenden Globulins mit der Gesamtsterblichkeit bei Männern

Die Serum-Testosteron-Konzentrationen nehmen mit dem Alter ab, während die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) im Serum zunimmt. Die Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen an Serumtestosteron, SHBG und freiem Testosteron (fT) mit der Gesamt- und ursachenspezifischen Mortalität sollten bei Männern analysiert werden.

In der prospektiven UK-Biobank-Kohortenstudie wurden selbstständig lebende Männer im Alter von 40–69 Jahren über 11 Jahre nachverfolgt. Zielparame-ter waren die Gesamtmortalität wie auch die durch atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) und Krebs verursachte Mortalität.

Serum-Testosteron und Mortalität

In univariabler Analyse betrug das HR für das unterste versus höchstes Quintil (Q1 vs Q5) 1,21, allgemeine Tendenz $p < 0,001$. Anhand eines Coxschen Regressionsmodells mit Adjustierungen für Alter, Bauchumfang, Krankheitszustand und weiteren Kovariaten lagen die HR für Q1 bis Q4 alle signifikant ($< 1,00$). In einem

multivariablen Modell unter Einbeziehung von SHBG war nur Q1 mit einer signifikant höheren Gesamt-mortalität assoziiert (HR=1,14).

Die HKE-Mortalität war anhand der Rohdaten mit Testosteron assoziiert (HR=1,33). In multivariablen Modellen ohne und mit SHBG bestand dann keine Assoziation mehr. In univariabler Analyse war Testosteron mit der Krebsmortalität assoziiert. Diese Assoziation bestätigte sich im multivariablen Modell mit SHBG (Q1 vs. Q5, HR=1,20).

Serum-SHBG und Mortalität

Männer mit niedrigem SHBG hatten eine geringere Gesamtmortalitätsrate (Q1 vs. Q5, HR=0,68, $p < 0,001$), wie auch HKE- (HR=0,70, $p < 0,001$) und Krebsmortalitätsrate (HR=0,80, $p < 0,001$).

Bei Männern mit dem Serum-SHBG im untersten Quintil war die durchschnittliche Zeit bis zum Tod infolge jedweder Ursache oder einer HKE am längsten. Im obersten SHBG-Quintil war sie am längsten.

freies Testosteron und Mortalität

In univariablen Analysen ergab sich mit Abnahme der cFT-Quintile eine stufenweise Zunahmen der HR für die Gesamt-, HKE- und krebsbezogene Mortalität. Diese waren in multivariabler Analyse erheblich geschwächt. *Red. ◀*

Yeap BB, Marriott RJ, Antonio L, et al. 2021. Serum testosterone is inversely and sex hormone-binding globulin is directly associated with all-cause mortality in men. *J Clin Endocrinol Metab* 106:e625-e637.

- Niedriges Serum-Testosteron ist bei Männern mittleren Alters und bei älteren Männern unabhängig mit höherer Gesamt- und krebsbezogener, aber nicht mit HKE-verbundener Mortalität assoziiert.
- Ein niedriger SHBG-Spiegel ist unabhängig mit niedriger Gesamt-, HKE- und krebsbezogener Mortalität assoziiert.

Digitale Therapie zur Behandlung von erektiler Dysfunktion

Eine App auf Rezept für die Behandlung von ED dürfte sowohl für den Patienten als auch für den verschreibenden Arzt zunächst recht gewöhnungsbedürftig sein. Das ist auch die Meinung von Prof. Kurt Miller (Berlin), einem Mitinitiator des „digitalisierten Therapieangebots“. Er verweist aber darauf, dass es sich im Grunde um die Digitalisierung einer etablierten Therapie handelt, und dass für eine solche Praktizierung bereits deutlich positive Studiendaten vorlägen.

• Eine digitale Gesundheitsanwendung zur ursächlichen Behandlung von Männern mit ED organischen oder nicht-organischen Ursprungs, soll als leitliniengerechte Therapie eine Versorgungslücke im Bereich ED schließen.

Die digitale Gesundheitsanwendung zur Behandlung von ED basiert auf dem Prinzip des digitalen Coachings, das persönliche multidisziplinäre Rehabilitation mit den Schwerpunkten Herz-Kreislauf-Training, Beckenbodentraining und mentale Unterstützung ermöglicht.

Nutzer der App (iPhone und Android) absolvieren ein 12-Wochen-Programm bestehend aus Beckenbodentraining, physiotherapeutischen Übungen mit Fokus auf Beckenbodenmuskulatur, kardiovaskulärem Ausdauertraining und Übungen zur Achtsamkeit und Körpererfahrung. Patienten erhalten täglich neue Übungen, die in ihrer In-

tensität und Komplexität auf Basis des Feedbacks durch den Patienten personalisiert werden.

Die Therapie dauert in der Regel zwölf Wochen und basiert auf Einheiten, die einer konventionellen Therapie gegen Erektionsstörungen ähneln. Das Programm umfasst drei Bereiche: Mithilfe von Kardiotrainings wie Joggen, Radfahren oder Nordic Walking sollen Nutzer ihren Kreislauf anregen. Zudem gibt es ein Training, das die Beckenmuskulatur stärken soll. Als Alternative zur Behandlung mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren hat sich körperliche Aktivität in der Therapie von ED ebenfalls als wirksam erwiesen – ebenso wie das Training der Be-

ckenbodenmuskulatur. Darüber hinaus erhalten Nutzer ein mentales Training, etwa zum Thema Achtsamkeit und Stressabbau. In der App sehen die Nutzer gleichzeitig ihren Therapiefortschritt und können sich telemedizinisch von einem Urologen beraten lassen.

Das Bundesgesundheitsministerium hat mit dem Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) die regulatorische Grundlage dafür geschaffen, die Digitalisierung im Gesundheitswesen schrittweise und flächendeckend umzusetzen. Wesentlicher Bestandteil sind Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA), die sich als 'App auf Rezept' nun verschreiben lassen. *Kranus Health GmbH* ◀

Thromboserisiko beim Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom (KS), 47,XXY, kann als ein Krankheitsmodell angesehen werden, um das Thromboserisiko beim Hypogonadismus des Mannes und das darauffolgende mit der Testosteron-Behandlung behaftete Risiko zu untersuchen. In einem aktuellen Bericht werden die Häufigkeiten von Thrombose-Risikofaktoren, Thrombose und Thrombose-Mortalität bei KS und deren Verbindung mit der Testosteron-Behandlung dargestellt.

Die dänische Register-Kohortenstudie hatte ein Follow-up von 1995 bis 2016. In ihr wurden erste thrombotische Ereignisse und Thrombose-Mortalität bei 1.155 Männern mit KS und in einer 111.765-köpfigen „gematchten“ Vergleichskohorte aus der allgemeinen Bevölkerung nach Ereignisraten und Hazard Ratios (HRs) bewertet.

Die Inzidenz von venösen Thromboembolien war in der KS-Kohorte höher als in der Vergleichskohorte (HR, 3,95). Zudem waren bei KS auch die Thrombose-Mortalität (HR, 1,76) und die Gesamtmortalität nach arterieller Thrombose (HR, 1,73) erhöht.

Von den KS-Patienten hatten 51,3% keine Verschreibungen für Testosteron eingelöst. Diese nicht behandelten KS-Patienten waren im Durchschnitt 12 Jahre vor den behandelten geboren, und soweit biochemische Daten zur Verfügung standen, waren sie mehrheitlich hypogonadal. Bei KS war die Testosteron-Behandlung mit einer nichtsignifikanten Abnahme der venösen Thromboembolien und der Thrombose verursachten Todesfälle assoziiert.

In einem altersangepassten Modell war die Testosteron-Behandlung bei den KS-Patienten nicht signifikant mit verringerten venösen Thromboembolien assoziiert. Wurden noch Adjustierungen für den

Medikamentengebrauch vorgenommen, erniedrigte sich das HR weiter im nichtsignifikanten Bereich.

In einem altersangepassten Modell, war die Testosteron-Behandlung bei KS-Patienten mit einem nichtsignifikanten Anstieg der arteriellen Thromboembolien assoziiert. Dieser schwand nach Adjustierungen für andere verschriebene Medikationen.

Unter Männern mit KS war die Testosteron-Behandlung mit allerdings nicht signifikant verringerter Thrombose-Mortalität assoziiert. *Red.* ◀

Chang S, Christiansen CF, Bojesen A, et al. 2021. Klinefelter syndrome and testosterone treatment: a national cohort study on thrombosis risk. *Endocr Connect* 9:34-43.

• Thrombosen und Thrombose-Mortalität sind bei Männern mit KS vermehrt.

• Nur die Hälfte aller KS-Patienten erhielt je eine Testosteron-Behandlung, trotz eines offenkundigen Hypogonadismus bei den nicht behandelten.

• Testosteron-Behandlung bei KS war nichtsignifikant mit verringerten Inzidenzraten von venösen Thrombosen und Thrombose-Mortalität assoziiert.

Hypogonadale Männer mit Typ-2-Diabetes Auswirkungen einer Testosterontherapie auf den Knochenumsatz

Hypogonadismus ist mit verringerter Knochenmineraldichte (BMD) und Typ-2-Diabetes (T2D) mit relativ hoher BMD assoziiert. Die Patienten haben jeweils ein erhöhtes Frakturrisiko. Bei hypogonadalen Männern mit und ohne T2D wurden die Knochenreaktionen auf eine Testosterontherapie verglichen.

In der einarmigen, klinischen Open-label-Studie wurden 105 Männer (Alter 40-74 Jahre) mit morgendlichen Testosteron-Werten $<3,0$ ng/ml mit Testosteron behandelt. Die flächenbezogene (a)rea BMD wurden mittels DEXA¹⁾ und die tibiale (v)olumetrische BMD mittels pQCTT²⁾ ermittelt.

Knochenumsatz

Mit Testosteron kam es bei diabetischen Patienten nach 12 und 18 Monaten zu einer Erhöhung der Osteocalcin-Spiegel. Dagegen erfuhren Nicht-Diabetiker eine Osteocalcin-Suppression ($p < 0,001$). Keine signifikanten Veränderungen ergaben sich bei der alkalischen Phosphatase (ALP). Einer vergleichbaren Reduktion zum 6. und 12. Monat in beiden Gruppen folgte eine leichte Erhöhung bei den T2D-Patienten nach 18 Monaten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Veränderungen des antiresorptiven Biomarkers (CTX) zwischen beiden Gruppen nach der Testosterontherapie registriert. Innerhalb der ersten 6 Therapiemonate wurde in beiden Gruppen eine CTX-Suppression gleichen Ausmaßes festgestellt, die bei Diabetikern mit andauernder Behandlung nachzulassen schien. Der CTX in der T2D-Gruppe war nach 18 Monaten im Mittel oberhalb des Baseline-Wertes. Bei Nicht-Diabetikern war er dagegen anhaltend supprimiert. Der Sclerostin-Spiegel stieg bei den Männern mit T2D nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern an. Bei letzteren nahm die Sclerostin-Konzentration ab. Allerdings gab es nach 18 Monaten keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen der Sclerostin-Spiegel zwischen beiden Gruppen.

aBMD

Die aBMD der gesamten Hüfte war zu Baseline in dem T2D-Kollektiv höher als

in dem Nicht-T2D-Kollektiv ($p = 0,02$). Zwischen hypogonadalen Männern mit oder ohne T2D zeigten sich nach der Testosterontherapie bei den Veränderungen der für Alter adjustierten aBMDs keine signifikanten Unterschiede an allen Orten außer an der Lendenwirbelsäule nach 18 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt wies die Lendenwirbelsäule bei Männern mit T2D verglichen mit nicht-diabetischen Männern eine signifikante BMD-Zunahme auf ($p < 0,05$).

vBMD

Die Analyse der vBMD mittels pQCT ergab keinerlei Unterschiede in der Spongiosa (4% der Tibialänge). Dagegen wurden nach 18 Monaten signifikante Unterschiede bei den Veränderungen in der Kortikalis (38% der Tibialänge) festgestellt. Männer mit T2D erfuhren im Vergleich zu nicht-diabetischen Männern eine Zunahme der endostalen und periostalen Umfänge und erhielten den gesamten Knochengehalt ($p < 0,01$). Allerdings war die Abnahme der BMD bei Patienten mit T2D am gleichen Ort größer als bei euglykämischen Patienten ($p < 0,01$).

Red. ◀

• Bei hypogonadalen Typ-2-Diabetikern wird mit einer Testosterontherapie eine stärker verbesserte Knochengesundheit erreicht als bei nicht-diabetischen hypogonadalen Männern.

¹⁾ Dual Energy X-ray Absorptiometry

²⁾ Periphere quantitative Computertomographie

Colleluori G, Aguirre L, Napoli N, et al. 2021. Testosterone therapy effects on bone mass and turnover in hypogonadal men with type 2 diabetes. JCEM doi.org/10.1210/clinem/dgab181

Blasentraining bei Parkinson-Patienten zur Besserung von Symptomen des unteren Harntrakts

- In der Studie wurde der potenzielle Benefit von Blasentraining zur Besserung von LUTS bei Parkinson-Patienten mit und ohne Inkontinenz aufgezeigt.

- Sowohl die konventionelle Beratung als auch das Blasentraining waren mit signifikanten Verbesserungen im Miktionstagebuch und bei Maßstäben der Lebensqualität assoziiert.

- Blasentraining war mit signifikant deutlicherer Wahrnehmung der Patienten von Verbesserungen bei der Miktionsfrequenz und den Beeinträchtigungen des täglichen Lebens assoziiert als nur die konventionelle Beratung.

