

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

Die MRT/TRUS – Fusionsbiopsie der Prostata

Kardiovaskuläre Ereignisse unter Hormontherapie

Ergebnisse aus der RAFT-Studie: Robotische Operation nach fokaler Therapie

Blasenkrebs

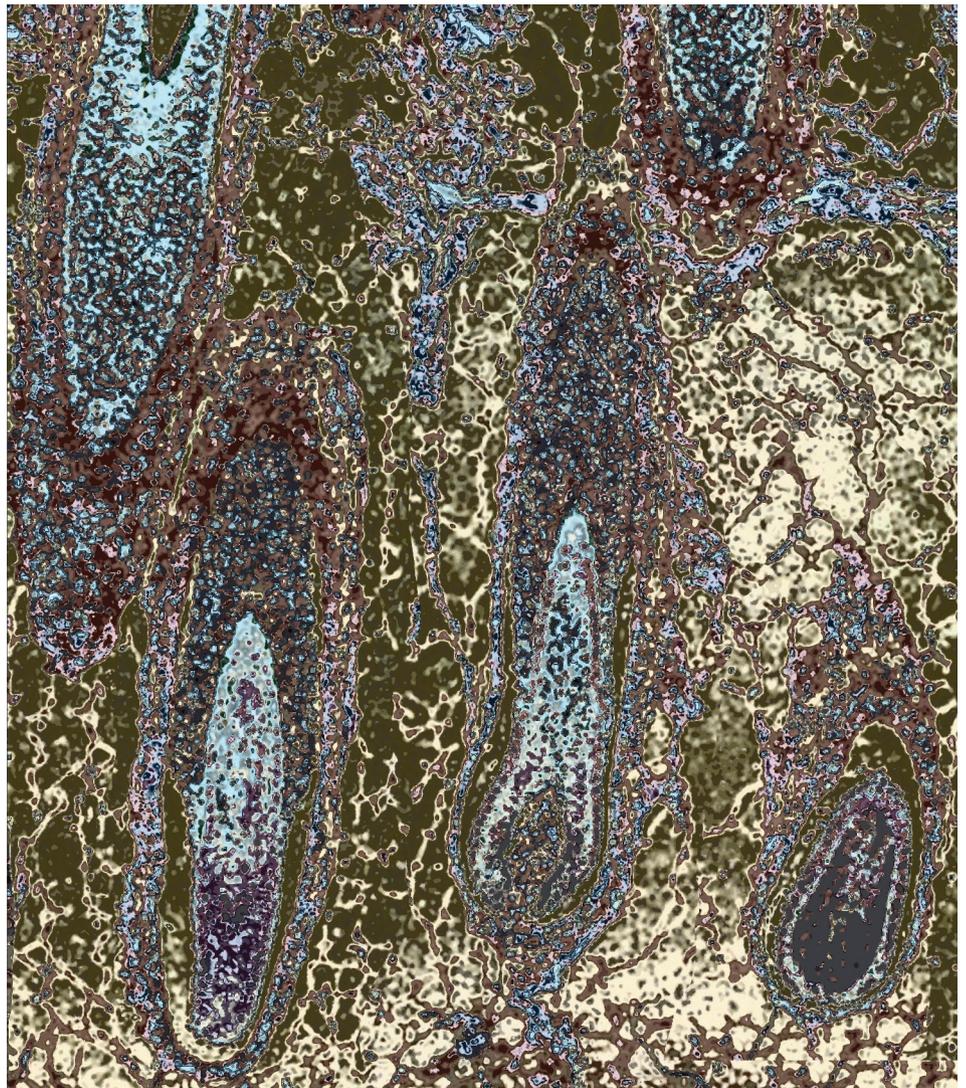
Neoadjuvante Chemotherapie bei Urothelkarzinomen der Blase und des oberen Harntrakts

Intravesikale Gentherapie mit Nadofaragene Firadenovec bei BCG-refraktärem NMIBC

Andrologie

T4Bone-Studie: Effekte einer T-Behandlung auf die Knochen

Ist das Peptidhormon Vasopressin ein endogener Mediator der Erektile Dysfunktion?



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 184-206 **Prostatakrebsdiagnostik**
Die MRT/TRUS – Fusionsbiopsie der Prostata im nicht universitären Alltag
- Prostatakarzinom**
Kardiovaskuläre Ereignisse unter Hormontherapie
CD8⁺ T-Zellinfiltration des Tumors als Überlebensindikator nach radikaler Prostatektomie
Rasterschubmutationen bei Defizienz der Fehlpaarungsreparatur als Marker für Immuntherapieansprechen
Bipolare Androgentherapie macht die Effekte einer ADT rückgängig
- Prostatakrebs-Screening**
Digitale rektale Untersuchung beim PSA-Spiegel 3,0–3,9 ng/ml
- Prostatakarzinom**
Ergebnisse aus der RAFT-Studie: Robotische Operation nach fokaler Therapie
Ergebnisvergleich von robotischer Salvage-Prostatektomie mit Retzius-sparender versus Standardmethode
- Urothelkarzinom**
Neoadjuvante Chemotherapie bei Urothelkarzinomen der Blase und des oberen Harntrakts
- Chemoresistenter Urothelkrebs**
Risikostratifizierung und Prognose bei Behandlung mit Pembrolizumab
- Urothelkrebs der Harnblase**
Wiederbelebung „terminal“ erschöpfter CD8⁺ TILs mit Kblockade von PD-1 und TIGIT
- Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom**
Intravesikale Genterapie mit Nadofaragene Firadenovec bei Patienten mit BCG-refraktärem NMIBC
- Berichte vom ESMO 2021**
- Nierenzellkarzinom**
Patientenberichtete Ergebnisse zur adjuvante Therapie mit Pembrolizumab vs. Placebo
Lenvantinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib in der Phase-III-Studie CLEAR: Subgruppenergebnisse und Toxizität
Erstlinienbehandlung mit Nivolumab in Kombination mit alternativem Dosierungsschema von Ipilimumab
Einfluss von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben bei Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib
- Fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom**
Behandlung mit Belzutifan plus Cabozantinib
- Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom**
Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib: Effektivität und korrelative Analysen beim sarkomatoiden Nierenzellkarzinom

ANDROLOGIE

- 207-211 **T4Bone-Studie: Effekte einer Testosteronbehandlung auf die Mikroarchitektur der Knochen und die Knochenmineraldichte**
Berichte vom DVR-Kongress: Reproduktionsmedizin
Kognitive Resonanz auf Testosteronsubstitution zusammen mit intensiver Lebensstilintervention bei adipösen, hypogonadalen älteren Männern
Ist das Peptidhormon Vasopressin ein endogener Mediator der Erektile Dysfunktion?

PHARMAFORUM / Meldungen / NEWS

- 212-215 **Androgendeprivationstherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms**
Unkomplizierte Harnwegsinfektionen: Behandlung mit Nitroxolin
mCRPC: Post-hoc-Analysen der TITAN-Studie
Neue Erstlinientherapie beim mCRPC: Kombination von Olaparib plus Abirateron
- Impressum**

Die MRT/TRUS – Fusionsbiopsie der Prostata im nicht universitären Alltag

Benjamin Hager¹, David Kajaia¹, Karl Weingärtner¹, Timm Heidorn², Naoki Loza², Hans Schneider², Vahudin Zugor¹

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

²Klinik für Diagnostische Radiologie, Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Sozialstiftung Bamberg



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

Einleitung

Die MRT/Ultraschall Fusionsbiopsie der Prostata wird heutzutage mehr und mehr zum Standard in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms. Diese Entwicklung wird sich vor dem Hintergrund mittlerweile verfügbarer Studien [1-3] und den damit einhergehenden aktualisierten Empfehlungen der EAU- und S3-Leitlinien [4, 5] zukünftig noch verstärken. In der vorliegenden Studie wollten wir unsere Ergebnisse, nach Etablierung eines MRT/TRUS-Biopsie-Protokolls, analysieren und mit der aktuell verfügbaren Literatur vergleichen.

Methodik

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnten insgesamt 113 Patienten zwischen Januar und Oktober 2021 eingeschlossen werden. Die Prostatabiopsien erfolgten ausschließlich perineal, hierfür wurde ein Bk5000-Ultraschall-Gerät genutzt. Die **Abbildung 1** zeigt exemplarisch einen Patienten mit einer

auffälligen Läsion in der rechtsseitigen anterioren peripheren Zone. Im Vorfeld wurde bei jedem Patienten ein multiparametrisches MRT der Prostata durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der MRT-Bildgebung konnte in unserer Radiologie durchgeführt werden. Im Falle eines auswärtigen Befundes erfolgte eine Zweitbefundung. Zuständig für die Befundung und Konturierung sind speziell ausgebildete Kollegen der Radiologie. Dies stellt ein entscheidendes Kriterium für eine fortwährend Qualitätssicherung dar [6]. Es wird aktuell die Klassifikation nach PI-RADS v2.1 [7] genutzt.

Die Biopsien wurden in Narkose durchgeführt und die Patienten erhielten präoperativ eine Single-Shot-Antibiose. Bei vorliegenden Risikofaktoren (rez. Infekte, vorherige Krankenhausaufenthalte etc.) oder Allergien wurde die Medikation angepasst, ggf. wurde im Vorfeld ein Rektalabstrich zur Bestimmung der Standortflora abgenommen.

Ergebnisse

Die deskriptive Beschreibung der Patientengruppe ist in **Tab. 1** aufgeführt. Die Auswertung der relevanten PI-RADS-Läsionen (definiert als >PI-RADS 2) zeigte, dass der positive Anteil (d.h. Nachweis von Malignität) bei PI-RADS 3 bei 22,3% lag, bei PI-RADS 4 bei 74,5% und bei PI-RADS 5 bei 88,9% (**Abb. 2**). Die Auswertung der positiven Befunde im Hinblick auf den Gleason-Score ist in **Tab. 2** aufgeführt. Der Anteil signifikanter Karzinome (>Gleason 6) lag bei 86,1%.

Diskussion

Die Entwicklung der MRT Bildgebung und der Biopsietechnik im letzten Jahrzehnt führten zu einer deutlichen Verbesserung der Prostatakarzinom-Diagnostik. Zum einen wurde die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome im Vergleich zur Standard-12-fach-Prostatabiopsie angehoben und zum anderen erfolgt die Biopsie nun zunehmend über einen perinealen Zugang.

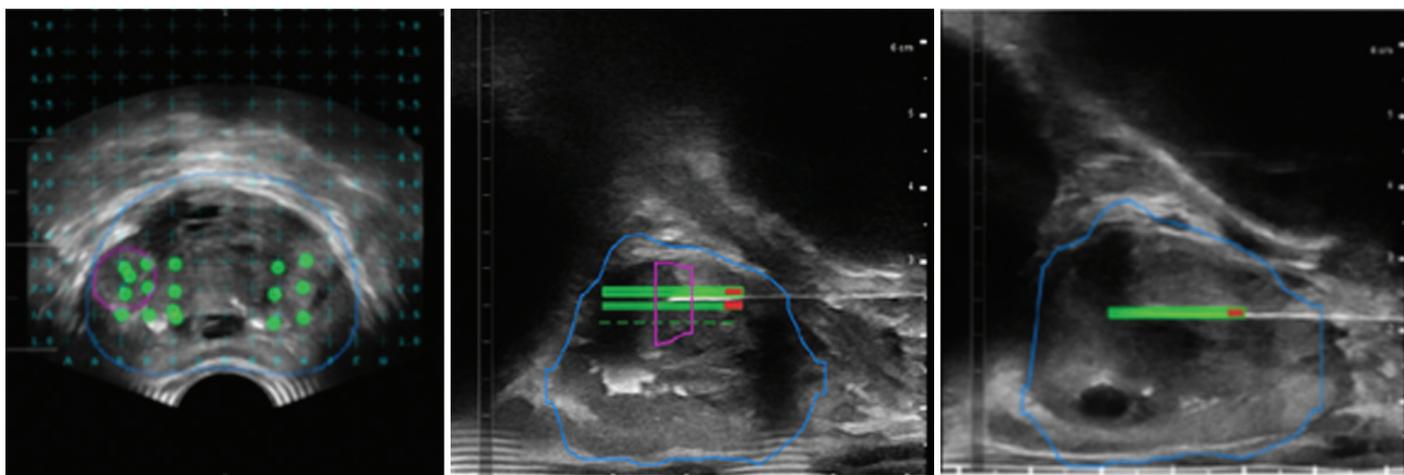


Abb. 1: Untersuchungsbilder einer MRT/TRUS-Fusionsbiopsie.

Die diagnostische Überlegenheit der MRT/TRUS Fusionsbiopsie wurde mittlerweile in zwei prospektiv randomisierten Studien (PROMIS und PRECISION) nachgewiesen [1, 3]. Darüber hinaus konnte auch der Vorteil einer Reduktion von postoperativen Infekten, durch den perinealen Zugang, belegt werden [8, 9].

Diese Studienergebnisse führten schließlich auch zu den aktuellen Leitlinienempfehlungen [4, 5]. Sowohl die S3-Leitlinie, als auch die EAU-Leitlinie sehen das multiparametrische MRT der Prostata in der Primärdiagnostik.

Schlemmer et al. schrieben aktuell, dass die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie in Exzellenz-Zentren mittlerweile Standard ist. Dieser Trend setzt sich auch in nicht-universitären Einrichtungen fort.

Für eine gute Qualität sind zwei Voraussetzungen unerlässlich. Zum einen ist die Verfügbarkeit mit Auswertung eines multiparametrischen MRTs der Prostata notwendig und zum anderen die Expertise des Untersuchers.

Vergleicht man nun unsere Daten der vorliegenden Studie mit den Daten der PRECISION-Studie [3], so zeigt sich, dass unsere Patientenkohorte mit 69,5 Jahren im Vergleich zu 64,4 Jahren etwas älter ist. Der mediane PSA-Wert der PRECISION Studie lag bei 6,75 ng/ml und somit im Vergleich zu unseren Daten mit 9,6 ng/ml etwas geringer. Der Anteil positiver Befunde lag bezogen auf die PIRADS-Kategorie bei 12% (PI-RADS 3), 60% (PI-RADS 4) und bei 83% (PI-RADS 5). Die Auswertung unserer Patienten weist hier jeweils einen höheren Anteil auf [22,3% (PI-RADS 3), 74,5% (4) und 88,9% (5)]. Über die Ursachen kann an dieser Stelle nur spekuliert werden. Eine mögliche Erklärung wäre das höhere Patientenalter in Verbindung mit einem etwas höheren PSA-Wert. Beides würde zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms beitragen.

Zur Frage des Nachweises klinisch signifikanter Prostatakarzinome (definiert als Gleason >6) ist festzustellen, dass der Anteil in einem ähnlichen Bereich liegt (PRECISION Studie 80,5% [3], vorliegende Studie 86,1%). Letztendlich zeigen die vorliegenden Daten unserer Studie, dass auch im nicht universitären Setting die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mit sehr guter Qualität durchgeführt werden kann.

Fazit

Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse multizentrischer Studien in Bezug auf die MRT/TRUS Fusionsbiopsie der Prostata. Die Durchführung ist im nicht universitären Setting bei vergleichbarer Qualität möglich und stellt auch aus unserer Sicht den aktuellen „Standard-of-care“ dar. Voraussetzung hierfür ist jedoch das Vorhandensein der notwendigen urologischen und radiologischen Expertise.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Benjamin Hager, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboter-assistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.

Tab. 1: Deskriptive Übersicht der Studienpopulation (n=113)

Alter (Median) in Jahren	69,5 [53 – 84]
PSA (Median) in ng/ml	9,6 [1,6 – 48,3]
Prostatavolumen (Median) in ml	40,5 [20 – 160 ml]
Anteil Zweitbiopsien	29/113 = 25,7%

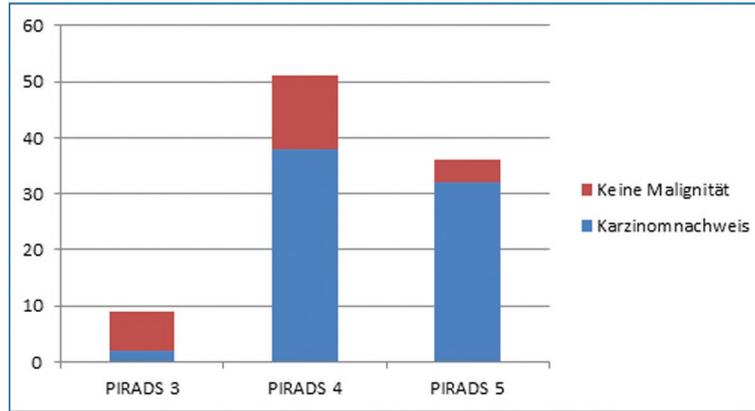


Abb. 2: Anteil positiver Befunde (Maligntätsnachweis).

Tab. 2: Übersicht nach Gleason-Score

Gleason-Score	6	7	8	9	10
Anteil an pos. Stanzen	13,9%	55,6%	19,4%	9,7%	1,4%

Literatur:

[1] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. 2017. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389: 815-822.
 [2] Drost FH, Osses D, Nieboer D, et al. 2020. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 77: 78-94.
 [3] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. 2018. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 378: 1767-1777.
 [4] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. 2021. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 79: 243-262.
 [5] Grimm MWS BD, Bolenz C, et al. 2021. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021; Leitlinienprogramm Onkologie: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/
 [6] Schlemmer HP, Krause BJ, Schutz V, et al. 2021. Imaging of Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int* doi:10.3238/arztebl.m2021.0309
 [7] Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G, et al. 2019. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology* 292: 464-474.
 [8] Pilatz A, Veeratterapillay R, Koves B, et al. 2019. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus* 5: 20-28.
 [9] Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, et al. 2017. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology* 104: 11-21.



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

Kardiovaskuläre Ereignisse bei Prostatakrebspatienten unter Hormontherapie

Die Charakterisierung des kardiovaskulären Risikoprofils der in der Behandlung von Prostatakrebs verwendeten Hormontherapien erfolgte anhand des Adverse Event Reporting System (FAERS), einer Pharmakovigilanz-Datenbank der FDA.

• In FAERS, einer Pharmakovigilanz-Datenbank, waren für Prostatakrebspatienten, die GnRH-Agonisten erhalten hatten, vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse (KVE) registriert.

• Die meisten KVE betrafen arterielle Ereignisse, die gehäuft bei einer Monotherapie mit GnRH-Agonisten und bei Kombinationstherapien auftraten.

In der Datenbank wurden Eintragungen zu kardiovaskulären Ereignissen (KVE) bei Männern mit Prostatakrebs gesucht, die seit 2000 bis April 2020 Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder GnRH-Antagonisten, Androgenrezeptor-Antagonisten der ersten oder zweiten Generation (1G-ARA/2G-ARA) und/oder Androgensynthese-Inhibitoren erhalten hatten.

Registrierte KVE nach Therapiearten

Im Studienzeitraum fanden sich bei Hormonmono- und Kombinationstherapien 6.231 bzw. 1.793 Eintragungen für KVE. Vorherrschend waren arterielle Ereignisse (3.235 bei Mono- und 1.004 bei Kombinationstherapie) gefolgt von Arrhythmien (900/301), Herzinsuffizienz (907/271) und venösen Thromboembolien (VTE) (417/159).

Die meisten Ereignisse bei Patienten mit Kombinationstherapie waren als „schwerwiegend“ eingestuft und erforderten die Hospitalisierung. Sterbefälle traten häufiger bei Monotherapien als Kombinationstherapien ($p < 0,001$) auf.

Hormonmonotherapien

Im Vergleich zur Monotherapie mit GnRH-Agonisten waren GnRH-Antagonisten, 2G-ARA und Abirateron seltener mit KVE assoziiert (Odds Ratio [OR]=0,70, 0,80 bzw. 0,87). Deutlich mehr KVE standen indes mit 1G-ARA-Monotherapie zu Buche (OR=1,23). Die Assoziationen zwischen Hormonmonotherapien und HTE-Typ sind aus der **Abbildung** ersichtlich.