Patienten mit Parkinson-Krankheit offenbaren häufiger als altersgleiche Kontrollen, an Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) zu leiden. Diese Kombination ist insbesondere mit verminderter Lebensqualität, Stürzen und die Einweisung in eine Langzeitversorgung assoziiert. Die Durchführbarkeit und Effektivität von Blasentraining bei Parkinson-Patienten zur Verbesserung von LUTS wurde untersucht.

In der kontrollierten Einfachblindstudie wurden Teilnehmer mit Parkinson-Krankheit und LUTS zu einem 12-wöchigen Blasentrainingsprogramm (BT) oder konventioneller Beratung (KB) randomisiert. Zur Ergebnisermittlung dienten ein 3-Tage-Miktionstagebuch mit Bestimmung von Volumen und Miktionssfrequenz innerhalb 24 h und vom Kontinenzfragebogen (ICIQ) die Module für überaktive Blase und für Lebensqualität. Koprimary Endpunkte waren die Wahrnehmung von Veränderungen

durch die Patienten und die veränderte Anzahl der Drangepisoden nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Veränderungen bei den ICIQ-Scores, die Miktionshäufigkeit und das Miktionsvolumen.

Die Teilnehmer wurden in eine Gruppe mit Blasentraining (BT; n=20) und in eine Kontrollgruppe mit konventioneller Beratung (KB; n=18) randomisiert. Die Patienten in der BT-Gruppe waren jünger als diejenigen in der KB-Gruppe. Bezüglich der Schwere und Dauer ihrer Parkinson-Krankheit sowie der Levodopa-Äquivalenzdosis waren die Patienten beider Gruppen vergleichbar. Gleiches galt zu Baseline für die Leistungsmerkmale nach dem Miktionstagebuch Bladder und die ICIQ-Scores.

leerungen im Studienverlauf und eine dem entsprechende signifikante Zunahme des entleerten Volumens erkennen. Es bestand ein Trend zu einer Verminderung von Drang- und Inkontinenzepisoden. Die ICIQ-OAB-Scores und QOL-Scores nahmen über 20 Wochen ebenfalls signifikant ab.

Blasentraining vs. Beratung

Bei der Einschätzung des koprimary Endpunkts, der Verbesserung durch die Patienten (Abb.), war das BT der KB signifikant überlegen. Nach 12 Wochen wurde für die BT-Gruppe eine signifikant größere Reduktion bei der Anzahl an Blasenentleerungen innerhalb 24 Stunden (mittlere Abnahme 2,3 Blasenentleerungen für die BT-Gruppe vs. 0,3 für die KB-Gruppe; $p < 0,05$) registriert Red. ◀

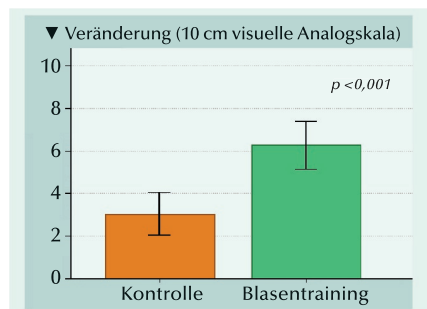


Abb.: Empfindung der Verbesserung durch Patienten nach 12 Wochen.

Veränderungen bei den LUTS

Varianzanalysen ließen eine signifikant reduzierte Anzahl an Blasenent-

D'Agate S, Wilson T, Adalig B, et al. 2020. Impact of disease progression on individual IPSS trajectories and consequences of immediate versus delayed start of treatment in patients with moderate or severe LUTS associated with BPH. World J Urol 38:463-472.

Mittelfristige Ergebnisse der sakralen Neuromodulation bei Patientinnen mit refraktärer überaktiver Blase

Die Sakrale Neuromodulation (SNM) ist eine minimal invasive Therapie für das gegenüber Verhaltensveränderungen und Pharmakotherapie refraktäre überaktive Blasensyndrom (OAB). Aktuell wurde die mittelfristige Effektivität und die Sicherheit einer SNM nebst den prädiktiven Faktoren für ihren Erfolg bei Patientinnen mit refraktärer OAB analysiert.

- Die Erfolgsrate betrug 75% mit einer Komplikationsrate von 14,5% nach einem medianen Follow-up von ~3 Jahren.

Die retrospektive Fallserie umfasst 55 Patientinnen mit refraktärer OAB, die sich nach $\geq 50\%$ iger Verbesserung eines ihrer Symptome während der Testphase der permanenten SNM einer permanenten Implantation unterzogen hatten. Primärendpunkt war der „Erfolg“, definiert als $\geq 50\%$ ige Verbesserung eines kli-

nischen Parameters basierend auf der subjektiven Bewertung des Patientenansprechens. Sekundäre Ergebnisse waren die Anzahl der in 24 h verwendeten Vorlagen, postoperative Komplikationen und die Rate an Reoperationen.

Die mediane Zeit bis zum Follow-up betrug 32 (3,2–105,1) Monate. Beim

letzten Follow-up wurde die SNM anhand der subjektiven Bewertung des Arztes bei 41/55 (74,5%) Patienten als erfolgreich erachtet. Die mittlere Anzahl verwendeter Vorlagen pro 24 h sank von 3,5 auf 1,2 beim letzten Follow-up ($p < 0,001$). Die Patienten bewerteten ihre Symptome selbst wie folgt: 3 (5,5%) „etwas schlechter“, 12 (21,8%) „gleich“,

24 (43,6%) "etwas besser" und 16 (29,1%) "sehr viel besser". Das zeigt, dass 40/55 (72,7%) der Patientinnen aus eigener Sicht eine Verbesserung bei den Blasensymptomen erfahren hatten. Das deckt sich mit der zuvor berichteten objektiven Erfolgsrate von 75,5%.

Von einer Reihe bewerteter Faktoren wurde keiner als Prädiktor für den Erfolg einer SNM identifiziert. Während des Follow-up erfuhren nur 8/55 Patienten Komplikationen:

Schmerzen (n=3), Migration des Kabels (n=2), sowie je eine Migration des Pulsgenerators, Infektion/Wunddehiszenz und Apparatestörung. Ursächlich für insgesamt 10 Reoperationen nach median 21,9 (1–77) Monaten waren Komplikationen (n=5) und das Ende der Batterielaufzeit (n=5).

Der Apparat wurde bei 15 Patienten nach einer medianen Dauer von 24 (1–71) Monaten explantiert. Die Gründe hierfür waren verminderte Apparatetauglichkeit (n=5), Patient

unterzog sich einer Magnetresonanztomographie (MRT, n=4), Schmerz (n=3), Ende der Batterielaufzeit (n=2) und eine Infektion (n=1). Die 5 Patienten mit verminderter Apparatetauglichkeit wurden als Therapieausfälle gewertet. Sie unterzogen sich nach median 24 (11–29) Monaten der Explantation. *Red.* ◀

Kaaki B, Gupta D, 2020. Medium-term outcomes of sacral neuromodulation in patients with refractory overactive bladder: A retrospective singleinstitution study. *PLoS ONE* 15:e0235961.

• Bei Patienten mit refraktärer OAB lässt die Studie für die SNM eine mittelfristige Effizienz und Sicherheit der bei einer allerdings hohen Rate an Reoperationen erkennen.

Effektivität einer kombinierten Verhaltens- und medikamentösen Therapie für Männer mit Symptomen der überaktiven Blase

Verhaltens- und medikamentöse Erstlinientherapien für männliche Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase (OAB) sind zwar effektiv, sie verfehlen in der Regel aber einen heilenden Erfolg. Diesbezüglich sollte untersucht werden, ob die Kombination von Verhaltens- und medikamentöser Therapie bei Männern zu verbesserten Ergebnissen führt als jede der Therapien für sich alleine.

Die Teilnehmer (n=204) waren selbstständig lebende Männer im Alter von 40 Jahren und darüber mit Harndrang (9 oder mehr Blasenentleerungen in 24 Stunden). Sie wurden in drei Gruppen mit jeweils sechswöchiger alleiniger Verhaltenstherapie (VT), alleiniger medikamentöser Therapie (MT) bzw. kombinierter Therapie (KT) randomisiert. Es folgten weitere 6 Wochen kombinierter Therapie für alle drei Gruppen.

Effekte der Individual- und kombinierten Therapie

Die mittlere Anzahl der Blasenentleerungen pro 24 h nahm in allen drei Gruppen während sechs Wochen signifikant ab. Als Reduzierungen wurden für VT, MT und KT 24,7%, 12,7% bzw. 30,5% registriert. Intention-to-Treat-Analysen ergaben nach Adjustierung für die Baseline-Blasenentleerungsfrequenz und Alter signifikant niedrigere Blasenentleerungsfrequenzen in der KT-Gruppe gegenüber der MT-Gruppe, nicht aber gegenüber der VT-Gruppe (**Abb.**).

Die mittlere Nykturiefrequenz nahm in allen drei Gruppen signifikant ab. Die Kovarianzanalyse ließ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zugunsten der KT erkennen. Eine signifikante Abnahme der mittleren Drang-Scores wurde nur in der KT-Gruppe erreicht.

Die Scores beim OAB-Fragebogen und der International Prostate Symptom Score waren in allen drei Gruppen signifikant re-

duziert. Kovarianzanalysen ergaben wiederum eindeutige Vorteile für die KT.

Vergleich der 12-wöchigen Ergebnisse

Nach 12wöchigem Follow-up, nachdem alle drei Gruppen die KT durchlaufen hatten, waren die Verbesserungen der Miktionsfrequenz auch bei jenen am größten, die im ersten Durchgang VT alleine oder MT alleine erhalten hatten (**Abb.**). Die Unterschiede der primären Ergebnisse zwischen den Gruppen waren durch sechs Wochen KT nivelliert.

Die Einschätzung der Patienten von der Verbesserung als besser oder sehr viel besser war über die Gruppen hinweg gleich – ebenso der prozentuale Anteil Patienten mit vollständiger Zufriedenheit nach 12 Wochen: 52% in der Gruppe mit zuerst VT, 52% in Gruppe mit zuerst MT und 47% in der Gruppe mit durchgehender KT. *Red.* ◀

Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM II, et al. 2020. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 180: 411-419.

• Die Ergebnisse liefern bedeutsame Hinweise mit Hinblick auf die Optimierung der Behandlung von OAB-Symptomen bei Männern.

• Obwohl etliche Ärzte kombinierte Behandlungen befürworten binden sie zumeist Verhaltenskomponenten wie Beckenboden-Muskeltraining oder verzögerte Miktions in die Standardtherapie nicht ein.

• Eine Verhaltenstherapie kann durch Pflegepersonal und Physiotherapeuten angeleitet werden und lässt sich in einem breiten ambulanten Umfeld anwenden.

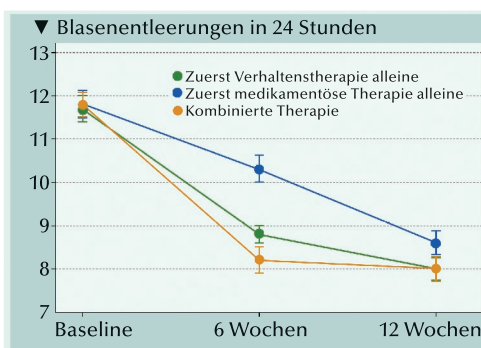


Abb.: Veränderungen 24-Stunden-Blasenentleerungsfrequenzen bei den Einzel- und der kombinierten Therapie nach 6 Wochen Verhaltenstherapie alleine, medikamentöser Therapie alleine oder initialer kombinierter Therapie in den ersten 6 Wochen und nach weiteren 6 Wochen kombinierter Therapie für alle 3 Behandlungsarme.

Verzögerte Funktionsaufnahme nach Nierentransplantation ANG-3777 zur Verbesserung der Nierenfunktion

• Die intrauretere Stentplatzierung war mit weniger stent-
verursachten urete-
ren Beschwerden
behaftet als die
konventionelle
Stentplatzierung.

• Mit der komplett
intraureteren Stent-
platzierung wurde
eine signifikant ver-
besserte stentver-
ursachte Miktions-
häufigkeit tagsüber
registriert.

• Die kiuSP kann
insbesondere bei
Patienten mit leich-
ten Harnsympto-
men vor der Stent-
platzierung von
Vorteil sein.

Schlingenartige (Polaris Loop Stent) Ureterschienen waren mit geringeren Katheter-verursachten Komplikationen als der Doppel-J-Katheter (Pigtail) in Verbindung gebracht worden. Dies war Anlass zur Hypothese, dass eine komplett intrauretere Stentplatzierung (kiuSP), bei der das distale Ende des Ureterkatheters proximal zur Harnleiteröffnung platziert ist, mit dem Katheter verbundene Beschwerden gegenüber der konventionellen Stentplatzierung (kSP), bei der sich das distale Ende des Ureterkatheters in der Blase befindet, verringern kann. In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurden Effektivität und Sicherheit der kompletten intraureteren Stentplatzierung bei Patienten mit Ureterverweilschiene nach ureteroskopischer Lithotripsie bewertet [1]. In dem Bericht blieb offen, welche Symptome der Subdomänen am ehesten von einer kiuSP im Vergleich zu einer kSP profitieren können. Das sollte in Post-hoc-Analysen geklärt werden [2].

Patienten nach Lithotripsie, bei denen eine Ureterschleife eingelegt werden sollte, wurden in eine Gruppe mit kiuST und eine mit kST randomisiert. Der Katheter blieb bis zum Tag 14 nach der Operation liegen. An den postoperativen Tagen (POTs) 3 und 14 wurden die Scores der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung, des Short Form Gesundheitsfragebogens SF-36 sowie der IPSS (International Prostate Symptom Score) und der OABSS (Overactive Bladder Symptom Score) ermittelt [1, 2].