Nach Art des arteriellen Ereignisses stellten periphere Gefäßerkrankungen (PVD) eine Minderheit dar (2%–5%). Während GnRH-Antagonisten im Vergleich zu GnRH-Agonisten mit weniger Eintragungen für koronare Herzkrankheit/Myokardinfarkt (KHK/MI; OR=0,48; $p=0,0002$) und hypertoniebedingter Hospitalisierung (OR=0,66; $p=0,02$) assoziiert waren, bestand kein Unterschied zu Hirninfarkt oder PVD. Im Vergleich zu GnRH-Agonisten waren 2G-ARA und Abirateron mit weniger CAD/MI, Hirninfarkt und PVD aber vermehrter hypertoniebedingter Hospitalisierung assoziiert. Bei der Art der arteriellen Ereignisse unterschieden sich 1G-ARA und GnRH-Agonisten nicht signifikant.

Kombinierte Hormontherapien

Kombinationen eines ARA mit einem GnRH-Antagonisten waren mit weniger KVE assoziiert als Kombinationen mit einem GnRH-Agonisten. Mit Abirateron bestand kein solcher Unterschied.

Bei Kombinationstherapien mit GnRH-Antagonisten waren arterielle Ereignisse (OR=0,47; $p < 0,0001$) und Arrhythmien (OR=0,55; $p=0,04$) verringert. In Kombination mit GnRH-Antagonisten waren 1G-ARA (OR=0,11; $p=0,003$) und 2G-ARA (OR=0,45; $p=0,001$) mit weniger registrierten arteriellen Ereignissen assoziiert als in Kombinationstherapien mit GnRH-Agonisten. Auch Arrhythmien waren bei einer Kombination von 2G-ARAs mit GnRH-Antagonisten weniger häufig registriert als in Kombination mit GnRH-Agonisten (OR=0,19; $p=0,02$). Dagegen trat Herzinsuffizienz bei 2G-ARA (OR=2,79; $p=0,009$) und Abirateron (OR=2,57; $p=0,03$) in Kombination mit GnRH-Antagonisten vermehrt auf. Bei den VTE gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Kombinationstherapien mit GnRH-Agonisten vs. GnRH-Antagonisten.

Jede Kombinationstherapie mit GnRH-Antagonisten war mit weniger registrierten KHK/MI (OR=0,19; $p < 0,0001$) und hypertoniebedingter Hospitalisierung (OR=0,43; $p=0,003$) assoziiert als Kombinationstherapien mit GnRH-Agonisten. Bei den registrierten Hirninfarkten und PVD bestand zwischen Kombinationstherapien mit GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten keine Unterschiede. *Red. ◀*

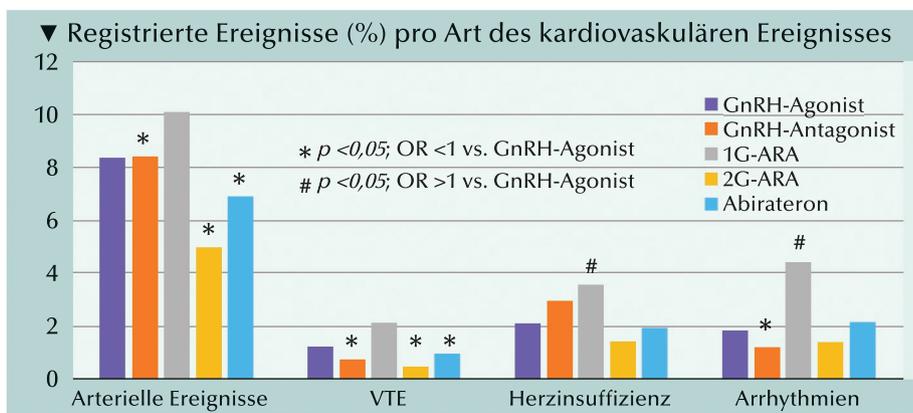


Abb.: Spezifische kardiovaskuläre Ereignisse bei Hormonmonotherapien. Registrierung nach Art des kardiovaskulären Ereignisses.

Zhang KW, Reimers MA, Calaway AC, et al. 2021. Cardiovascular events in men with prostate cancer receiving hormone therapy: An analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS). J Urol 206:613-622.

Anzeige

Lokalisierter Prostatakrebs

CD8⁺ T-Zellinfiltration des Tumors als Überlebensindikator für Patienten nach radikaler Prostatektomie

Eine hohe Dichte der CD8⁺ tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) steht bei einer Vielzahl von Krebsentitäten mit verbesserter Überlebenswahrscheinlichkeit im Zusammenhang. Allerdings besteht über deren prognostische Rolle bei Prostatakrebs (PCa) weiterhin Uneinigkeit. Es wurde hypothesiert, dass eine erhöhte Dichte der CD8⁺ TILs in den radikale Prostatektomie (RP)-Proben mit verbesserten klinischen Ergebnissen korrelieren würden. Ziel einer aktuellen Studie war es, den prognostischen Wert der CD8⁺ TILs bei PCa-Patienten zu bestimmen, die sich der RP unterziehen.

• Bei den Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs war die intratumorale CD8⁺ T-Zellinfiltration unabhängig mit verbesserten Überlebensdaten nach radikaler Prostatektomie assoziiert.

• Eine Immunmodulation vor der radikalen Prostatektomie, durch die die intratumorale Infiltration CD8⁺ zytotoxischer T-Zellen begünstigt wird, könnte sich als vorteilhaft erweisen.

Tumor-Microarrays von 230 Patienten mit lokalisierendem PCa, die sich zwischen 2006 und 2012 der RP unterzogen hatten, wurden retrospektiv mittels Immunhistochemie analysiert. Die CD8⁺ T-Zelldichte wurde unter Zuhilfenahme eines rechnergestützten Punktesystems ausgewertet. Anhand dieser Werte wurde die Kohorte am 25. Perzentil geteilt (in niedrig <Quartil 1 und hoch ≥Quartil 1).

Patienten und klinisch-pathologische Charakteristika

Die mediane Nachverfolgungszeit betrug 100,3 Monate. Insgesamt 149 Patienten (65%) hatten einen Hochrisiko-Tumor – Gleason-Score >7 oder pT3/4. Kein Patient erhielt eine neoadjuvante Behandlung. Die Baseline-Charakteristika der Gruppen mit hoher und niedriger Dichte der

CD8⁺ TILs waren nicht signifikant unterschiedlich.

Mittels Immunhistochemie ermittelte Dichte der CD8⁺ TIL

Die mediane CD8⁺ TIL-Dichte in der Gesamtkohorte betrug 51 Zellen/mm² (Interquartilbereich: 30–87). In der niedrigen Gruppe wurde eine mediane Zelldichte von 21 Zellen/mm²: (Interquartilbereich: 15–26) und in der hohen Gruppe eine von 62 Zellen/mm² (46–101) ermittelt.

Assoziation zwischen Time-to-Event-Ergebnissen und Dichte der CD8⁺ TILs

Eine hohe Dichte der CD8⁺ TILs war im Vergleich zu einer niedrigen Dichte mit einem verbesserten 5-Jahres-OS (98% vs. 91%; **Abb.**) und 5-Jahres-PCa-spezifischem Überleben (PSS) assoziiert (99% vs. 95%). Auch die 5-Jahresraten des biochemisch rezidivfreien Überlebens (BRFS) und des metastasenfreien Überlebens (MFS) waren in der Gruppe mit hoher CD8⁺ TIL-Dichte höher (52% vs. 38% bzw. 86% vs. 73%). Die Unterschiede verfehlten allerdings die statistische Signifikanz.

Subgruppenanalyse postoperativer Risikogruppen

Unter den Patienten mit niedrigem-intermediärem Risiko (GS=7 und pT2; n=81) war eine hohe Dichte der CD8⁺ TILs mit einer verbesserten

5-Jahres BRFS assoziiert (68% vs. 38%; $p=0,04$). In der Subgruppe mit hohem Risiko (GS ≥8 oder pT3/4; n=149) wurde eine statistisch signifikante Assoziation für Dichte der CD8⁺ TILs und das OS ($p=0,04$) ermittelt. Patienten mit niedriger CD8⁺ TIL-Dichte hatten ein inferior 5-Jahres-OS (88% vs. 97%). Die 5-Jahresdaten des OS und des MFS waren bei Patienten mit hoher Dichte der CD8⁺ TILs numerisch günstiger (99% vs. 93% bzw. 77% vs. 63%). Bei Hochrisiko-Patienten resultierte unabhängig von der CD8⁺ TIL-Dichte ein vergleichbares BRFS.

Multivariate Überlebensanalyse

Die Ergebnisse der Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse wurden als eine Funktion der CD8⁺ TIL-Dichte, dem pathologischen Gleason-Grad, dem pathologischen T-Stadium und dem präoperativen PSA behandelt. Eine hohe CD8⁺ TIL-Dichte war demnach unabhängig mit dem OS assoziiert (HR=0,38; $p=0,02$). Die Assoziationen des PSS, des BRFS und des MFS mit hoher CD8⁺ TIL-Dichte waren nicht statistisch signifikant. Der pathologische Gleason-Grad erwies sich als ein mit BRFS und MFS assoziierter Faktor, während das pathologische T-Stadium mit allen Ergebnissen außer dem PSS assoziiert schien. Das präoperative PSA war kein unabhängiger Prädiktor der Ergebnisse *Red.* ◀

Yang Y, Attwood K, Bshara W, et al. 2021. High intratumoral CD8⁺ T-cell infiltration is associated with improved survival in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy. *Prostate* 81:20-28.

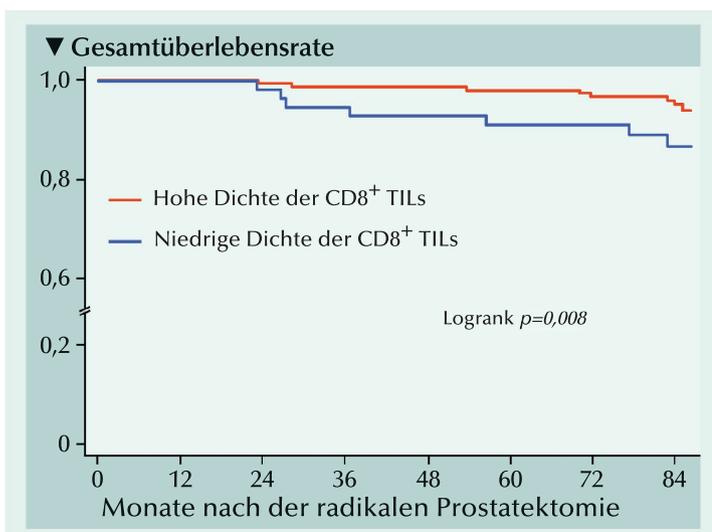


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens gesondert nach Gruppen mit hoher vs. niedriger Dichte der CD8⁺ TILs.

Anzeige

Fortgeschrittener Prostatakrebs

Anteil Rasterschubmutationen bei Defizienz der Fehlpaarungsreparatur als Marker für Immuntherapieansprechen

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs (PCa) konnte mit Immuncheckpoint-Blockade mehrheitlich keine Effektivität erzielt werden. Spekulationen zu den Ursachen hierfür konzentrieren sich auf eine niedrige Anzahl Neoantigene, eine niedrige PD-L1-Expression, eine immunsuppressive Mikroumgebung und/oder eine durch Kastration herbeigeführte Immunmodulation. Allerdings ist Pembrolizumab bei der Untergruppe PCa-Patienten mit Defizienz der Fehlpaarungsreparatur (dMMR; mismatch repair deficiency) zugelassen. Es wurde hypothetisiert, dass die Anzahl oder der Anteil Frameshiftmutationen im Tumor bei PCa mit dem Ansprechen auf eine Anti-PD1-Therapie korrelieren würden.

- Ein hoher Anteil Frameshiftmutationen im Prostatatumor wurde als ein neuer Biomarker für verlängertes Ansprechen auf eine Anti-PD1-Therapie identifiziert.

- Eine Validierung erfolgte anhand einer Patientenkohorte mit nicht-prostatistischen dMMR-Krebsarten.

- Die Prädiktion des Ansprechens von dMMR-Prostatakrebs auf Anti-PD1-Therapie anhand des Anteils Frameshiftmutationen sollte prospektiv bei größeren unabhängigen Kohorten validiert werden.

Um über ausreichend Fälle des Ansprechens auf Anti-PD1-Therapie zu verfügen, wurde eine Multicenterkohorte mit 65 dMMR-PCa-Patienten zusammengestellt. Die Tumormutationslast (TML), die Frameshiftmutationslast (FSL) und der Anteil Frameshiftmutationen (AFS) wurden mittels DNA-Sequenzierung bestimmt und mit dem Therapieerfolg einer Anti-PD1-Behandlung in Bezug gesetzt. Eine Validierung des Biomarkers erfolgte anhand einer Kohorte aus den Daten einer klinischen Studie mit Pembrolizumab bei Patienten mit dMMR-Krebs verschiedener Histologien.

Klinische Charakteristika von dMMR-Prostatakrebs

Die Einschlusskriterien beinhalteten eine PCa-Diagnose mit einer inaktivierenden Mutation im MSH2-, MSH6-, MLH1- oder PMS2-Gen oder einen

intermediären/hohen Status der Mikrosatelliteninstabilität. Die Patienten mit dMMR-PCa hatten häufig einen hochgradigen Tumor 63% mit Gleason-Grad-Gruppe 4–5, 17% nicht azinär und [viszerale] Metastasen bei der Diagnosestellung (36%).

Effektivität einer Anti-PD1-Therapie bei Patienten mit dMMR-Prostatakrebs

Von 19 mit einem PD1-Inhibitor behandelten Patienten erfuhr 11 einen PSA-Abfall von mindestens 50% (PSA50-Ansprechen) (Abb.). Doch trotz der hohen PSA-Ansprechrates war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) auf 24 Wochen beschränkt. Nur ein Patient kam auf ein länger als 14 Monate anhaltendes Ansprechen. Bei allen Patienten entsprach das PFS der Behandlungsdauer. Es hatte allerdings den Anschein, als ließe sich die hohe initiale Ansprechrate

nicht wie bei zahlreichen anderen dMMR-Tumoren in ein dauerhaftes Ansprechen umsetzen.

Der Anteil Frameshiftmutationen korreliert bei Anti-PD1-Therapie mit dem PFS

In der Gesamtkohorte betrug die mediane TML 15 Mut/Mb, die mediane FSL 3,75 Mut/Mb und der mediane AFS 0,17. Für die TML bestand ein Trend für positive, allerdings schwache Korrelation mit dem progressionsfreien Überleben (PFS). Mit der FSL war der Trend stärker ausgeprägt ($p=0,067$). Die engste Korrelation bestand zwischen dem AFS und dem PFS ($p=0,008$).

Der optimale AFS-Schwellenwert zur Prädiktion des PFS wurde bei 0,26 identifiziert. Das mediane PFS für Patienten mit einem AFS $>0,26$ belief sich auf 54,0 Wochen, während bei einem AFS $<0,26$ nur 23,7 Wochen erreicht wurden. Der AFS hatte gegenüber der TML und der FSL das deutlich größte Diskriminationsvermögen (C-Index, 0,81). Mit einem AFS $>0,26$ hatten Patienten bei einer Anti-PD1-Therapie auch ein längeres OS als Patienten mit einem AFS $<0,26$ (medianes OS, 30,5 vs. 8,5 Monate; HR, 0,24; $p=0,0008$). Mit der TML oder der FSL wurden keine vergleichbaren Ergebnisse erzielt. Neben PFS und OS war ein AFS $>0,26$ auch mit einer höheren Ansprechrate assoziiert. *Red.* ◀

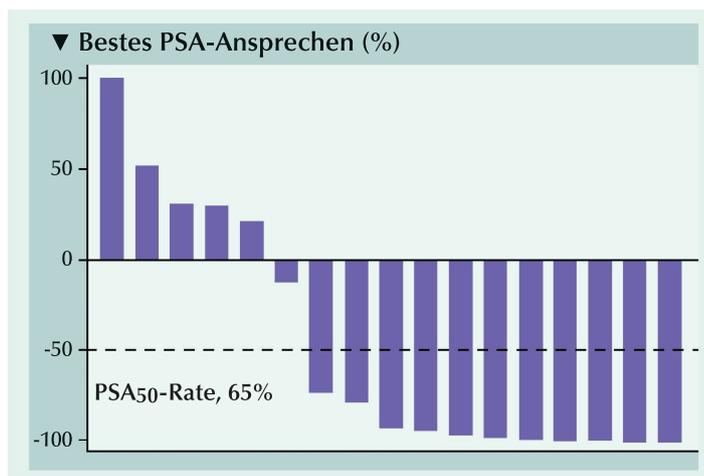


Abb.: Effektivität einer Anti-PD1-Therapie bei Prostatakrebspatienten mit Defizienz der Fehlpaarungsreparatur. Wasserfall-Plot des besten PSA-Ansprechens auf eine Anti-PD1-Therapie.

Sena LA, Fountain J, Velho PI, et al. 2921. Tumor frameshift mutation proportion predicts response to immunotherapy in mismatch repair-deficient prostate cancer. *Oncologist* 26:e270–e278.

Anzeige

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Bipolare Androgentherapie macht die Effekte einer Androgendeprivationstherapie rückgängig

• Die bipolare Androgentherapie ist eine neuartige Behandlungsstrategie, die nach dreimonatiger Behandlung mit bedeutenden Verbesserungen der Körperzusammensetzung, der Lipidparameter und einem verminderten Anteil sarkopenischer Patienten assoziiert ist.

• Es ist bei fortgeschrittenem Prostatakrebs bislang die einzige Therapie, die mit solchen Verbesserungen assoziiert ist und hat eine vielversprechende Bedeutung für die langfristige Gesundheit von Männern mit mCRPC.

Die bipolare Androgentherapie (BAT) ist die zyklische Verabreichung von hochdosiertem Testosteron bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), die langfristig mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten behandelt werden. Das Wirkprinzip dieser Therapie beruht auf dem raschen Wechsel des Serum-Testosteronspiegels zwischen den polaren Extremen eines supra-physiologischen und nahezu Kastratniveaus. Mit dieser Strategie ließ sich bei Männern mit mCRPC Atitumoraktivität nachweisen. Aktuell wurde die Hypothese überprüft, dass das rasche Hin- und Herwechseln auch Verbesserungen der Körperzusammensetzung, der Lipidprofile und der Lebensqualität begünstigen und damit den Effekten von Antihormontherapien entgegenwirken würden.

In die Analyse wurden Männer aus zwei abgeschlossenen Studien mit Computertomographie-Bildgebung zu Baseline und nach drei 28-tägigen Zyklen einer BAT eingeschlossen. Querschnittsflächen des Musculus psoas major sowie des viszeralen und subkutanen Fetts wurden auf Höhe von L3 gemessen. Zur Bewertung der Lebensqualität dienten der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)-Fragebogen und der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand.

Patientencharakteristika

In die Analysekohorte wurden insgesamt 60 Patienten aufgenommen. Von ihnen hatten 30% einen Gleason-Score von ≤ 7 , 27% einen Gleason-Score von 8 und 43% einen Gleason-Score von 9 oder 10. Im Mittel betrug die Dauer der ADT (SD) 4 (5,7) Jahre. Alle Patienten hatten zuvor Abirateron oder Enzalutamid erhalten. Der mittlere Body Mass Index (BMI) zu Baseline betrug 29,3 kg/m² (17% normalgewichtig, 43% übergewichtig und 40% adipös). Das mediane PSA zu Baseline betrug 28,6 ng/ml. Bei 27 Patienten wurde während der drei Monate ein PSA-Ansprechen registriert.

Körperzusammensetzung

Die Patienten verloren im Mittel 7,8% des subkutanen und 9,8% des viszeralen Fetts. Die mittleren Flächen des Subkutan- und des Vis-

zeralfetts reduzierten sich von 265 auf 245 cm² bzw. 233 auf 213 cm² (beides $p < 0,01$). Die Effekte waren vom Alter und dem BMI zu Baseline unabhängig. Die Dauer der vorausgegangenen ADT beeinflusste nicht das Ausmaß des Verlustes an Subkutan- oder Viszeralfett.