Effektivitätsvergleiche [1]

In die Analysen wurden Daten von insgesamt 80 Patienten (39 kiuSP- und 41 kSP) einbezogen. An den POTs 3 und 14 waren die Schmerz-Scores auf der visuellen Analogskala

in der kiuSP-Gruppe jeweils signifikant niedriger als in der kSP-Gruppe (4,85 vs. 9,78 bzw. 3,15 vs. 6,20).

Der Gesamt-IPSS-Score an den POTs 3 und 14 (10,4 vs 14,9 bzw. 11,7 vs 16,1) und die gesamte Analgetikaanwendung (19,23 vs 88,54 mg) waren in der kiuSP-Gruppe signifikant niedriger. Die SF-36-Veränderungen und die Gesamt-OABSS-Scores unterschieden sich nicht signifikant. Subgruppenanalysen des Schmerzscore in der Leiste und Blasenregion, Restharn und die IPSS-Miktionshäufigkeit tagsüber, der QoL-Index und die OABSS-Miktionshäufigkeit tagsüber waren an den POTs 3 und 14 in der kiuSP-Gruppe signifikant besser als der kSP-Gruppe. Bezüglich der Komplikationsrate waren beide Gruppen gleich.

Die mittleren Veränderungen der IPS- und OABSS-Subscores sind aus der Tabelle ersichtlich: Obwohl zwischen den Miktions- und Speichersymptom-Subscores kein signifikanter Unterschied bestand, war der Speichersymptom-Subscore unabhängig mit einer Verschlechterung des IPSS-QoL-Index infolge Stentplatzierung ($p < 0,001$) assoziiert. Niedrige Baseline-Scores waren sowohl bei den IPSS-Harnsymptomen als auch bei den OABSS-Harnsymptomen mit signifikant schlechteren Ergebnissen korreliert ($p < 0,001$).

Bei der Patientenpopulation insgesamt war der mittlere Gesamt-IPSS in der kiuSP-Gruppe signifikant niedriger als in der kSP-Gruppe (2,84 vs. 5,80, $p = 0,031$). Das galt insbesondere für die Subpopulation Patienten mit milden Symptomen (3,90 vs. 9,05, $p < 0,001$), nicht hingegen bei Patienten mit moderaten/schweren Symptomen. Zwischen den Gruppen der Patientenpopulation insgesamt und denen von Subkategorien der Patienten bestand kein signifikanter Unterschied des Gesamt-OABSS. *Red. ◀*

Post-hoc-Analysen [2]

Eine Post-hoc-Analyse wurde mit den Daten der vorangestellten Studie durchgeführt. Es wurden die mittleren Veränderungen des IPSS und des OABSS von Baseline bis zum POT 14 bestimmt. Sekundäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung bei den IPSS- und OABSS-Subscores von Baseline bis zum POT 14.

Variable	Gesamt	kiuSP	kSP	p
IPSS				
Q1. Restharngefühl	1,16 ± 1,77	1,00 ± 0,24	1,31 ± 0,30	0,095
Q2. Erhöhte Miktionsfrequenz	0,78 ± 1,63	0,56 ± 0,23	0,97 ± 0,27	0,048
Q3. Harnstottern	0,64 ± 3,59	0,25 ± 0,21	1,00 ± 0,75	0,346
Q4. Drang	0,62 ± 1,66	0,25 ± 0,23	0,97 ± 0,27	0,245
Q5. Schwacher Strahl	0,06 ± 1,38	0,15 ± 0,21	0,26 ± 0,22	0,082
Q6. Pressen	0,00 ± 0,91	0,18 ± 0,11	-0,17 ± 0,16	-
Q7. Nykturie	0,36 ± 0,97	0,23 ± 0,13	0,48 ± 0,16	0,242
Miktionssymptome (Q1+3+5+6)	1,86 ± 5,16	1,28 ± 0,57	2,41 ± 0,98	0,172
Speichersymptome (Q2+4+7)	1,76 ± 3,29	1,05 ± 0,46	2,43 ± 0,54	0,038
Lebensqualitätsindex	0,74 ± 2,33	0,51 ± 0,35	0,95 ± 0,37	0,040
OABSS				
Q1. Miktionsfrequenz Tag	0,19 ± 0,68	0,12 ± 0,08	0,24 ± 0,12	0,087
Q2. Nykturie	0,42 ± 0,79	0,33 ± 0,09	0,51 ± 0,14	0,392
Q3. Drang	0,84 ± 1,69	0,48 ± 0,23	1,17 ± 0,28	0,302
Q4. Dranginkontinenz	0,25 ± 0,99	0,17 ± 0,16	0,31 ± 0,14	-

Tab.: Mittlere Veränderung aller Parameter von Baseline bis zum postoperativen Tag 14.

[1] Yoshida T, Inoue T, Taguchiet M, et al. 2019. Efficacy and safety of complete intraureteral stent placement versus conventional stent placement in relieving ureteral stent related symptoms: a randomized, prospective, single blind, multicenter clinical trial. J Urol 202:64-170.

[2] Matsuzaki T, Yoshida T, Murota T, et al. 2020. Complete intraureteral stent placement relieves daytime urinary frequency compared with conventional placement in patients with an indwelling ureteral stent: post-hoc analysis of a randomized, controlled trial. Sci Rep 10: 15892.

Anzeige

Roboterassistierte Harnsteintherapie Bamberger Erfahrungen



David Kajaia
Oberarzt
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und ro-
boterassistierte mini-
malinvasive Urologie,
Bamberg

Einleitung

Urolithiasis ist die am häufigsten vorkommende benigne urologische Erkrankung mit steigender Inzidenz und Prävalenz in den Industrieländern, dies betrifft sowohl Erwachsene als auch Kinder [1]. Die Prävalenzraten für Harnsteine liegen zwischen 1 und 20 %, in Industrieländern >10% [2].

Die endoskopischen und extrakorporalen Methoden zur Harnsteinbehandlung wie extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), starre und flexible Ureterorenoskopie (URS), sowie die perkutane Nephrolithotomie (PCNL) wurden in letzten Jahren kontinuierlich modernisiert. Vor allem die Miniaturisierung der Instrumente, sowie vielfältige und effektive Methoden für die intrakorporale Lithotripsie haben die Harnsteinbehandlung in den letzten Jahrzehnten revolutioniert. So sind Verfahren wie Pyelolithotomie, Ureterolithotomie und Nephrolithotomie, bei denen mittels offener Chirurgie Steine aus der Niere oder dem Harnleiter entfernt werden in den Hintergrund getre-

ten und kommen nur für wenige ausgewählte Indikationen in Frage. Nach dem Einzug und Verbreitung der Laparoskopie und der roboterassistierten Laparoskopie werden nun auch diese seltenen Eingriffe zunehmend minimal invasiv durchgeführt. Durch die simultane Anwendung flexibler Ureterorenoskope können auch multiple Konkremete in komplexen Nierenbeckenkelchsystemen saniert werden.

Seit Oktober 2018 wird in der Bamberger Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie ein daVinci® Roboter für die Behandlung von Harnsteinleiden eingesetzt. In diesem Artikel wollen wir anhand von vier Fällen unsere Erfahrungen im Einsatz des Operationsroboters (daVinci®) zur Behandlung der Urolithiasis sowie weiterer Begleitpathologien teilen.

Fall Nr. 1

Eine 67-jährige Patientin (BMI 27, ASA-Score III) wurde in unserer Klinik zur Behandlung eines linksseitigen Nierenbeckenausgusssteines von 4 cm Größe vorgestellt (Abb. 1). Zwei Therapieoptionen perkutane

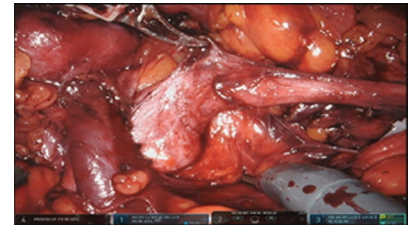


Abb. 2: Intraoperatives Bild mit Darstellung des Harnleiters, des Nierenbeckens, sowie Arteria und Vena renalis.



Abb. 3: Intraoperatives Bild mit eröffnetem Nierenbecken und Darstellung des Steines.



Abb. 4: Geborgener Stein.



Abb. 1: CT-Abdomen mit Darstellung eines 4 cm großen Ausgusssteines der linken Niere.

Nephrolithotomie und roboterassistierte Pyelolithotomie wurden mit der Patientin besprochen. Sie entschied sich für ein roboterassistiertes Vorgehen. Die Operation konnte komplikationslos durchgeführt werden (Abb. 2, 3, 4). Es wurde ein transperitonealer Zugang gewählt. Nach Bergung des Konkremets wurde eine JJ-Harnleiterschleife (Charr. 7) antegrad eingelegt.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die intraoperativ eingelegte Robinsondrainage konnte am zweiten postoperativen Tag entfernt werden. Eine suffiziente Analgesie wurde mit 1 g Metamizol dreimal täglich bis zum dritten postoperativen Tag erreicht. Danach erhielt die Patientin Metamizol nur als Bedarfsanalgesie. Der transurethrale Harnblasenkatheter wurde am dritten postoperativen Tag entfernt. Die Patientin konnte am vierten postoperativen Tag aus der stationären Behandlung beschwerdefrei mit reizlosen Wundverhältnissen entlassen werden.

Zwei Wochen postoperativ stellte sich die Patientin geplant zur Entfernung der Harnleiterschiene vor. Dies erfolgte problemlos. In der sonographischen Kontrolle zeigte sich keine Harnstauung.

Fall Nr. 2

Ein 54-jähriger Patient (BMI 24, ASA-Score II) stellte sich elektiv in unserer Klinik zur Planung der weiteren Therapie aufgrund einer rechtsseitigen Harnstauungsnieren verursacht durch eine kurzstreckige, proximale Harnleiterstriktur nach mehreren Steinsanierungen per URS vor. Die Diagnose wurde ambulant durch ein Ausscheidungsurogramm gesichert. Die **Abb. 5** zeigt hierbei die proximale kurzstreckige Harnleiterstriktur.

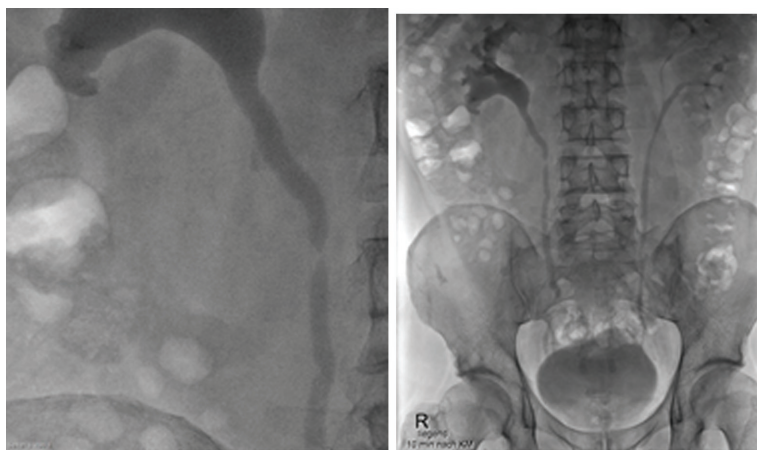


Abb. 5: Präoperative Ausscheidungsurographie.

In einem auswärtigen Krankenhaus wurde zuvor bereits notfallmäßig bei symptomatischer Harnstauung eine rechtsseitige Nephrostomie eingelegt. In der nativen Computertomographie des Abdomens zeigten sich zwei kleine Konkremete im proximalen Harnleiter (**Abb. 6**).

Des Weiteren führten wir eine Fistelfüllung durch, hier bestätigte sich die Diagnose einer kurzstreckigen Harnleiterstenose und Ureterolithiasis rechts (**Abb. 7**).

Zunächst wurde die Indikation zur URS rechts gestellt. Dabei zeigte sich eine filiforme proximale Harnleiterstriktur (**Abb. 8**), sodass die Indikation für eine Ureteroureterostomie und Steinsanierung gestellt wurde.

Es erfolgte eine roboterassistierte Ureteroureterostomie, Harnleitersteinsanierung und Einlage einer JJ-Harnleiterschiene rechts. Intraoperativ erfolgte zunächst eine retrograde Ureteropyelographie und

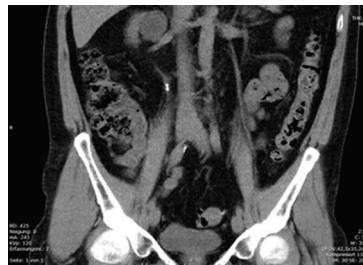


Abb. 6: Präoperative native Computertomographie des Abdomens.

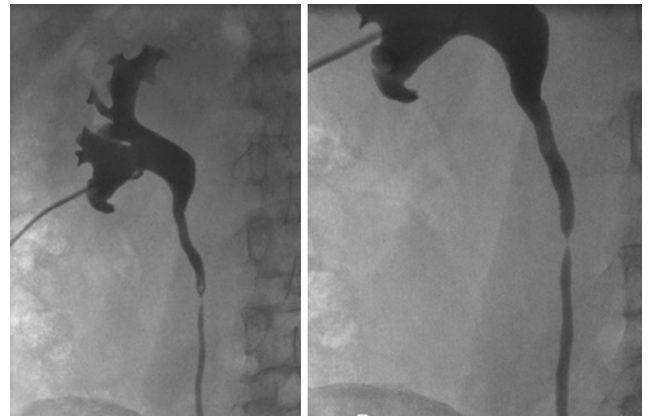


Abb. 7: Präoperative Nierenfistelfüllung.

anschließend wurde ein Ureterkatheter in den Harnleiter eingelegt, so dass die Spitze des Ureterkatheters vor der Stenose zum Liegen kam. Danach wurde der Patient in die Linksseitenlage gebracht und geportet. Nach Freipräparation und Mobilisation des Harnleiters wurde das stenosierte Harnleitersegment exzidiert. Über einen Robotertrokar wurde ein flexibles Ureterorenoskop eingebracht, mit welchem dann die Steinsanierung erfolgte. Anschließend haben wir eine JJ-Harnleiterschiene eingelegt und den Harnleiter mittels End-zu-End-Anastomose mit PDS 5.0 Naht versorgt.

Der intra- und postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die Drainage konnte am zweiten postoperativen Tag ent-



Abb. 8: Intraoperatives Bild bei der Ureteroskopie mit Darstellung einer Harnleiterstenose.



Abb. 9: Progrades Ureteropyelogramm (postoperativ).

fernt werden. Eine suffiziente Analgesie wurde mit 50 mg Palexia bis zum zweiten postoperativen Tag erreicht, danach erhielt der Patient 600 mg Ibuprofen als Bedarfsanalgesie. Der Patient konnte am fünften postoperativen Tag aus der stationären Behandlung beschwerdefrei mit reizlosen Wundverhältnissen entlassen werden.

Sechs Wochen postoperativ stellte sich der Patient geplant zur Entfernung der Harnleiterschleife vor. Dies erfolgte problemlos. Danach wurde eine Fistelfüllung rechts durchgeführt. Hier zeigten sich unauffällige Abflussverhältnisse ohne Hinweis auf eine Harnleiterstriktur (Abb. 9). Anschließend wurde die Nephrostomie entfernt.

Fall Nr. 3

Ein 51-jähriger Patient (BMI 29, ASA-Score II) stellte sich in unserer Klinik notfallmäßig mit Flankenschmerzen links vor. Sonographisch zeigte sich eine Harnstauung sowie eine Nephrolithiasis links. In der nativen Computertomographie des Abdomens bestätigte sich die Nephrolithiasis (Abb. 10). Eine zusätzliche

Diagnose war eine Nierenbeckenabgangsenge und der dringende Verdacht auf einen ca. 4,5 cm großen Pankreasschwanztumor.

Der Patient wurde konsiliarisch in der Klinik für Allgemeinchirurgie im Hause vorgestellt. Zur Ergänzung der Diagnostik führten wir eine Kernspintomographie des Oberbauches, sowie ein Thorax CT durch. Dabei bestätigte sich der V.a. einen Pankreasschwanztumor (Abb. 11) und zusätzlich zeigte sich eine kleine suspekte Leberläsion im Segment III.

Nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung wurde folgendes entschieden: die Kollegen aus der Allgemeinchirurgie resezierten zunächst laparoskopisch den Pankreasschwanztumor und schicken die Präparate zum Schnellschnitt. Sollte dabei Malignität ausgeschlossen werden, dann würde die urologische Abteilung im Anschluss eine laparoskopische roboterassistierte Nierenbeckenplastik mit Steinsanie- rung links durchführen.

Intraoperativ wurde im Schnellschnitt der V.a. einen Azinuszell- tumor (eher gutartig) geäußert, so- dass wir die Operation nach den Allgemeinchirurgen übernommen haben.

Der Patient wurde in die Rechts- seitenlage gebracht und geportet. Teilweise konnten die Portzugän-

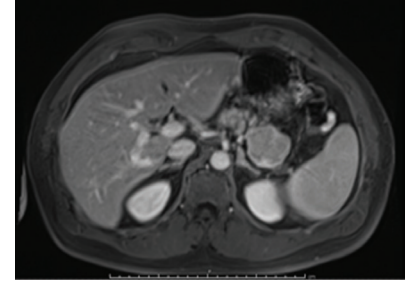


Abb. 11: Magnetresonanztomographie des Oberbauchs zur Erweiterung der Diagnostik bei V.a. Pankreastumor.

ge von der Pankreastumorresektion übernommen werden. Anschließend Etablierung eines Pneumoperitoneums. Nach vollständiger Freipräparation wurde die pyeloureterale Stenose exzidiert und das dilatierte Pyelon zum Teil reseziert. Über einen Robotertrokar wurde ein flexibles Ureterorenoskop eingebracht und es erfolgte die flexible ureterorenoskopische Steinentfernung aus dem unteren Kelch (insgesamt 7 Steine). Anschließend wurde der Ureter lateral auf einer Länge von etwa 3 cm spatuliert. Es folgte die pyeloureterale Anastomose mit zwei fortlaufenden 5.0 monofilen Nähten nach Anderson-Hynes. Eine linksseitige JJ-Harnleiterschleife wurde in Seldinger Technik über einen Terumo- Draht antegrad eingelegt.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Der Patient konnte am 12. postoperativen Tag beschwerdefrei und mit reizlosen Wundverhältnissen entlassen werden.

Die histologische Untersuchung des Pankreastumors ergab einen soliden, pseudopapillären Tumor des Pankreas (SPN). Im Gegensatz zu allen anderen Pankreasneoplasien zeigt dieser eine ungewöhnlich günstige Prognose. Die Leber-PE aus Segment III ergab ein kleines Gallengangsadenom.

Sechs Wochen postoperativ wurde die JJ-Harnleiterschleife links entfernt. In der sonographischen Kon-

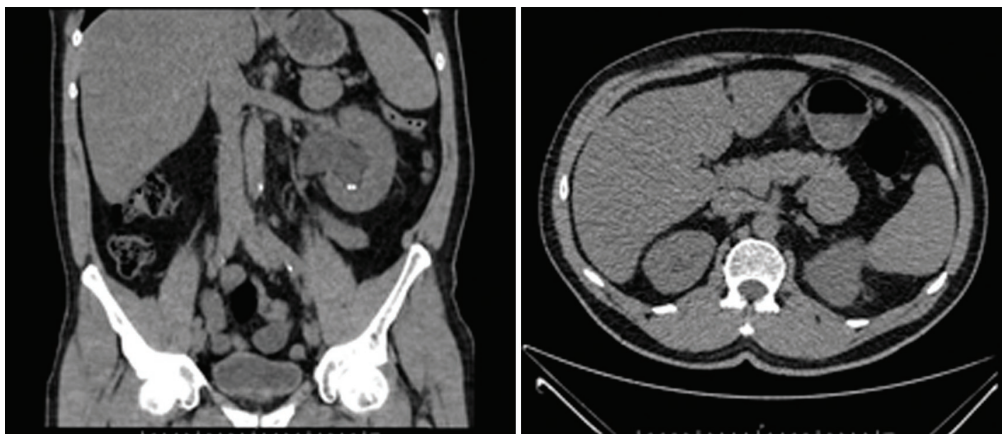


Abb. 10: Native Computertomographie des Abdomens mit Nachweis von Nephrolithiasis, Nierenbeckenabgangsenge und V.a. Pankreasschwanztumor.

trolle zeigte sich ein ektatisches Nierenbeckenkelchsystem. Der Patient war beschwerdefrei. Die kontrollierten Entzündungs- und Retentionslaborparameter waren im Normbereich. Wir veranlassten eine MAG-III-Nierenfunktionsszintigraphie. Diese wurde 7 Wochen postoperativ durchgeführt und zeigte keine urodynamisch relevante Harntransportstörung. Der Patient konnte in die ambulante fachurologische Weiterbetreuung entlassen werden.

Fall Nr. 4

Eine 65-Jährige Patientin (BMI 48, ASA III) wurde in unserer Klinik mit dem sonographischen Zufallsfund der Nephrolithiasis links vorgestellt.

In der nativen Computertomographie des Abdomens zeigten sich multiple bis 5 mm große Konkremente im Nierenbeckenkelchsystem links und ein ca. 4 cm großes Konkrement in der unteren Kelchgruppe (Abb. 12). Nebenförmig zeigte sich ein ampulläres Nierenbecken. Es wurde eine Nierenfunktion links von 25 % in der MAG-III-Nierenfunktionsszintigraphie ermittelt. Ein Hinweis auf eine urodynamisch relevante Harnabflussstörung bestand nicht.

Wir haben die Indikation für eine roboterassistierte Nierensteinsanierung gestellt. Die Operation konnte komplikationslos erfolgen. Nach der Rechtsseitenlagerung der Patientin wurde diese geportet und das Pneumoperitoneum angelegt. Das Nierenbecken wurde freipräpariert und zwischen den vorgelegten Haltenähten eröffnet. Über einen Trokar wurde ein flexibles Zystoskop eingebracht. Die Nierensteine konnten damit entfernt werden. Aufgrund des komplexen Nierenbeckenkelchsystem und Verdachts auf exkludierte Kelchgruppen konnte eine komplette Steinsanierung nicht sicher erreicht werden. Die Einlage einer Nephrostomie als Zugang

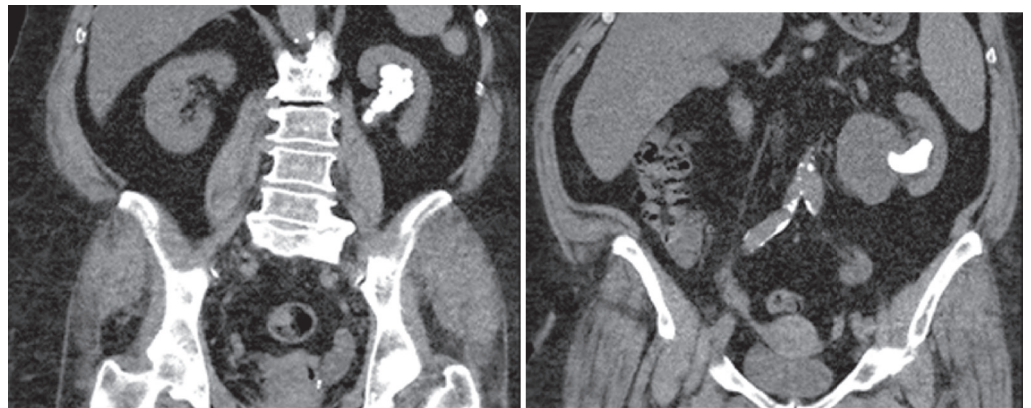


Abb. 12: CT Abdomen: Komplexes Hohlsystem, Adipositas permagna, Nierensteinbildung

zur Bergung der Reststeine erfolgte in zweiter Sitzung.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos mit zeitgerechter Drainagen-Entfernung. Eine suffiziente Analgesie wurde mit 50 mg Palexia zweimal täglich bis zum dritten postoperativen Tag erreicht, danach erhielt die Patientin 1 g Metamizol als Bedarfsanalgesie. In der radiologischen Kontrolle zeigten sich Restkonkremente im Nierenbeckenkelchsystem mit dem größten Durchmesser von 8 mm (Abb. 13). Zwei davon waren in einem exkludierten Kelch lokalisiert. Wir haben die Patientin am siebten postoperativen Tag mit einliegender Nephrostomie entlassen.

Die Restkonkremente wurden im Verlauf mittels perkutaner Nephrolitholapaxie saniert. In gleicher Sitzung erfolgte die Dilatation des engen Kelchhalses der exkludierten unteren Kelchgruppe. Die Nephrostomie wurde im gleichen Aufenthalt bei klinisch und radiologisch unauffälligen Abflussverhältnissen entfernt.

Diskussion

Die am häufigsten angewandten Prozeduren zur operativen Behandlung der Urolithiasis sind die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWL), die starre und flexible Ureterorenoskopie (URS) und die per-

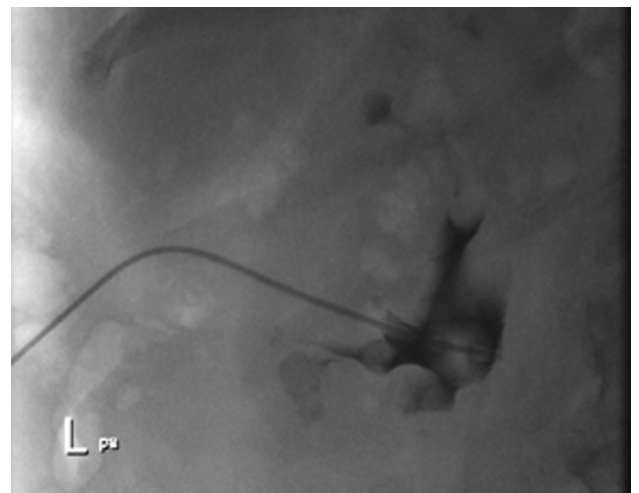


Abb. 13: Postoperatives antegrade Pyelogramm mit Nachweis von Restkonkrementen.

kutane Nephrolitholapaxie (PCNL). Durch die Modernisierung und Miniaturisierung der Instrumente können nun auch komplexe Harnsteine mit o.g. Methoden behandelt werden, sodass immer weniger Indikationen für die offene und laparoskopische Harnsteinbehandlung in Frage kommen [3].

Diese sollen nur in Fällen angewandt werden, in welchen die ESWL, URS oder PCNL entweder schon erfolglos eingesetzt wurden oder nicht erfolgversprechend sind.

Offene und laparoskopische Verfahren zur Steintherapie haben einen besonderen Stellenwert bei gleichzeitig erforderlicher Korrek-

tur anatomischer Abflusshindernisse (z.B. subpelvine Harnleiterstenose), anatomischer Besonderheiten und großer Steinlast [4].

Laut Leitlinien soll heutzutage die offene Steinsanierung als letzte Behandlungsoption in Betracht gezogen werden [5], sodass die laparoskopischen Operationsverfahren für diese seltenen Indikationen immer öfter zum Einsatz kommen.