Die Patienten legten in 3 Monaten im Mittel (SD) um 12,2% (6,7) an Muskelmasse zu. Der mittlere Muskelquerschnitt stieg von 140 auf 158 cm² ab ($p < 0,001$). Die Dauer der ADT hatte wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der hinzugewonnenen Muskelmasse ($p = 0,02$). Jene Patienten, deren Dauer der vorausgegangenen ADT < 4 Jahre betrug, gewannen im Mittel 9,7% an Muskelmasse gegenüber einer Zunahme von 14,7% bei Männern die zuvor ≥ 4 Jahre eine ADT erhalten hatten ($p = 0,003$). Von ausgangs 55 (92%) sarkopenischen Patienten reduzierte sich ihr Anteil beim dreimonatigen Follow-up nach der BAT auf (75%; $p = 0,004$).

Lipide

Der LDL-Spiegel nahm signifikant im Mittel um 12,4 mg/dl ab. Bei 14 von 32 Patienten, deren LDL zu Baseline ≥ 100 mg/dl betrug, hatte sich der Wert beim Follow-up normalisiert.

Der HDL-Spiegel sank im Mittel um 9,1 mg/dl ($p < 0,001$). In 16% der Fälle wurde eine Erhöhung des HDL registriert. Von drei Patienten mit einem HDL-Spiegel < 40 mg/dl zu Baseline erreichte keiner nach drei Monaten ein HDL > 40 mg/dl.

Die Triglycerid (TG)-Spiegel nahmen im Mittel um 26,9 mg/dl ab ($p = 0,005$). Bei 69% der Patienten kam es zu irgendeiner Abnahme des TG-Spiegels. Von 23 Patienten mit einem TG-Spiegel > 150 mg/dl zu Baseline, lagen 48% beim Follow-up mit < 150 mg/dl im Zielbereich.

Lebensqualität

Die Energieniveaus und die körperliche Funktionsfähigkeit wie auch Einschränkungen aufgrund der körperlichen Gesundheit verbesserten sich von Baseline bis nach der dreimonatigen BAT signifikant. Allerdings war keine dieser Verbesserungen mit einer Veränderung der Muskelmasse sowie des viszeralen oder Subkutanfetts korreliert. Es gab von Baseline bis zu 3 Monaten allerdings keine signifikante Auswirkung mit absoluten Veränderungen von Fatigue oder dem seelischen Wohlbefinden. Die meisten Patienten berichteten zwar über Verbesserungen der Tatkraft, der körperlichen Funktionsfähigkeit und des seelischen Wohlbefindens, doch nur 46%, 39% bzw. 28% dieser Angaben würden als klinisch bedeutsam zu betrachten sein. Der Überwindung von Einschränkungen aufgrund der körperlichen Gesundheit war im Allgemeinen klinischer Relevanz beizumessen.

Red. ◀

Marshall CH, Tunacao J, Danda V, et al. 2021. Reversing the effects of androgen-deprivation therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* doi:10.1111/bju.15408.

Anzeige

Digitale rektale Untersuchung bei Männern mit einem PSA-Spiegel von 3,0–3,9 ng/ml beim Prostatakrebs-Screening

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) sollte als Prädiktor für Prostatakrebs (PCa) bei einem Serum-PSA-Spiegel von 3,0–3,9 ng/ml bewertet werden. Hierfür wurden die Prostatakrebs-Inzidenzraten von Männern mit unterschiedlichen Testergebnissen in diesem PSA-Bereich verglichen und die DRU im Vergleich mit dem Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA als zusätzlicher Screening-Test analysiert.

- In der aktuellen Analyse kann sich die DRU nicht als ein Screening-Test für PCa bei einem Serum-PSA-Spiegel 3,0–3,9 ng/ml empfehlen.
- Dagegen war der Wechsel zur Bestimmung freies/ Gesamt-PSA als Screening-Test vielversprechender.

Anhand von Daten der randomisierten finnischen Prostatakrebs-Screening-Studie FinRSPC wurde das Verhältnis der PCa-Inzidenzraten (IRR) in einem 17-jährigen Follow-up für zwei Gruppen berechnet, die sich aufgrund ihrer sekundären Screening-Test-Ergebnisse (DRU vs. Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA [f/G-PSA]) unterschieden.

In der detaillierten Analyse wurden 1.067 Männer mit einem PSA von 3,0–3,9 ng/ml berücksichtigt. Von 1996–1998 wurde ihnen eine zusätzliche DRU angeboten. Dabei resultierten 649 normale und 82 krebverdächtige Befunde. Von ihnen waren 40 (49%) mit PCa diagnostiziert worden. Seit 1999 wurde f/G-PSA als ergänzender Test bestimmt. Bei 211 Männern war der Test negativ (f/G-PSA $\geq 0,16$) und in 60 Fällen positiv (f/G-PSA

$< 0,16$). Unter diesen Männern waren 36 (60%) PCa-Fälle.

Andererseits führte ein verdächtiger DRU-Befund mit größerer Wahrscheinlichkeit zur Entdeckung eines Hochrisiko-/fortgeschrittenen Tumors als ein verdächtiger f/G-PSA-Wert (12% vs. 5%). Umgekehrt hatten Männer mit einem f/G-PSA $< 0,16$ vermehrt ein Niedrigrisiko-Karzinom (35% vs. 23%). Der positive prädiktive Wert wurde für die DRU auf 0,49 (40/82) geschätzt und für das Verhältnis von f/G-PSA auf 0,60 (36/60). Für den negativen prädiktiven Wert ergaben sich entsprechend 0,65 bzw. 0,64.

Die altersadjustierte PCa-IRR für Männer mit einem positiven DRU-Ergebnis betrug 1,40 im Vergleich zu denen mit einem negativen DRU-Ergebnis, wenn in der Analyse alle zu jeder Phase des Follow-up entdeckten PCa berücksichtigt wurden.

Die PCa-IRR für Männer mit einem positiven f/G-PSA- vs. negativem f/G-PSA-Ergebnis betrug 1,62. Bei Beschränkung auf Karzinome, die beim Screening entdeckt wurden, betrug die entsprechenden IRR 1,77 für die DRU und 1,67 für f/G-PSA. Wurden nur Karzinome berücksichtigt, die nach dem Screening entdeckt worden sind, belief sich das IRR für die DRU auf 0,28 und für f/G-PSA auf 1,27. Das Verhältnis der PCa-IRR für Männer mit einem negativen f/G-PSA-Ergebnis verglichen mit einem negativen DRU-Ergebnis lag bei 1,03 bezogen auf alle PCa-Fälle und 0,66 beschränkt auf Fälle, die nach dem Screening entdeckt wurden. *Red. ◀*

Soronena V, Talalab K, Raitanena J, 2021. Digital rectal examination in prostate cancer screening at PSA level 3.0-3.9 ng/ml: long-term results from a randomized trial. *Scand J Urol* 55:348–353.

Ergebnisse aus der RAFT-Studie: Robotische Operation nach fokaler Therapie

Es sollte die Toxizität der roboterassistierten Salvage-Prostatektomie berichtet werden, die bei den Männern festgestellt worden war, die an der klinischen Studie Robotic surgery After Focal Therapy (RAFT) teilgenommen hatten.

- Daten aus der RAFT-Studie bestätigen der roboterassistierten Salvage-Prostatektomie (RASP) bei Männern mit einem Rezidiv nach fokaler Therapie Sicherheit und niedrige Toxizität.

Für die prospektive Interventionsstudie waren Männer geeignet, die ein histologisch bestätigtes rezidiviertes/residuales Prostatakarzinom nach ursprünglicher fokaler Therapie (FT) hatten. Primäre Endpunkte waren Sicherheit und Toxizität der Operation nach FT, die anhand der Kurzform des Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-26) vor der roboterassistierten Salvage-Prostatektomie (RASP) und postoperativ dreimonatlich zusammen mit Clavi-

en-Dindo-Komplikationen (I–IV) ermittelt wurden. Sekundäre Endpunkte waren biochemisch rezidivfreies Überleben (BRFS) und das Erfordernis einer Salvage-Therapie jeweils nach der Operation.

Behandlungsergebnisse

Von 23 Männern wurde ein 12-monatiges Follow-up nach der RASP absolviert. Fünf Patienten hatten vor der RASP zwei FT nicht unbedingt gleicher Modalität. In 19 Fällen war HIFU vor der RASP angewandt worden, vier Pa-

tienten hatten eine Kryotherapie und einer eine Elektroporation erhalten. Die mediane Zeit von der FT bis zur Operation betrug 2,1 Jahre. Zu Baseline waren alle Männer kontinent, doch 12 Patienten hatten zu Baseline erektile Dysfunktion (ED).

Die medianen EPIC-Scores für Kontinenz wiesen zu Baseline und nach 12 Monaten keinen signifikanten Unterschied auf. Symptome des unteren Harntrakts erfuhren nach EPIC eine Besserung zwischen Baseline und 12 Monaten (93,8 vs. 87,5; $p=0,01$). Bei

der ersten postoperativen Konsultation benötigten bereits 10 Patienten keine Vorlage mehr. Nach 12 Monaten waren 19 Patienten vorlagenfrei.

Bezogen auf den kleinsten relevanten Unterschied im EPIC-Score, bedeuteten die Angaben von 17 Männern 12 Monate nach der Operation, dass ihre Harnkontinenz besser oder nicht anders als zu Baseline sei. Entsprechend gaben 18/19 (95%) Männer an, dass ihre obstruktiven Symptome besser oder nicht anders als zu Baseline seien. Für die Sexualfunktion machten nur 7/23 (30%) solche Angaben. Bedeutende Verschlech-

terungen zwischen Baseline und 12 Monaten wurden bei den medianen EPIC-Scores auf der Subskala Sexualfunktion (22,2 vs. 58,3, $p < 0,007$) registriert. Diese Unterschiede waren bei Männern mit höheren Sexualfunktion-Scores (≥ 60) vor der Operation geringer (70,2 vs. 83,3, $p = 0,006$) als bei den Männern mit niedrigeren Scores (< 60) vor der Operation (12,5 vs. 46,6, $p = 0,003$). Bei Männern ohne ED vor der Operation verbesserten sich die Sexualfunktion-Scores über den Zwölfmonatszeitraum, während Männer mit ED im Zeitablauf keinerlei Verbesserung des Scores erfuhren.

Bei 12 Männern war nervschonend operiert worden (10 einseitig und 2 beidseitig). Nur ein einziger Patient hatte eine postoperative Komplikation (Clavien-Dindo Grad I).

Das BRFS erreichte 12 Monate nach der Operation 82,6%. Dagegen erhielten 4 (17%) Patienten weiter eine Salvage-Strahlentherapie. Sie blieben seitdem ohne Rezidiv. *Red. ◀*

Cathcart P, Ribeiro L, Moore C, et al. 2021. Outcomes of the RAFT trial: robotic surgery after focal therapy. *BJU Int* 128:504–510.

• Die Kontinzergebnisse sind gut und auf kurze Sicht sind die onkologischen Ergebnisse akzeptabel.

• Die RASP sollte als eine vertretbare Therapieoption bei rezidiviertem/residuaalem Prostatakrebs nach fokaler Therapie betrachtet werden.

Ergebnisvergleich von robotischer Salvage-Prostatektomie mit Retzius-sparender versus Standardmethode

Bei einer Salvage-Prostatektomie besteht ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen. Die Retzius-sparende roboterassistierte Salvage-Prostatektomie (RS-RASP) sollte mit der standardmäßigen roboterassistierten Salvage-Prostatektomie (S-RASP) verglichen werden.

Aus 9 Zentren nahmen 72 Patienten (40 RS-RASP, 32 S-RASP) an der Studie teil. Die Kohorten waren bezüglich Alter, BMI, PSA und Gleason-Grad ausgeglichen. Bei der RS-RASP war die Konsolenzeit kürzer (130 vs. 175 Minuten), der Blutverlust geringer (100 vs. 150 ml) und die Katheterisierungsdauer kürzer (13 vs. 33 Tage). Die Komplikationsraten unterschieden sich nicht (RS-RASP, 12,5% vs. S-RASP, 28,1%; $p = 0,096$). In der RS-RASP-Kohorte waren vermehrt Tumore der Stadien pT2 und pT3b und in der S-RASP-Kohorte waren mehr pT3a-Tumore. Bei der Gesamtheit positiver Schnittränder bestand kein Unterschied zwischen den Kohorten (57,5% vs. 65,6%, $p = 0,482$). Positive Lymphknoten, biochemische Rezidive und erforderliche adjuvante Hormontherapie waren gleich verteilt.

Rückkehr von Kontinenz und Sexualfunktion

In der RS-RASP-Kohorte waren mehr Männer kontinent (0–1 und keine Vorlage/Tag) als in der S-RASP-Ko-

horte (78,4% vs. 43,8%, $p = 0,003$) bzw. 54,1% vs. 6,3%, $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur Kontinenz (0–1 Vorlage) war nach RS-RASP kürzer als nach S-RASP (47 vs. 180 Tage, $p = 0,08$). Dem entsprach der geringere mittlere Vorlagenverbrauch pro Tag nach einer RS-RASP (0,57 vs. 2,03 Vorlagen, $p < 0,001$). Keine Unterschiede bestanden bei der Potenz oder einer postoperativen Kontinenzoperation. Eine als 0–1 und keine Vorlage definierte Rückkehr zur Kontinenz wurde jeweils in der RS-RASP-Gruppe früher erreicht (**Abb.**).

In univariater Analyse war die mediane Konsolenzeit bei der RS-RASP kürzer als bei der S-RASP. Der Unterschied verlor in multivariater Analyse die Signifikanz. Allerdings waren sowohl eine primäre Behandlung mit stereotaktischer Bestrahlung (Parameterschätzung (PE) 86,9, $p = 0,023$) als auch die Lymphadenektomie (PE 50,6, $p < 0,001$) mit längerer Konsolenzeit assoziiert. *Red. ◀*

Kowalczyk KJ, Madi RH, Eden CG, et al. 2021. Comparative outcomes of salvage Retzius-sparing versus standard robotic prostatectomy: An international, multi-surgeon series. *J Urol* 206:1184-1191.

• Sowohl RS-RASP als auch S-RASP sind relativ sichere Prozeduren.

• Die RS-RASP bietet bedeutende Vorteile hinsichtlich des Erhalts der Kontinenz und der Lebensqualität.

• Durch eine breitere Anwendung der RS-RASP könnte die große Anzahl Männer bewältigt werden, bei denen eine nicht operative Primärbehandlung von Prostatakrebs keinen Erfolg hat.

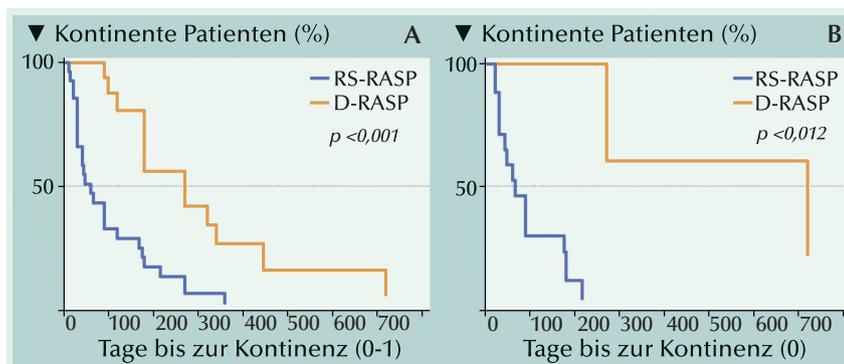


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Kontinenz. (A) 0–1 und (B) 0 Vorlagen/Tag.

Chemoresistenter Urothelkrebs

Risikostratifizierung und Prognose bei Behandlung mit Pembrolizumab

Mit Pembrolizumab konnte das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit chemoresistentem, nicht resezierbarem Urothelkarzinom (UC) verbessert werden. Doch bei der breiten Heterogenität des Ansprechens auf die Behandlung, besteht Bedarf für Marker, anhand derer sich die radiologischen und onkologischen Behandlungsergebnisse mit Pembrolizumab vorhersagen lassen. Aber trotz weit verbreiteter Anwendung fehlen bislang umfangreiche Real-World-Daten oder klare Orientierungshilfen für die Risikostratifizierung.

• Ein einfaches Prognosemodell hat für Patienten mit chemoresistentem Urothelkarzinom prädiktive Bedeutung für den Therapieerfolg einer Behandlung mit Pembrolizumab.

• Das Modell bietet hilfreiche Anregungen für die externe Validierung, die Patientenberatung und für das klinische Studiendesign.

In die retrospektive Multicenterstudie gingen klinisch-pathologische Daten von 463 Patienten ein. Daraus wurden 11 im Voraus festgelegte Variable analysiert, mit denen sich ein multivariates Modell zur Prädiktion des Gesamtüberlebens (OS) entwickeln ließ. Das Modell wurde anhand eines unabhängigen Datensatzes mit 292 Patienten validiert.

Patienten

Grundlegende Charakteristika waren zwischen Entdeckungs- und Validierungskohorte ausbalanciert. Bis zum Daten-Cutoff betrug die mediane Followup-Perioden 17,7 bzw. 12,0 Monate. Als mediane OS-Dauer wurden 10,2 bzw. 12,5 Monate registriert. In der Entdeckungs- und der Validierungskohorte waren 272 (58,7%) bzw. 123 (42,1%) der Patienten gestorben.

Modellentwicklung

Aus elf vorher festgelegten Variablen wurden mittels LASSO-Regressionsanalyse 6 dichotome oder trichotome Faktoren ausgewählt, die in univariater Cox-Regression mit ungünstigem OS assoziiert waren. Ihnen wurden folgende Punktwertungen beigegeben: Operative Resektion des Primärtumors Nein (1) oder Ja (0); Raucherkarriere Ja (1) oder Nein (0); Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) ≥ 3 (1) oder < 3 (0); Hb < 11 g/dl (1) oder ≥ 11 g/dl (0); Lebermetastasen (2), andere Organe (1) oder alleine Lymphknoten (0) und ECOG PS =2 (2), 1 (1) oder 0 (0).

Anhand des C-Index zeigte es sich, dass ein Modell mit den vier Faktoren

NLR, Hb, Metastaseort und ECOG PS eine gleichwertige Treffsicherheit erreicht wie Modelle mit fünf oder sechs Faktoren. Mit dem Ziel der Entwicklung eines einfachen, anpassungsfähigen und leicht anwendbaren Modells wird der Beschränkung auf die vier Faktoren PS, Metastaseort, Hb und NLR der Vorzug gegeben. Diese werden bei den meisten UC-Patienten bestimmt, so dass dieses Modell leicht bei unabhängigen Kohorten angewendet und validiert werden kann.

Externe Validierung

Die Kriterien der Risikostratifizierung wurden auf die unabhängige Validierungskohorte (n=292) angewendet und die Prognosen der Patienten erfolgreich stratifiziert. Diese Stratifizierung glich der in der Entdeckungskohorte ($p < 0,0001$). Kalibrierungsplots ließen nur eine minimale Abweichung der Prognosen vom tatsächlichen Überleben der Patienten erkennen.

Anhand der Validierungskohorte wurde das aktuelle Modell mit bekannten Modellen verglichen, die die so genannten Bellmunt-Faktoren (ECOG-PS > 0 , Hb < 10 g/dl, das Vorliegen von Lebermetastasen und < 3 Monate seit Abschluss oder Abbruch der vorausgegangenen Therapie) berücksichtigen. Der C-Index für das Bellmunt-Modell erreichte 0,700 gegenüber 0,747 für das aktuelle Modell.