Für die laparoskopischen Verfahren wurden Steinfreiheitsraten von über 90% ermittelt [6, 7]. Dabei zeigte sich, dass auxiliäre Maßnahmen seltener und kürzer zum Einsatz kamen.

Das roboterassistierte Operieren ist der konventionellen Laparoskopie durch die Flexibilität der Instrumente, bessere Visualisierung und ergonomischer Position des Operateurs vor allem bei rekonstruktiven Eingriffen und komplexen Steinsanierungen überlegen [8].

Die roboterassistierte Pyelolithotomie oder Nephrolithotomie kommt bei großer Steinlast, Ausgusssteinen, Begleitpathologien (z.B. Nierenbeckenabgangsstenose) oder Lageanomalien (z.B. Beckenniere) in Frage.

Verschiedene Arbeiten berichten über hohe Steinfreiheitsraten und zeigen eine akzeptable Anzahl von Komplikationen und Konversionen [9, 10]. So zeigte sich in einer Auswertung von Swearingen et al. 2016 nach Pyelolithotomien eine Steinfreiheitsrate von 96%. Eine Konversion war bei keinem der Patienten notwendig. Fünf Patienten entwickelten eine Clavien-Dindo Komplikation Grad IIIb [11].

Eine vollständige Steinsanierung scheint vor allem bei Patienten mit kompletten Ausgusssteinen problematisch, sodass in solchen Fällen gelegentlich Zweiteingriffe (ESWL, URS, PCNL) oder eine Konversion notwendig sind [9,10,12].

Die Metaanalyse von Bai et al. 2017 verglich bei 901 Patienten ein laparoskopisches Vorgehen mit der PCNL (432 laparoskopische Ope-

rationen und 469 PCNLs). Dabei zeigte sich, dass die Laparoskopie im Vergleich zur PCNL eine höhere Steinfreiheitsrate, weniger postoperative Fieberepisoden, sowie Sepsis und eine niedrigere Transfusionsrate aufwies, bei jedoch längerer Operationszeit und Hospitationsdauer [13].

Die roboterassistierte Ureterolithotomie ist eine Alternative für Patienten mit großen und impaktierten Harnleitersteinen und soll vor allem in Fällen mit Begleitpathologien (z.B. Harnleiterstenosen), welche einen rekonstruktiven Eingriff notwendig machen, in Betracht gezogen werden.

Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass bei Behandlung großer (>1 cm) proximaler Harnleiterkonkremente die PCNL und laparoskopische Verfahren effektiver und sicherer sind als die Ureterorenoskopie [7, 14]. Hierbei war die PCNL mit einer höheren Anzahl an Blutungskomplikationen vergesellschaftet.

Die roboterassistierte Ureterolithotomie zeigt exzellente Steinfreiheitsraten und niedrige Komplikationsraten bei einer deutlich kürzeren Operationszeit im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie [15]. Nur in wenigen Fällen wurden eine Urinleckage und ein postoperativer Ileus dokumentiert.

Ein retroperitoneales Vorgehen scheint mit einer längeren Operationszeit, im Gegensatz zum transperitonealen Vorgehen, bei jedoch gleichen operativen Ergebnissen, verbunden zu sein [16].

Die Single-Port-Roboterchirurgie wird bei Harnsteinsanierung mittlerweile ebenfalls erfolgreich angewandt. Hierzu existieren allerdings bisher nur vereinzelte Berichte [17].

Schlussfolgerung

Die offen-operative und die konventionell-laparoskopische Harnsteintherapie werden zunehmend durch die roboter-assistierte Laparo-

skopie verdrängt. Die aktuelle Datenlage zeigt die Überlegenheit und die Sicherheit der roboterassistierten Chirurgie.

Die Entwicklung der Single-Port-Roboterchirurgie und die Miniaturisierung der Instrumente werden in der Zukunft das perioperative Trauma noch weiter reduzieren.

Der Einsatz der flexiblen Ureterorenoskopie im Rahmen der roboterassistierten Steinsanierung ermöglicht die Bergung, ggf. auch Lithotripsie von Konkrementen in komplexen Nierenbeckenkelchsystemen.

Anhand der dargestellten Fälle können wir zeigen, dass auch große Steine in komplexen Nierenbeckenkelchsystemen und Begleitpathologien erfolgreich behandelt werden können.

Besonders bei adipösen Patienten kann die roboterassistierte Laparoskopie eine geeignete Alternative sein.

Durch das Einbeziehen von anderen Fachdisziplinen und simultanem minimalinvasivem Operieren von nicht urologischen Begleitpathologien (Fall Nr. 3) können Patienten in besonderem Maß profitieren.

Ein retroperitonealer Operationszugang kann in ausgewählten Fällen, wie zum Beispiel bei Vorliegen abdominalen Verwachsungen, in Betracht gezogen werden.

Die Datenlage ist aktuell noch gering, sodass weitere Studien zur Beurteilung des Stellenwerts und der zukünftigen Perspektiven der roboterassistierten Chirurgie in der Harnsteinbehandlung, vor allem im Vergleich mit anderen Therapiealternativen (ESWL, PCNL, URS), notwendig sind. ◀

Verfasser: Kajaia D, Hager B, Kliebisch S, Weingärtner K, Zugor V. Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg.

Korrespondenzadresse: David Kajaia, Oberarzt Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg

Literatur:

[1] Scales CD, Jr, et al. 2012. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 62(1): 160-165.
 [2] Mills L, et al. 2018. Ultrasound for the Diagnosis and Management of Suspected Urolithiasis in the Emergency Department. *J Emerg Med* 54(2): 215-220.
 [3] Basiri A, et al. 2014. Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with renal pelvic stones: a randomized clinical trial. *Urol J* 11:1932.
 [4] S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis
 [5] Türk C, Petrik A, Sarica K, et al. 2016. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 69(3):475-482.
 [6] Wu T, et al. 2017. Ureteroscopic Lithotripsy versus Laparoscopic Ureterolithotomy or Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Large Proximal Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 99: 308.
 [7] Muller PF, et al. 2018. Robotic stone surge-

ry - Current state and future prospects: A systematic review. *Arab J Urol* 16: 35
 [8] Taylor Z, Keating K, Rohloff M, et al. 2020. Robotic management of large stone disease: a case series. *J Robotic Surg* 14: 855-859
 [9] Schulster ML, Sidhom DA, Sturgeon K, et al. 2020. Outcomes and peri-operative complications of robotic pyelolithotomy. *J Robotic Surg* 14: 401-407
 [10] Swearingen R, Sood A, Madi R, Klaassen Z, Badani K, et al. 2016. Zero-fragment nephrolithotomy: a multi-center evaluation of robotic pyelolithotomy and nephrolithotomy for treating renal stones. *Eur Urol* 2016.10.021
 [11] King SA, Klaassen Z, Madi R. 2014. Robot-assisted anatomic nephrolithotomy: Description of technique and early results. *J Endourol* 28:325-329.
 [12] Bai Y, Tang Y, Deng L, et al. 2017. Management of large renal stones: laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy. *BMC Urol* 17(1):75
 [13] Lai S, Jiao B, Diao T, Seery S, Hu M, et al. 2020. Optimal management of large pro-

ximal ureteral stones (>10 mm): A systematic review and meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Int J Surg* 80:205-217
 [14] Wang Y, et al. 2017. Comparison of the efficacy and safety of URSL, RPLU, and MP-CNL for treatment of large upper impacted ureteral stones: a randomized controlled trial. *BMC Urol* 17:50
 [15] Dogra PN, Regmi SK, Singh P, Saini AK, Nayak B. 2013. Lower ureteral stones revisited: Expanding the horizons of robotics. *Urology* 82:95-99
 [16] D'Agostino D, Corsi P, Giampaoli M, Mineo Bianchi F, Romagnoli D, et al. 2019. Mini-invasive robotic assisted pyelolithotomy: Comparison between the transperitoneal and retroperitoneal approach. *Arch Ital Urol Androl* 2;91(2)
 [17] Zhang F, Shan L, Yin J, Liu L, Wang P, et al. 2019. Robot-assisted laparoendoscopic single-site surgery for the simultaneous management of multiple urinary tract calculi: a case report and experience sharing. *BMC Urol*. 2019.

Hypothermie während einer partiellen Nephrektomie bei Patienten mit Nierentumoren

Chirurgen induzieren während der partiellen Nephrektomie eine renale Hypothermie zum Erhalt der Nierenfunktion, ohne dass ein konkreter Nachweis für den Nutzen existiert. Aktuell wurde die Effektivität und Sicherheit der renalen Hypothermie während partieller Nephrektomie untersucht.

In der randomisierten kontrollierten Parallelstudie wurden Ergebnisse partieller Nephrektomien mit Hypothermie versus keiner Hypothermie (Kontrollgruppe) an sechs akademischen Kliniken verglichen. Bei den geeigneten Patienten mit Nierentumor stand eine offene partielle Nephrektomie an. Während der Operation wurden die Patienten nach Abklemmen des Nierenhilus mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 auf einen Interventions- und einen Kontrollarm (I bzw. II) verteilt. Die Operateure und Studienkoordinatoren waren gegenüber der Behandlungszuweisung bis zum Abklemmen des Nierenhilus maskiert. Es wurden die glomerulären Filtrationsraten (GFR) vor und ein Jahr nach der Operation bestimmt. Primäres Studienergebnis war die bei der Plasma-Clearance von ^{99m}Tc -DTPA gemessene mGFR. Für die Studie waren 90% Power vorgesehen, um einen minimal klinisch

bedeutsamen Unterschied in der mGFR von 10 ml/min/1,73 m² auf einem 5%igen Signifikanzniveau nachweisen zu können.

Von 184 randomisierten Patienten fielen insgesamt 23 Patienten aus, so dass im Hypothermie-Arm 79 und im Kontrollarm 82 Patienten für die mGFR-Analyse verblieben. Die Baseline-Messgrößen waren bei den Gruppen mehrheitlich ausgeglichen. Die mediane Zeit für das Abklemmen des Hilus betrug in der Hypothermie-Gruppe 30 Minuten und in der Kontrollgruppe 21 Minuten ($p < 0,001$). Nach Abzug der 10 Minuten in der Hypothermie-Gruppe, die zum Kühlen der Niere benötigt werden, war die Anzahl Patienten mit clamp times ≥ 30 Minuten in den Gruppen I und II mit 15 (16%) bzw. 16 (17%) etwa gleich groß. Auch Tumorgroße, Schnittrand-Status und Histologie waren vergleichbar.

Die meisten Tumore waren klarzellige Nierenzellkarzinome. Bei den nur wenigen chirurgischen Kompl-

kationen gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die mittlere Veränderung der mGFR in den Gruppen I und II betrug 6,6 bzw. 7,8 ml/min/1,73 m². Bei der Primäranalyse mit Adjustierungen für Alter der Patienten, Diabetes und Hypertonie führte Hypothermie nicht zu einer verbesserten 1-Jahres-mGFR. Wenn Patienten nach medianem Alter (<62,2 vs. >62,2), Baseline-mGFR (<45 vs. >45 ml/min/1,73 m²) stratifiziert wurden, ließen sich keine Unterschiede bei der mGFR feststellen.

Sekundäre Endpunkte waren die mGFR und die eGFR der operierten Niere. Ihre mittleren Veränderungen in Gruppe I und II betragen für die mGFR -5,8 bzw. -6,3 ml/min/1,73 m² (10,9 bzw. 13,9%) und für die eGFR -5,7 bzw. -6,2 ml/min/1,73 m². Red. ◀

Breau RH, Fergusson DA, Knoll G, et al. 2021. Hypothermia during partial nephrectomy for patients with renal tumors: a randomized controlled trial. *J Urol* 205:1303-1309.

• **Renale Hypothermie dient während einer partiellen Nephrektomie bei Patienten mit normaler oder leicht beeinträchtigter Nierenfunktion nicht dem Erhalt der Nierenfunktion.**

Mirabegron bei Patienten ≥ 65 Jahre alt mit OAB wet

Patienten mit überaktiver Blase (OAB) sind mehrheitlich im Alter von über 65 Jahren. Bislang gab es keine eigens für diese Altersgruppe prospektiv bestimmten Daten zur Behandlung mit dem $\beta 3$ -Adrenozeptor-Agonist Mirabegron. In einer Studie auf Phase-IV-Ebene (PILLAR) wurde bei älteren Patienten mit OAB und Dranginkontinenz flexibel dosiertes Mirabegron gegenüber Placebo getestet.

- **Effektivität, Sicherheit und Tolerierbarkeit von Mirabegron bestätigten sich über 12 Wochen bei Patienten mit OAB und Inkontinenz im Alter von ≥ 65 Jahren.**

- **Von daher sind die Ergebnisse bei dieser Studienpopulation mit einem beträchtlichen Anteil ≥ 75 -Jähriger klinisch höchst relevant.**

In der doppelblinden Phase-IV-Studie durchliefen selbstständig lebende Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit einer oder mehreren Inkontinenz-Episoden, drei oder mehr Drangepisoden und durchschnittlich acht oder mehr Blasenentleerungen in 24 Stunden eine zweiwöchige Vorbereitungsphase mit Placebo. Danach wurden sie 1:1 für 12 Wochen in eine Gruppe mit 25 mg/d Mirabegron oder eine Gruppe mit Placebo randomisiert. Ab der 4. oder 8. Woche konnte die jeweilige Dosis nach Ermessen des Patienten und des Arztes auf 50 mg/d erhöht werden.