Pembrolizumab in unterschiedlichen Therapielinien

In der Entdeckungskohorte hatten 72 Patienten Pembrolizumab als

Zweitlinienbehandlung nach perioperativer Chemotherapie, 274 nach einer systemischen Erstlinienchemotherapie, 83 nach einer Zweitlinienchemotherapie und 34 nach einer Chemotherapie in der Dritt- oder einer späteren Linie erhalten. Die entsprechenden Patientenzahlen in der Validierungskohorte waren 41, 184, 51 bzw. 16. Die Analyse der 571 Patienten beider Kohorten, die Pembrolizumab nach perioperativer oder Erstlinienchemotherapie erhalten hatten, zeigte vergleichbare prädiktive Fähigkeiten für OS ($p < 0,0001$) und bestes objektives Ansprechen ($p < 0,0001$). In dieser Patientenpopulation war das beste objektive Ansprechen signifikant mit OS assoziiert. Bei den 184 Patienten, die Pembrolizumab in der dritten oder späteren Linie (nach Zweitlinienchemotherapie oder noch danach) erhalten hatten, lieferte das Modell zur Risikostratifizierung ebenfalls übereinstimmende prädiktive Ergebnisse.

Weitere klinische Faktoren

Die Anzahl Dosen Pembrolizumab war positiv mit dem OS korreliert (HR 0,773; $p < 0,0001$) und spiegelte dauerhaftes Ansprechen auf Pembrolizumab wider. Auch die Anzahl Organe mit Metastasen war signifikant mit dem OS korreliert (einzelnes vs. mehrere Organe, HR 0,390; $p < 0,0001$).

Red. ◀

Kobayashi T, Ito K, Kojima T, et al. 2021. Risk stratification for the prognosis of patients with chemoresistant urothelial cancer treated with pembrolizumab. *Cancer Sci* 112:760–773.

Anzeige

Vergleichbare Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Urothelkarzinomen der Blase und des oberen Harntrakts

- Multizentrische Daten lassen erkennen, dass der Benefit einer NAC bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts dem beim Urothelkarzinom der Blase vergleichbar ist.

- Obwohl die pCR-Raten bei den Patienten mit UCoHT niedriger waren, ergaben sich vergleichbare Zwischengruppen-Überlebensraten, wodurch die Rolle der konsolidierenden RNU als ein wesentlicher Schritt im Umgang mit der Krankheit hervorgehoben wird.

- Diese Daten können als Orientierungswerte dienen, um die Überlebensergebnisse im Gesamtkontext zu betrachten und helfen, zukünftige Studiendesigns mit NAC beim UC zu konzipieren.

Die standardmäßige Behandlung eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Blase (UCB) besteht in einer Cisplatin-basierten neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) mit nachfolgender radikaler Zystektomie (RC) und pelviner Lymphadenektomie. Behandlungsstandard bei Hochrisiko-Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts (UCoHT) ist die radikale Nephroureterektomie (RNU) mit Exzision der ipsilateralen Blasenmanschette und nachfolgender adjuvanter Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Bei hochgradigem invasivem UCoHT wurde in retrospektiven Analyse-Reihen bei multimodaler Behandlung durchweg Überlebensvorteile nachgewiesen. Unterschiedliches Ansprechen auf eine NAC vor der Radikaloperation sollte bei Patienten mit einem UCB oder UCoHT verglichen werden.

Die Daten von 1.299 Patienten mit UCB und 276 mit UCoHT entstammten einer multizentrischen Zusammenarbeit. Der Zusammenhang von Lokalisation des Tumors (UCB vs UCoHT) mit pathologisches Komplettansprechen (pCR; pathologisches Stadium ypT0N0) und pathologisch objektivem Ansprechen (pOR, ypT0-Ta-Tis-T1N0) nach der NAC wur-

den anhand logistischer Regressionsanalysen bewertet.

Bei 250 (19,2%) der Patienten mit UCB und bei 23 (8,3%) der Patienten mit UCoHT wurde nach der NAC eine pCR vorgefunden ($p < 0,01$).

Eine pOR nach NAC lag bei 523 (40,3%) Patienten mit UCB und bei 133 (48,2%) mit UCoHT vor.

In multivariabler Analyse mit Adjustierungen für Geschlecht, Cisplatin-basierte NAC, die Anzahl NAC-Zyklen

und dem klinischem N-Stadium bestand nach der NAC eine signifikante Assoziation der Lokalisation des Tumors mit der pCR und der pOR nach einer NAC (Tab.). In Subgruppenanalysen bei Patienten mit klinisch nodalpositivem Stadium war die Lokalisation des Tumors weder mit pOR noch mit pCR assoziiert.

Innerhalb eines medianen Follow-up von 18 Monaten starben in der UCB-Kohorte 372 (29%) Patienten am UCB und 462 (36%) aus jedweder Ursache. In der UCoHT-Kohorte waren es bei einem medianen Follow-up von 28 Monaten entsprechend 64 (23%) bzw. 102 (37%) Patienten (Abb.).

In univariabler Cox-Regressionsanalyse waren UCoHT mit besseren OS (HR 0,80; $p=0,04$) und CSS (HR 0,63; $p < 0,01$) assoziiert. In multivariabler Cox-Regressionsanalyse mit Adjustierungen für bekannte pathologische Merkmale blieb nur die Assoziation mit CSS bestehen.

Die 5-Jahres-OS-Rate für UCB und UCoHT betrug 36% bzw. 46%. Für das CSS waren es 43% bzw. 60%. In multivariablen Cox-Regressionsanalysen blieben die Tumorlokalisierung, pOR und pCR unabhängig mit OS und CSS assoziiert (jeweils $p < 0,05$). Die Interaktionsterme von Tumorlokalisierung und dem Ansprechen auf NAC ergaben einen Kausalzusammenhang von pCR und Tumorlokalisierung mit dem OS ($p=0,01$). Red. ◀

Table: Multivariable Regressionsanalyse für die Assoziation der Behandlung mit NAC und radikaler Operation mit pCR und pOR bei 1.575 Patienten mit UCB oder UCoHT

Variable	pCR			pOR		
	OR	95% KI	p	OR	95% KI	p
UCoHT vs. UCB	0,45	0,27–0,70	<0,01	1,57	1,19–2,08	<0,01
Männer vs. Frauen	1,06	0,78–1,46	0,71	1,09	0,86–1,39	0,47
Cisplatin-basierte NAC	1,62	1,11–2,43	0,01	1,67	1,27–2,20	<0,01
1NAC-Zyklus	Ref.			Ref.		
2–4 Zyklen	1,18	0,52–3,19	0,71	1,37	0,71–2,80	9,37
5–8 Zyklen	1,05	0,40–0,86	0,92	1,35	0,64–2,94	0,44
cN0	Ref.			Ref.		
cNpos	0,60	0,40–0,86	<0,01	0,79	0,60–1,03	0,08
cNx	0,69	0,46–1,03	0,08	0,78	0,58–1,05	0,1
c-Index			0,62			0,57

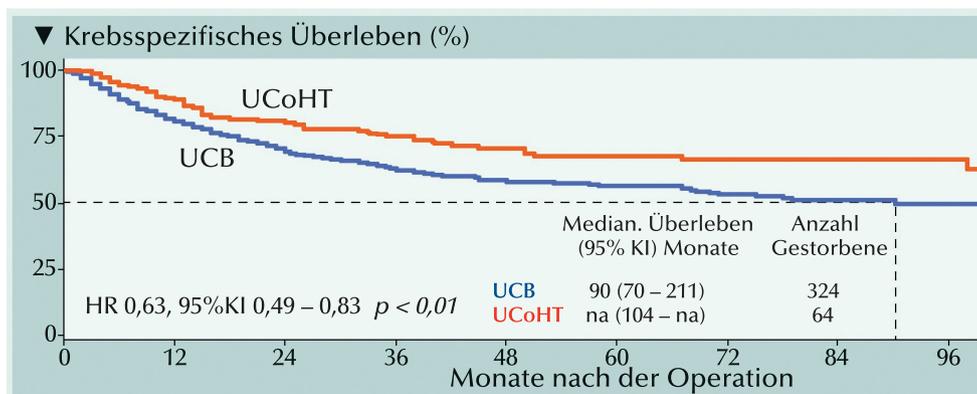


Abb.: Krebspezifisches Gesamtüberleben der 1.575 Patienten die aufgrund von UCB oder UCoHT mit NAC und radikaler Operation behandelt worden waren.

D'Andrea D, Matin S, Black PC, et al. 2021. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in bladder and upper urinary tract urothelial carcinoma. BJU Int 127:528-537.

Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (NMIBC)

Intravesikale Gentherapie mit Nadofaragene Firadenovec bei Patienten mit BCG-refraktärem NMIBC

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ist die effektivste Therapie für Hochrisiko (HR)-NMIBC. Nadofaragene Firadenovec (auch als rAd-IFN α /Syn3 bekannt) ist ein replikationsdefizientes rekombinantes Adenovirus, das die cDNA von humanem Interferon alfa-2b in das Blasenepithel überträgt. Es ist eine neuartige intravesikale Therapie für BCG-refraktäres NMIBC. In dieser Studie sollte die Wirksamkeit einer Behandlung mit Nadofaragene Firadenovec bei Patienten mit BCG-refraktärem NMIBC bewertet werden.

In die Open-label-Multicenterstudie der Stufe 3 mit wiederholten Dosierungen wurden Patienten ≥ 18 Jahre alt mit BCG-refraktärem NMIBC und einem ECOG-Status ≤ 2 aufgenommen. Sie erhielten eine einzelne Dosis (75 ml) intravesikales Nadofaragene Firadenovec (3×10^{11} Virionen pro ml). Wiederholten Dosierungen in den Monaten 3, 6 und 9 erfolgten bei Ausschluss eines hochgradigen Tumorrezidivs. Der primäre Endpunkt war das Komplettansprechen bei Patienten mit Carcinoma in situ (CIS mit oder ohne einen hochgradigen (hg) Ta- oder T1-Tumor).

Studienpopulation

In der Population für die Effektivitätsanalyse hatten 103 Patienten ein CIS mit oder ohne Ta oder T1 (CIS-Kohorte) und 48 Patienten einen hgTa- oder hgT1-Tumor (hgTa/T1-Kohorte). Das mediane Alter lag bei 71 Jahren. Alle Teilnehmer hatten zumindest eine Dosis Nadofaragene Firadenovec erhalten. Die Studienpopulation war hochgradig vorbehandelt.