Patienten

Aus einer Population von 2.380 gescreenten Patienten wurden 443 in eine Placebo-Gruppe und 445 zur Behandlung mit Mirabegron randomisiert. Die Mehrheit der Teilnehmer waren weiße Patientinnen – 28% im Alter ≥ 75 Jahre.

Zwischen beiden Gruppen bestanden keine erwähnenswerten Unterschiede bei den demographischen Charakteristika. Die OAB-Merkmale waren in der Mirabegron- und der Placebo-Gruppe vergleichbar.

Knapp die Hälfte der Patienten, die Mirabegron erhielten, wurden von 25 auf 50 mg herauftitriert.

Effektivität

Mit Mirabegron wurden gegenüber Placebo bei den koprimären Endpunkten (Veränderungen der Anzahl Miktionen/24 h und der Anzahl Inkontinenz-Episoden/24 h) signifikante Verbesserungen von $-0,7$ bzw. $-0,6$ registriert.

Signifikante Verbesserungen resultierten in der Mirabegron-Gruppe insgesamt gegenüber der Placebo-Gruppe beim pro Miktion entleerten Volumen (Differenz im Mittel 13,7 ml), der mittleren Anzahl Drangepisoden/24 h und der mittleren Anzahl Inkontinenz-Episoden/24 h ($-0,94$ bzw. $-0,56$).

Bei gleichen Baseline-Befunden veränderte sich die Anzahl Inkontinenz-Episoden/24 h mit Mirabegron bei Patienten im Alter ≥ 75 Jahre um $-1,98$ vs. $-2,09$ bei denen im Alter < 75 Jahre. In der Placebo-Gruppe waren es entsprechend $-1,13$; vs. $-1,66$. Die Veränderungen der Anzahl Miktionen/24 h war bei beiden Altersgruppen hingegen gleich ($-2,33$ bzw. $-2,30$ in der Mirabe-

gron-Gruppe und $-1,58$ bzw. $-1,77$ in der Placebo-Gruppe).

Ein signifikant höherer Anteil Patienten in der Mirabegron-Gruppe als in der Placebo-Gruppe erreichte bis zum Therapieende eine 50% Abnahme der Inkontinenz-Episoden/24 h (72% vs. 60%). Zu keinen Inkontinenz-Episoden/24 h mehr und zur Normalisierung der Miktionshäufigkeit kam es bei 38% vs. 30% bzw. 45% vs. 36% der Patienten.

Sicherheit

Mit der Behandlung im Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse (TEAEs) traten bei 174 Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 209 Patienten in der Mirabegron-Gruppe auf. Die häufigsten TEAEs bei Mirabegron-behandelten Patienten waren Harntraktinfektion, Kopfschmerzen und Diarrhö. Ernsthafte TEAEs wurden bei 12 Placebo-Patienten und 15 Mirabegron-Patienten registriert. *Red. ◀*

Wagga A, Staskin D, Engel E, et al. 2020. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥ 65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). Eur Urol 77:211-220.

Sicherheit und Tolerierbarkeit von Mirabegron bei Patienten ≥ 65 Jahre mit OAB wet

Die häufig zur Behandlung der überaktive Blase (OAB) eingesetzten Antimuskarinika werden mit negativen kognitiven Effekten in Verbindung gebracht. Mit der im Voraus geplanten Analyse der voranstehend referierten PILLAR-Studie zu Effektivität und Sicherheit von Mirabegron in der Behandlung von OAB wet bei Patienten im Alter ≥ 65 Jahre sollten Vergleiche der kognitiven Funktion zwischen Mirabegron und Placebo anhand des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) angestellt werden.

Ambulante Patienten mit OAB-wet wurden nach Alter ($65 < 75 / \geq 75$ Jahre) stratifiziert und 1:1 in zwei Gruppen mit Mirabegron-Behandlung oder Placebo-Gabe randomisiert.

Bezüglich kognitivem Status gab es keine Ausschlusskriterien. Patienten im Mirabegron-Arm erhielten zunächst 25 mg/d. Nach Ermessen der Patienten/Untersucher konnte nach der 4./8. Woche auf 50 mg/d erhöht

werden. Der MoCA-Test wurde zu Baseline und am Ende der Behandlung (EdB, Woche 12) durchgeführt.

Von den 887 randomisierten Teilnehmern, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten ha-

- **In der PILLAR-Studie ließen sich bei Patienten ≥ 65 Jahre nach einer Behandlung mit Mirabegron über 12 Wochen anhand des MoCA keine kognitiven Nebenwirkungen nachweisen.**

ben, waren 72,3% Patientinnen und 28,1% waren ≥ 75 Jahre alt. Sämtliche Patienten hatten ≥ 1 Komorbidität und 94,3% erhielten ≥ 1 Begleitmedikation. Bei nahezu jedem Dritten kamen in der Anamnese psychiatrische Erkrankungen vor. Am häufigsten waren Depression (17,2%), Schlafstörung (15,7%) und Angststörung (11,4%). Die mitt-

leren MoCA-Gesamtscores zu Baseline waren 26,9 in der Mirabegron- und 26,8 in der Placebo-Gruppe. Unter den Patienten mit verfügbaren Baseline- und EdB-MoCA-Daten hatten 27,1% (115/425) der Mirabegron- und 25,8% (106/411) der Placebo-Patienten zu Baseline eine beeinträchtigte kognitive Funktion (MoCA-Gesamtscore < 26). Es be-

standen weder in der Mirabegron-Gruppe noch in der Placebo-Gruppe signifikante Veränderung des adjustierten mittleren MoCA-Gesamtscores von Baseline bis EdB. Red. ◀

Griebing TL, Campbell NL, Mangel J, et al. 2020. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). BMC Geriatrics 20:109.

- Bei den älteren Patienten der OAB-Studienpopulation entsprach die Entwicklung des Kognitionsvermögens bei Behandlung mit Mirabegron der bei Placebo-Gabe.

Der Beta-3-Adrenozeptor-Agonist Mirabegron verbessert bei adipösen Patienten die Glukose-Homöostase

Beiges Fettgewebe ist eine Mischform aus weißem und braunem Fettgewebe mit thermogener Aktivität, die bei Mäusen mit verbesserter Glukose-Homöostase in Verbindung steht. Da Fettgewebe $\beta 3$ -Adrenozeptoren ($\beta 3$ -ARs) enthält, sollte bestimmt werden, ob die Behandlung von adipösen, insulinresistenten Patienten mit dem $\beta 3$ -AR-Agonist Mirabegron, der die Bildung beiger Adipozyten in subkutanem weißem Fettgewebe stimuliert, im Fett- und Muskelgewebe zu Verbesserungen der metabolischen Homöostase führen würde.

Vor und nach der Behandlung mit dem $\beta 3$ -AR-Agonisten wurden orale Glukosetoleranztests und euglykämische Clamps durchgeführt. Hinzu kam die Anfertigung der Gen-Expressionsprofile von Fett- und Muskel-Biopsien mittels histochemischer Analysen. Mittels PET-CT-Scans wurden Volumen und Aktivität von braunem Fettgewebe quantifiziert. Ferner wurden In-vitro-Studien mit Primärkulturen differenzierter Adipo-

zyten und Myoblasten des Menschen durchgeführt.

Glukose-Homöostase

Die Glukose-Homöostase wurde mit einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) und der Bestimmungen der HbA1c-Spiegel bewertet. Der Nüchtern-Blutzuckerspiegel war durch die Mirabegron-Behandlung nicht betroffen. Dagegen verbesserte sich die orale Glukosetoleranz insgesamt signifikant (Abb.). Damit einhergehend war der HbA1c-Wert signifikant verringert.

Insulinsensitivität und Betazellfunktion

Euglykämische Clamps ließen erkennen, dass eine Mirabegron-Behandlung die Glukoseinfusionsrate (GIR) regelmäßig signifikant um etwa 12% erhöht. Unter der Mirabegron-Behandlung erhöhten sich sowohl der insulinogene Index als auch der Dispositionsindex (Produkt aus Insulinsensitivität und Insulinmenge) signifikant. Das spricht für eine verbesserte Betazellfunktion. Zugleich wird deutlich, dass die verbesserte Glukosetoleranz das Ergebnis einer gestärkten Betazell-

funktion und einer verbesserten Insulinsensitivität ist.

„Beiging“

In subkutanem weißem Fettgewebe stimulierte die Mirabegron-Behandlung die Lipolyse, verminderte die Expression profibrotischer Gene und vermehrte alternativ aktivierte Makrophagen. Bei Patienten mit dem meisten subkutanen weißen Fettgewebe wies „Beiging“ die weitestgehende Verbesserung der Beta-Zellfunktion auf. Da sich beiges Fett bei Mirabegron-Behandlung vermehrt, wurde bestimmt, ob die adipöse Beigeumwandlung mit Veränderungen in der Insulinsensitivität oder dem Dispositionsindex korrelierten. Dabei zeigte es sich, dass die Veränderung der Thermogenin (UCP1)-Expression in subkutanem Fettgewebe mit der Veränderung des Dispositionsindex signifikant korrelierte. Das weist auf eine etwaige vorteilhafte Beziehung zwischen beigem Fett und der Beta-Zellfunktion hin. Red. ◀

- Die Mirabegron-Behandlung adipöser, insulinresistenter Patienten ist mit wesentlichen Verbesserungen mehrerer Parameter der Glukose-Homöostase verbunden.

- Da Betazellen und Skelettmuskeln keine $\beta 3$ -ARs exprimieren, ist davon auszugehen, dass das „Beiging“ von subkutanem weißem Fettgewebe durch Mirabegron die abträglichen Funktionen des Fettgewebes vermindert.

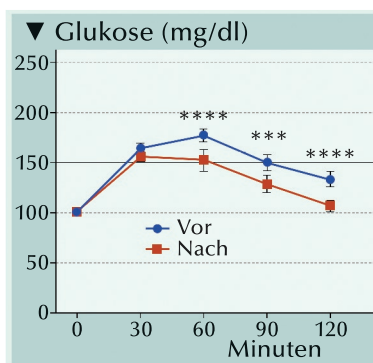


Abb.: Mirabegron-Behandlung (50 mg/Tag) für 12 Wochen verbessert bei adipösen, insulinresistenten Patienten die Glukose-Homöostase. Die OGTTs wurden zu Baseline und nach der Behandlung durchgeführt (n=12) (**p < 0,001, ****p < 0,0001).

Finlin BS, Memetimin H, Zhu B, et al. 2020. The $\beta 3$ -adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans. J Clin Invest 130:2319-2331.

Urologische Tumoren

Highlights vom ASCO GU aus der Behandlung urologischer Entitäten

In den großen Entitäten der urologischen Tumoren, Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom, gab es beim diesjährigen ASCO GU neue Fortschritte zu vermehren. Insbesondere die zielgerichteten und Immuntherapien nahmen in vergleichenden Studien den Stellenwert neuer Standardtherapien ein.

Apalutamid bei metastasiertem Hormon-sensitivem Prostatakarzinom

In der Phase-III-Studie TITAN wurde die Therapie mit Apalutamid bei Patienten mit metastasiertem kastrationssensitivem Prostatakarzinom, gegen Placebo geprüft. Aktuell wurden auf dem ASCO GU die finalen Daten der Studie präsentiert [1]. Mit nunmehr nahezu 4 Jahren Nachbeobachtungszeit konnte die signifikante Überlebensverlängerung durch Apalutamid zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) bestätigt werden.

In der TITAN-Studie erhielten 1.052 Patienten mit metastasierter Erkrankung randomisiert Apalutamid (240 mg qd) plus ADT oder Placebo plus ADT bis zum radiologisch bestätigten Krankheitsprogress. Der duale primäre Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS). An sekundären Endpunkten wurde u.a. das progressionsfreie Überleben ab Randomisierung bis zum Krankheitsprogress der nachfolgenden Therapie ermittelt (PFS2).

Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 44 Monaten zeigte sich eine Risikoreduktion zu versterben von 35% durch die Apalutamid-Therapie (HR=0,65; 95% KI 0,53–0,79; $p < 0,0001$) (Abb. 1). Während der Median bezüglich des OS im Apalutamid-Arm noch nicht erreicht war, betrug das mediane OS im Kontrollarm 52,2 Monate. Nach Adjustierung auf den Effekt des Crossovers von etwa 40% der Patienten des Placebo-

Arms in den Apalutamid-Arm, lag die Risikoreduktion zu versterben bei 48% (HR=0,52; 95% KI 0,42–0,64; $p < 0,0001$). Der Vorteil für die Apalutamid-haltige Therapie wurde für nahezu alle präspezifizierten Subgruppen bestätigt. Auch bezüglich der relevanten sekundären Endpunkte PFS2 (HR=0,62; 95% KI 0,51–0,75; $p < 0,0001$) und Zeit bis zur kastrationsresistenten Erkrankung (CRPC) (HR=0,34; 95% KI 0,29–0,41; $p < 0,0001$) wurde eine deutliche Risikoreduktion durch Apalutamid beobachtet. Die Lebensqualität, gemessen mithilfe des FACT-P-Fragebogens, war in beiden Studienarmen über den Studienverlauf vergleichbar. Bezüglich der Nebenwirkungen wurden keine neuen Signale seit der ersten Analyse der TITAN-Studie beobachtet.

Prostatakarzinom: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nach Docetaxel

Die PSMA (Prostata-spezifisches Membranantigen)-gerichtete Therapie mit radioaktivem Nuklid ist laut nicht-randomisierten Studien eine mögliche Option beim mCRPC. In einer beim ASCO GU präsentierten randomisierten Studie mit 200 Studienteilnehmern wurde ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegen Cabazitaxel verglichen [2].

Ein PSA-Ansprechen $\geq 50\%$, primärer Studienendpunkt, wurde bei 66% der Patienten unter ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus 37% Patienten unter Cabazitaxel beobachtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit der beim ASCO GU präsentierten Auswertung betrug 18,4 Monate. Das mediane PFS war in beiden Therapiearmen gleich (5,1 Monate), nach 12 Monaten waren aber 19% im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617- versus

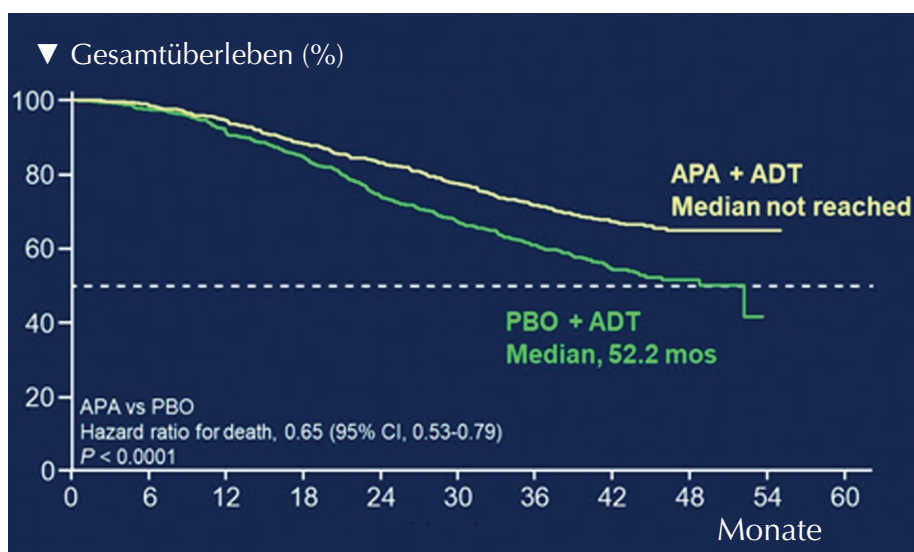


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) unter Apalutamid plus ADT versus Placebo plus ADT (mod. nach [1]).

3% der Patienten im Cabazitaxel-Arm ohne Progress (HR=0,63; 95% CI 0,46-0,86; $p=0,0028$). Ein objektives Ansprechen nach RECIST 1.1-Kriterien zeigten 49% versus 24% der Patienten.

Unter ^{177}Lu -PSMA-617 wurden häufiger Nebenwirkungen Grad 1-2 (54% vs. 40%), aber weniger häufig Nebenwirkungen Grad 3-4 (33% vs. 54%) beobachtet. In einer Erhebung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30-Fragebögen wurden nahezu alle Bereiche von den Patienten numerisch oder signifikant zugunsten der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 beurteilt. Nach 6 Monaten gaben 29% versus 13% und nach 12 Monaten 12% versus 1% der Patienten an, keine Verschlechterung der Lebensqualität zu bemerken. Diese Ergebnisse implizieren, dass ^{177}Lu -PSMA-617 eine neue effektive Wirkstoffklasse für die Behandlung von Patienten mit mCRPC repräsentiert, so das Fazit der Autoren.

RCC: Erstlinientherapie mit Lenvatinib plus Pembrolizumab

In der dreiarmligen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie CLEAR wurde die Kombination von Lenvatinib (20 mg, qd) plus Pembrolizumab (200 mg, q3w) oder Lenvatinib (18 mg, qd) plus Everolimus (5mg, qd) versus die Sunitinib-Monotherapie (50 mg, d1-28, q6w) in der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (aRCC) untersucht [3]. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). 1.069 therapie-naive Patienten mit klarzelligem aRCC und einem Karnofsky Performance Status ≥ 70 erhielten 1:1:1-randomisiert die Studienmedikation. Basierend auf den Ergebnissen zum Datenschnitt am 28. August 2020 wurden die finalen Ergebnisse für das PFS und eine Interimsanalyse bezüglich des OS präsentiert.

Mit einer Hazard Ratio von 0,39 (95% KI 0,32–0,49) für die Therapie mit Lenvatinib plus Pembrolizumab und 0,65 (95% KI 0,53–0,80) für die Therapie mit Lenvatinib plus Everolimus wurde für beide Lenvatinib-Kombinationen ein signifikanter Vorteil gegenüber Sunitinib gezeigt (beide $p < 0,001$) (Abb. 2). Auch für alle relevanten Subgruppen (Alter, Geschlecht, Region, PD-L1-Expression, IMDC-Risikogruppe, Nephrektomie, sarkomatoide Komponenten) wurde das Risiko für einen Krankheitsprogress durch die Pembrolizumab-haltige Kombination um 57-72% (HR=0,28–0,43) und durch die Everolimus-haltige Kombination um 24-45% (HR=0,55–0,76) reduziert. Bezüglich des OS konnte nur für die Lenvatinib-Kombination mit Pembrolizumab ein signifikanter Vorteil gegenüber Sunitinib erreicht werden (HR=0,66; 95% KI 0,49–0,88; $p=0,005$). Dieser Vorteil zeigte sich insbesondere für Patienten mit ungünstigem IMDC-Risiko (HR=0,30; 95% KI 0,14–0,64).

Ein Ansprechen wiesen 71,0% der Patienten unter der Pembrolizumab-Kombination versus 53,5% unter der Everolimus-Kombination versus 36,1% unter Sunitinib auf. Eine komplette Remission erreichten 16,1% versus

9,8% versus 4,2% der Patienten. Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 25,8 Monate im Lenvatinib-Pembrolizumab-Arm, 16,6 Monate im Lenvatinib-Everolimus-Arm und 14,6 Monate im Kontrollarm. Mit einer medianen Therapiedauer von 17,0 versus 11,0 versus 7,8 Monaten wurden häufiger Nebenwirkungen Grad ≥ 3 in den Kombinationsarmen beobachtet (71,6% vs. 73,0% vs. 58,8%). Zum Therapieabbruch von Lenvatinib kam es bei 18,5% bzw. 16,1% der Patienten, Pembrolizumab brachen 25,0% und Everolimus 19,2% der Patienten ab. Die komplette Studienmedikation brachen 9,7%, 13,5% und 10,0% der Patienten in den drei Studienarmen ab. Die Autoren schlussfolgerten, dass Lenvatinib plus Pembrolizumab ein neuer Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klarzelligen RCC ist.

Tivozanib nach Axitinib in späten RCC-Therapielinien

Tivozanib ist ein selektiver VEGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der in der randomisierten, offenen Phase-III-Studie TIVO-3 bei 350 Patienten mit ≥ 2 Vortherapien gegen Sorafenib geprüft wurde. Der primäre Endpunkt,

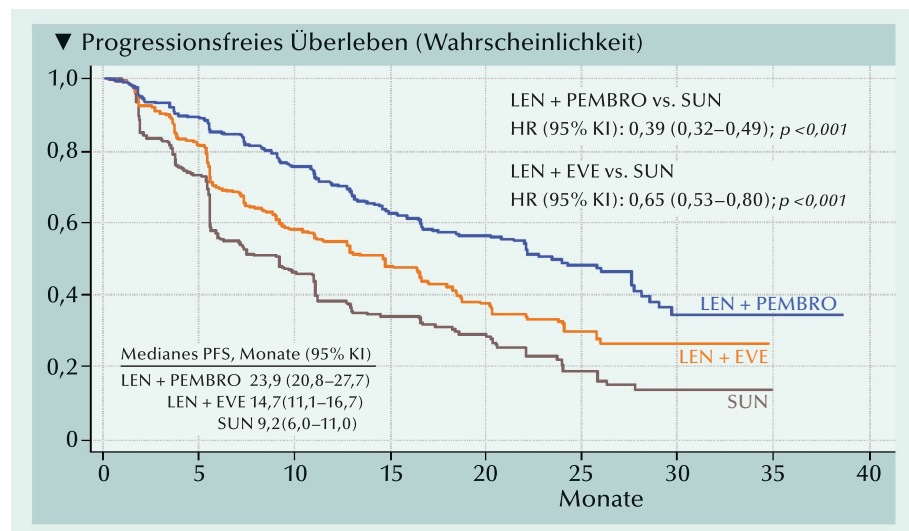


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich von Lenvatinib plus Pembrolizumab, Lenvatinib plus Everolimus und der Sunitinib-Monotherapie (mod. nach [3]).

eine signifikante Verlängerung des PFS, wurde erreicht: Die Patienten lebten median 5,6 vs. 3,9 Monate ohne Krankheitsprogress (HR=0,73; 95% KI 0,56–0,94; $p=0,0165$). Die PFS-Rate betrug nach einem Jahr 28% vs. 11% und nach zwei Jahren 18% vs. 5%.

Beim ASCO GU wurde anhand der Ergebnisse für insgesamt 159 Patienten mit nur zwei Vortherapien gezeigt, dass Tivozanib insbesondere in früheren Therapielinien von Vorteil ist [4]. Das mediane PFS betrug für diese Patienten 5,5 versus 3,7 Monate (HR=0,57; 95% KI 0,39–0,83; $p=0,003$). Ein Ansprechen zeigten 15,2% versus 7,5% der Patienten. Ebenfalls ausgewertet wurden die Daten von 172 Patienten in Bezug auf eine vorangegangene Therapie mit dem TKI Axitinib, der vermehrt als Teil der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Bezüglich des PFS wurde unabhängig von einer vorangegangenen Axitinib-Therapie für Patienten in der 3. oder 4. Therapielinie ein Vorteil für Tivozanib gegenüber Sorafenib bestätigt (medianes PFS: 5,5 vs. 3,7 Monate; HR=0,68). Die Verträglichkeit der Tivozanib-Therapie wurde durch die vorangegangene Axitinib-Therapie nicht beeinflusst.

Adjuvante Nivolumab-Therapie beim Urothelkarzinom

Die radikale Resektion ist der Therapiestandard für Patienten mit muskel-

invasivem Urothelkarzinom (MIUC). Eine adjuvante Therapie wurde bisher nicht regelhaft empfohlen. In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CheckMate -274 erhielten nun insgesamt 699 Hochrisiko-Patienten nach radikaler Resektion eine adjuvante Therapie mit Nivolumab oder Placebo. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Die ersten Ergebnisse der Studie wurden beim ASCO GU veröffentlicht [5].

Das DFS der ITT-Population lag im Median bei 21,0 versus 10,9 Monaten, mit einer Risikoreduktion für einen Krankheitsrückfall um 30% (HR=0,70; 98,31% KI 0,54–0,89; $p<0,001$). Bei einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ war für Patienten im Nivolumab-Arm der Median noch nicht erreicht, während das mediane DFS im Placebo-Arm bei 10,8 Monaten lag. In dieser Subgruppe wurde das Risiko für einen Rückfall durch Nivolumab um 47% reduziert (HR=0,53; 98,87% KI 0,34–0,84; $p<0,001$) (Abb. 3).

Therapie-assoziierte Nebenwirkungen Grad ≥ 3 wurden für 17,0% der Patienten unter Nivolumab vs. 7,2% unter Placebo berichtet. Zu einem Therapieabbruch führten 12,8% vs. 2,0% der Nebenwirkungen (alle Grade). Die Lebensqualität war laut EORTC QLQ-C30-Erhebung in beiden Studienarmen vergleichbar.

Diese Ergebnisse stützen die Nivolumab-Monotherapie als neuen Stan-

dard für die adjuvante Therapie von Patienten mit Hochrisiko-MIUC nach radikaler Resektion, unabhängig vom PD-L1-Status und vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie.

Enfortumab Vedotin effektiv beim vorbehandelten Urothelkarzinom

Ein weiterer Fortschritt in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms wurde mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Enfortumab Vedotin in der Phase-III-Studie EV-301 erzielt [6]. Enfortumab Vedotin ist eine gegen Nectin-4, welches beim Urothelkarzinom überexprimiert wird, gerichtete Therapie. Die EV-301-Studie wurde konzipiert, um eine Überlegenheit von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie bei Patienten zu zeigen, die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einem PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitor behandelt wurden. In der Studie erhielten insgesamt 608 Patienten Enfortumab Vedotin oder eine vor der Randomisierung gewählte Chemotherapie mit Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin. Als primärer Studienendpunkt wurde das OS untersucht.

Die Patienten erhielten die Studienmedikation über eine mediane Dauer von 5,0 versus 3,5 Monate. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,1 Monaten konnte ein Vorteil bezüglich des OS für Enfortumab Vedotin bestätigt werden (HR=0,70; 95% KI 0,56–0,89; $p=0,00142$). Im Median überlebten die Patienten 12,88 versus 8,97 Monate. Das PFS betrug median 5,55 versus 3,71 Monate mit einer Risikoreduktion für einen Progress oder zu versterben um 38% (HR=0,62; 95% CI 0,51–0,75; $p<0,0001$). Es sprachen 40,6% versus 17,9% der Patienten auf die Studienmedikation an, mit Komplettremissionen bei 4,9% der Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm versus 2,7% im Che-

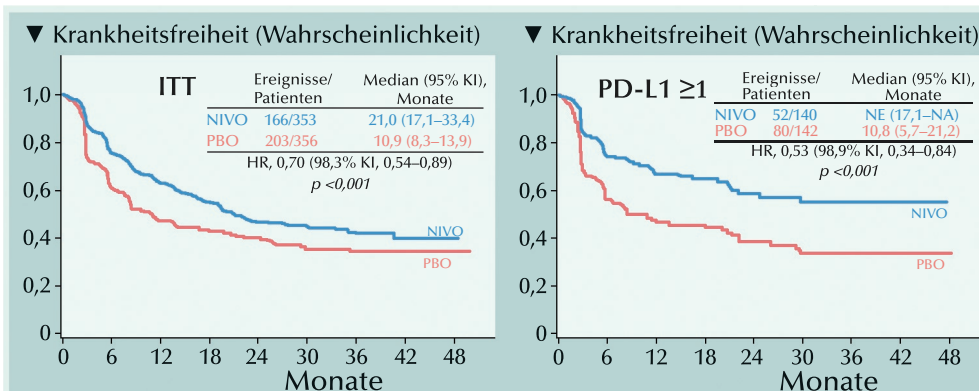


Abb. 3: Krankheitsfreies Überleben (DFS) unter adjuvanter Gabe von Nivolumab (NIVO) versus Placebo (PBO) in der ITT-Population und bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ [5].

motherapie-Arm. Die Krankheitskontrollrate betrug 71,9% versus 53,4%. Die Therapie mit Enfortumab Vedotin wurde gut toleriert und stellt somit eine vielversprechende Option für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom dar. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU), 11.-13. Februar 2021

Literatur:

[1] Chi KN, et al.: Final analysis results from TITAN: A phase 3 study of apalutamide vs placebo in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. ASCO GU 2021, Abstr. #11

[2] Hofman M, et al.: 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel: Updated results including progression free survival and patient-reported outcomes. ASCO GU 2021, Abstr. #6

[3] Motzer R, et al.: Phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib monotherapy as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma

(CLEAR study). ASCO GU 2021, Abstr. #269

[4] Rini BI, et al.: Tivozanib in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) who have progressed after prior treatment with axitinib: Results from TIVO-3. ASCO GU 2021, Abstr. #278

[5] Bajorin DF, et al.: First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab versus placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. ASCO GU 2021, Abstr. #391

[6] Powles T, et al.: Primary results of EV-301: A phase 3 trial of enfortumab vedotin vs chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. ASCO GU 2021, Abstr. #393.

Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom: Zulassung für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib

Die Europäische Kommission hat Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Cabozantinib (Cabometyx®) für die Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie CheckMate -9ER, in der Nivolumab plus Cabozantinib gegenüber Sunitinib das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR) sowie das Gesamtüberleben (OS) signifikant verbesserte. Die Kombination von Nivolumab und Cabozantinib war gut verträglich und entsprach dem bereits bekannten Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe. Die Rate der behandlungsbedingten Nebenwirkungen (TRAE), die zum Therapieabbruch führten, war gering.

Neues Therapieregime: Immuntherapie plus Tyrosinkinaseinhibitor

„Die Kombination von Nivolumab und Cabozantinib verbindet zwei bewährte Wirkstoffe zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die gemeinsam eine überlegene Wirksamkeit über wichtige Endpunkte und Subgruppen hinweg im Vergleich zu Sunitinib in der

CheckMate -9ER-Studie gezeigt haben. Zudem zeigte die Kombination das bereits bekannte und beherrschbare Sicherheitsprofil, welches zu einer niedrigen behandlungsbedingten Abbruchrate führte“, sagte Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm (Jena). „Mit der Zulassung können Ärzte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine weitere Kombinationstherapie anbieten, die zu einer frühzeitigen Krankheitskontrolle beitragen und die Überlebenschancen verbessern kann.“

Die zugelassenen Dosierungsoptionen sind: Nivolumab 240 mg alle zwei Wochen bzw. 480 mg alle vier Wochen intravenös in Kombination mit Cabozantinib 40 mg einmal täglich oral.

Wirksamkeitsvorteile der neuen Erstlinienkombination

Nach einer Mindestbeobachtungszeit von 10,6 Monaten zeigte sich:

- PFS (primärer Endpunkt der Studie): Verdoppelung des medianen PFS 16,6 Monate gegenüber 8,3 Monate; Hazard Ratio [HR]: 0,51; $p < 0,0001$, versus Sunitinib.

- OS: Reduzierung des Sterberisikos um 40% verglichen mit Sunitinib (HR: 0,60; $p = 0,0010$; medianes OS für beide Studienarme nicht abschätzbar).

- ORR: Ansprechrate 55,7% vs. 27,1% unter Sunitinib.

- Unerwünschte Ereignisse: Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 waren vergleichbar mit Sunitinib (75% vs. 71%).

- TRAE-bedingte Abbrüche: Unter den mit Nivolumab und Cabozantinib behandelten Patienten setzten 5,6 % beide Wirkstoffe aufgrund von TRAE ab, 6,6 % setzten nur Nivolumab und 7,5 % nur Cabozantinib ab.

Eine aktualisierte Analyse mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von 16 Monaten zeigte anhaltende Verbesserungen bei der Wirksamkeit unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib. Diese Daten wurden auf dem diesjährigen ASCO GU präsentiert.

Mit 431.000 Neuerkrankungen und mehr als 179.000 Todesfälle ist das Nierenzellkarzinom (RCC) weltweit die häufigste Art von Nierenkrebs bei Erwachsenen. Bei Männern tritt diese Erkrankung etwa doppelt so häufig auf wie bei Frauen. Die höchste Prävalenz wird in Nordamerika und Europa verzeichnet. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten, bei denen ein metastasiertes oder fortgeschrittenes RCC diagnostiziert wurde, liegt bei 13%. ◀

Quelle: Mitteilung der Bristol Myers Squibb GmbH & Co KG.

Metastasierendes Prostatakarzinom

TITAN-Studie bestärkt Einsatz von Apalutamid beim mHSPC

Die finale Analyse der TITAN-Studie zeigte bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) unter Apalutamid (Erleada®) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) eine signifikante Überlegenheit beim Gesamtüberleben. Lange gab es für mHSPC-Patienten keinen gut wirksamen und verträglichen Wirkstoff – bis zur Zulassungserweiterung für Apalutamid Anfang 2020. Basis dafür waren die Ergebnisse der TITAN-Phase-III-Studie.

Lebensverlängerung durch Apalutamid

Der orale, selektive Androgenrezeptorinhibitor Apalutamid bindet direkt an die Liganden-bindende Domäne des Androgenrezeptors (AR). Er blockiert die Androgen-Signalkaskade in Prostatakrebszellen bzw. ihr Wachstum auf mehrere Arten: Er vermindert die Proliferation der Tumorzellen und steigert die Apoptose. Zugelassen war Apalutamid in Deutschland seit 2019 zur Behandlung von Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRCP), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufwiesen. Basierend auf den Ergebnissen der TITAN-Studie erfolgte im Januar 2020 die Zulassung auch zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC).

Ein mHSPC liegt vor, wenn mindestens eine Fernmetastase in der Bildgebung (z.B. Knochenszintigraphie, Computer- oder Kernspintomographie) nachgewiesen wurde und der Tumor noch auf eine konventionelle ADT anspricht.

In die multinationale, randomisierte, doppelblinde Placebokontrollierte Phase-III-Studie TITAN waren 1.052 Patienten mit mHSPC

und einer Läsion in der Skelettszintigraphie eingeschlossen, die vorher mit Docetaxel oder ADT behandelt worden waren. Die Patienten erhielten Apalutamid 240 mg/Tag + ADT (n=525) oder Placebo + ADT (n=527): Unter Apalutamid reduzierte sich das Risiko, einen radiographischen Prozess zu erleiden oder zu versterben um 52%, die Zweijahres-Überlebensrate betrug 82%.

Beim Genitourinary Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology (ASCO GU) stellte Prof. Axel Merseburger nun auch die finale Analyse der Phase-III-Studie TITAN vor.

Nach wie vor zeigte sich unter Apalutamid in Kombination mit einer ADT bei Patienten mit mHSPC weiterhin eine signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben (OS). Das mediane OS war unter dem Androgenrezeptorinhibitor nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten noch immer nicht erreicht, unter Placebo/ADT lag es bei 52,2 Monaten, was einer Reduktion der Sterblichkeit unter Apalutamid um 35% (Hazard Ratio 0,65; Konfidenzintervall 0,53–0,79) entspricht. Diese OS-Verlängerung zeigte sich bei nahezu allen präspezifizierten Subgruppen, unabhängig vom Risiko oder der Metastasenlast. Merseburger berichtete, dass die Überlegenheit von Apalutamid/ADT auch bei einem längeren Follow-up (vorher 22,7 Monate, jetzt median 44 Monate) besteht, obwohl inzwischen ca. 40% der Patienten aus der Placebo-Gruppe nach Entblindung der Studie Apalutamid erhalten hatten. Nach Korrektur für dieses Cross-over in der finalen Analyse reduzierte Apalutamid/ADT im Vergleich zu Placebo/ADT die Mortalität um 48%.

Der explorative Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 (PFS2) wurde unter Apalutamid/ADT vs. Placebo/ADT ebenfalls bereits in der Interims-

analyse signifikant verbessert (HR 0,66). Diese Überlegenheit zeigte sich auch in der finalen Analyse (HR 0,62).

Der Grund für die Verlängerung des PFS2 könnte ein günstiges Resistenzprofil sein, auf das Biomarker-Analysen der TITAN-Studie hinweisen. Denn am Ende der Studie hatten unter Apalutamid/ADT im Vergleich zu Placebo/ADT signifikant weniger Patienten Veränderungen am Androgenrezeptor, die die Wirksamkeit der aktuellen sowie der Folgetherapie beeinträchtigen könnten (48% vs. 67%).

Verzögerte Kastrationsresistenz und geringere Nebenwirkungen

Erstmals wurde in der finalen Analyse der TITAN-Studie gezeigt, dass Apalutamid/ADT vs. Placebo/ADT auch die Zeit bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz signifikant hinauszögert. Denn der Beginn einer Kastrationsresistenz (Progress von mHSPC ins Folgestadium mCRPC) erhöht Schätzungen eines US-amerikanischen Progressionsmodells zufolge das Progressions- und Mortalitätsrisiko erheblich.

Jegliche Nebenwirkungen (96,8% bzw. 96,6%) sowie Grad-3/4 Nebenwirkungen (42,2% bzw. 40,8%) waren unter Apalutamid/ADT vs. Placebo/ADT kaum erhöht und die Lebensqualität (FACT-P-Fragebogen) blieb auch über den Zeitraum von nahezu vier Jahren auf dem Niveau der Placebo-Gruppe. ◀

Helga Vollmer, M. A., München

Quelle: Online Fachpressekonferenz ERLEADA® anl. ASCO GU 2021: Finale Analyse der TITAN-Studie bestärkt Einsatz von EARLEADA® im mHSPC und gibt positive Hinweise zur Sequenz“, Janssen-Cilag am 24. Febr. 2021

Viel Testosteron in wenig Gel: Anwenderfreundliche Therapie bei Testosteronmangel

Zur Behandlung des männlichen Hypogonadismus gibt es eine Reihe von Medikamenten in unterschiedlichen Darreichungsformen. Das Testosterongel Testotop® Gel zeichnet sich durch verschiedene Vorteile aus.

Bei Testosteron-Werten zwischen 8 und 12 nmol/l können Patienten von einer niedrig dosierten Testosterontherapie profitieren. Liegt bei anhaltenden Symptomen ein durchgängig erniedrigter Testosteron-Serumspiegel von unter 8 nmol/l vor, sollte mit einer höher dosierten Therapie behandelt werden. Vor dem Beginn einer T-Therapie müssen mögliche Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Auch regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind während der Behandlung ratsam.

In der ärztlichen Praxis haben sich vor allem die intramuskuläre Injektion und die transdermale Anwendung in Form von Ge-

len bewährt. Testosteron-Gele werden einmal täglich auf die Oberarme, Schultern oder auf den Bauch aufgetragen. Sie unterscheiden sich u.a. in der aufzutragenden Gel- bzw. Hormonmenge und bzgl. des Zeitaufwands, der zum Auftragen, Eintrocknen und Abwaschen benötigt wird. Bei Testotop® Gel, der eine höhere Testosteron-Konzentration hat als andere Präparate (2,5% vs. 1,0%), wird eine geringere Gel-Menge benötigt und die einzureibende Hautfläche kleiner ist. Neben der niedrig dosierten Variante, bei der pro Einzeldosis-Verpackung 62,5 mg Testosteron in nur 2,5 g Gel vorhanden sind, gibt es auch eine höher dosierte Dosis mit 125 mg Testosteron in 5 g Gel. Diese Variante ist für Patienten geeignet, die zur Ersteinstellung oder Dauertherapie aufgrund sehr niedriger Testosteron-Ausgangswerte oder des kompletten Hormonmangels, etwa nach

dem Verlust beider Hoden, eine höhere Dosis benötigen. Bei Testosteron-Werten zwischen 8 und 12 nmol/l reicht die niedrigere Dosierung.

Unter regelmäßiger Kontrolle und gegebenenfalls nötiger Dosisanpassung sollten Testosteron-Serumwerte im unteren bis mittleren Normbereich zwischen 12 und 20 nmol/l angestrebt werden.

Aufgrund der höheren Hormonkonzentration dringt Testotop® Gel schneller in die Haut ein und kann klinischen Studien zufolge bereits 10 Minuten nach dem Auftragen und Einreiben wieder abgewaschen werden – und das bei voller Wirksamkeit [1,2]. ◀

Quelle: Mitteilung der GALENpharma GmbH

Referenzen

[1] Rolf C, Nieschlag E, et al. 2002. Eur J Endocrinol 146(5): 673-679

[2] Rolf C, Nieschlag E, et al. 2002. Clin Endocrinol (Oxf) 56(5): 637-41.

urologen.info

19. Jahrgang 2021

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. 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 Machtens
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
PD 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 Mediadaten vom 01.01.2021

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