Ansprechen, Rezidivierung

In der CIS- und der hgTa/T1-Kohorte hatten 55 von 103 bzw. 35 von 48 Patienten nach einer medianen Dauer des Follow-up von ~ 20 Monaten ein Komplettansprechen. Die mediane Dauer des Komplettansprechens bei Patienten mit CIS betrug 9,69 Monate (Abb.) und 12,35 Monate bei den Patienten mit hgTa/T1 (Abb.). Nach 12 Monaten waren 25 von 103 Patienten ohne hochgradiges Tumorrezidiv. Von den 55 Patienten mit initialem Komplettan-

sprechen in der CIS-Kohorte blieben nach 12 Monaten 25 ohne hg Tumorrezidiv. Von den 103 Patienten der CIS-Kohorte entwickelten 73 einen rezidierten hg NMIBC und in fünf Fällen resultierte die Progression zur Detrusorinvasion (pT2 oder darüber).

In der hgTa/T1-Kohorte waren nach 3 und 12 Monaten 35 bzw. 21 Patienten ohne hg Tumorrezidiv.

Rezidive jeden Stadiums traten bei 104 (69%) von 151 auswertbaren Patienten in der gesamten Studienpopulation auf. Dabei wurde bei 96 Patienten (73 in der CIS-Kohorte und 23 in der hgTa/T1-Kohorte) ein hg NMIBC festgestellt; Progression zu MIBC bei acht Patienten (fünf in der CIS-Kohorte und drei in der hgTa/T1-Kohorte) und ein nicht-blasenkrebsverursachter Tod bei einem Patienten (in der hgTa/T1-Kohorte). Nach einem Jahr hatten 30,5% Gesamtpopulation ohne hg Tumorrezidiv überlebt.

Pathologie, Effektivität

Bei der Zystektomie wurden fünf von 40 Patienten zum muskelinvasiven oder extravasikalen Stadium hochgestuft. Unter 30 Patienten in der CIS-Kohorte, die sich der Zystektomie unterzogen, wurde ein Patient auf pT0 heruntergestuft und drei auf pT2 oder darüber hochgestuft. Von zehn Patienten in der hgTa/T1-Kohorte, die sich der Zystektomie unterzogen hatten, fundierte sich bei vieren okkultes CIS in der Zystektomieprobe. Bei zweien wurde ein okkultes MIBC entdeckt.

Nach insgesamt sechs Todesfällen (vier in der CIS-Kohorte und zwei in der hgTa/T1-Kohorte), 24-mona-

tige Gesamtüberleben betrug 91,9% bei allen Patienten, die zumindest eine Dosis Nadofaragene Firadenovec erhalten hatten (91,2% in der CIS-Kohorte und 93,5% in der hgTa/T1-Kohorte).

Sicherheit

Bei 70% der Patienten traten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Unter ihnen waren zwei Patienten mit Harndrang vom Grad 3.

Behandlungsbezogenen Todesfälle waren keine aufgetreten. Fünf der 157 Patienten verstarben während eines langfristigen Follow-up – jeweils zumindest vier Monate nach Verabfolgung der letzten Studienmedikation. Red. ◀

Boorjian SA, Alemezaffar M, Konety BR, et al. 2021. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol* 22:107–117.

• Intravesikales Nadofaragene Firadenovec erwies sich bei Patienten mit BCG-refraktärem NMIBC als effektiv und hatte ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis.

• Intravesikales Nadofaragene Firadenovec bietet sich bei einem therapeuTischen anspruchsvollen Tumorstadium als eine neuartige Behandlungsmöglichkeit an.

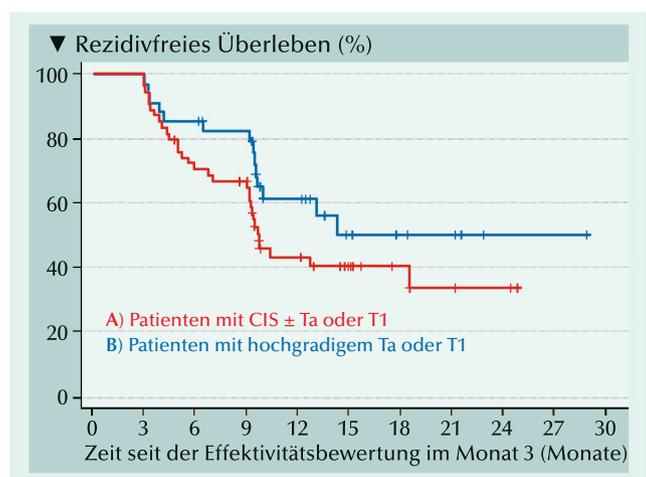


Abb.: Zeit bis zum Wiederauftreten eines hochgradigen Tumors (high-grade recurrence-free survival) bei Patienten mit NMIBC, die Nadofaragene Firadenovec erhalten und nach 3 Monaten ein Komplettansprechen hatten.

Urothelkrebs der Harnblase

Wiederbelebung „terminal“ erschöpfter CD8⁺ TILs mit Koblockade von PD-1 und TIGIT

Erschöpfte T-Zellen in der Tumormikroumgebung sind das Hauptangriffsziel bei Immuntherapien. Solche erschöpften tumorinfiltrierenden T-Lymphozyten (TILs) sind durch fortschreitende Funktionseinschränkung gekennzeichnet. Das betrifft die Zytokinproduktion, die Proliferation und die zytolytische Aktivität sowie insbesondere die vermehrte Expression von Immuncheckpoint-Rezeptoren (ICRs) wie PD-1 (programmed cell death 1), TIM-3 (T-cell immunoglobulin und mucin-domain containing 3), LAG-3 (lymphocyte activation gene 3) und TIGIT (T cell immunoreceptor with immunoglobulin und ITIM domain). Ferner unterscheiden sie sich von Effektor- oder Gedächtnis-T-Zellen durch ungleiche transkriptionelle und epigenetische Profile. Der Erschöpfungsstatus der CD8⁺ TILs bei Blasenkrebs wurde bislang nur unzureichend untersucht.

• Bei Blasenkrebspatienten ist eine unterschiedliche PD-1- und TOX-Expression in CD8⁺ tumorinfiltrierenden T-Lymphozyten für deren heterogenen Erschöpfungsstatus kennzeichnend.

• PD-1^hTOX⁺ CD8⁺ TILs weisen mehr Merkmale „terminaler“ Erschöpfung auf als PD-1^hTOX⁻CD8⁺ TILs.

• CD8⁺ TILs von Blasenkrebspatienten könnten durch Koblockade von PD-1 und TIGIT wiederbelebt werden.

Die Studienpopulation bestand aus einer prospektiven Kohorte mit 30 behandlungsnaiven Blasenkrebspatienten, die sich der transurethralen Resektion des Blasentumors (TURBT) unterzogen. Am Operationstag wurden jeweils paarweise Tumorgewebe- und Ganzblutproben gewonnen.

Vergleich der ICR-Expression in CD8⁺ TILs und CD8⁺ T-Zellen im peripheren Blut

Die relative Häufigkeit von PD-1⁺ oder LAG-3⁺ Zellen war unter CD8⁺ TILs signifikant höher als in CD8⁺ T-Zellen des peripheren Blutes, während die Häufigkeit der TIM-3⁺ Zellen unter CD8⁺ TILs signifikant niedriger war. Kein Unterschied bestand bei den TIGIT⁺ Zellen.

CD8⁺ TILs mit hoher PD-1-Expression weisen einen T-Zellphänotyp der „terminalen“ Erschöpfung auf

Anhand der PD-1-Expression lassen sich CD8⁺ TILs in PD-1^{n(egative)}; PD-1^{i(ntermediäre)} und PD-1^{h(och)} Subpopulationen stratifizieren. In der PD-1^h Subpopulation waren signifikant häufiger auch relativ vermehrt TIM-3⁺, LAG-3⁺ und TIGIT⁺ Zellen nachweisbar als in der PD-1ⁿ und der PD-1ⁱ Subpopulation. Eine Expression von TOX auf CD8⁺ TILs gab es nahezu ausschließlich bei der PD-1^h Subpopulation. Der An-

teil TOX⁺ Zellen bei den CD8⁺ TILs korrelierte positiv mit dem Anteil der PD-1^h Zellen unter den CD8⁺ TILs.

Merkmale von terminaler Erschöpfung und Tumorreaktivität in PD-1^hCD8⁺ TILs

Die PD-1^hTOX⁺ Subpopulation war unter den PD-1-Phänotypen am häufigsten mit TIM-3⁺, LAG-3⁺ und TIGIT⁺ Zellen vergesellschaftet. Da unter den CD8⁺ TILs sowohl tumorantigenspezifische T-Zellen als auch nicht tumorreaktive Zellen (By-stander) häufig vorkommen, wurden diese auf die Expression von CD39 und CD103 als Surrogatmarker für tumorreaktive Zellen untersucht. Der Anteil CD39⁺CD103⁺-Zellen korrelierte unter den CD8⁺ TILs mit dem Anteil der PD-1^hTOX⁺ Zellen. Diesbezüglich bestand zwischen Patienten mit NMIBC und MIBC kein Unterschied. Bei Blasenkrebspatienten verkörpert die TOX-Expression unter den PD-1^hCD8⁺ TILs einen Status der weitestgehenden Erschöpfung und der Tumorantigenerkennung.

Einfluss der PD-1^hTOX⁺ CD8⁺ TILs auf den T-Zell-Erschöpfungszustand und die PD-L1-Expression im Tumorgewebe

Anhand des Anteils an PD-1^hTOX⁺ Zellen unter den CD8⁺ TILs wurden bei Blasenkrebspatienten die

Subgruppen PD-1^hTOX⁺ (niedrig) und PD-1^hTOX⁺ (hoch) unterschieden. Bei denen mit PD-1^hTOX⁺ (hoch) waren TIM-3⁺ und TIGIT⁺ Zellen relativ häufiger als bei denen mit PD-1^hTOX⁺ (niedrig). Gleiches traf auf CD39⁺CD103⁺ Zellen zu.

Bei Blasenkrebspatienten, deren PD-1^hTOX⁺CD8⁺ TILs einen hohen Prozentsatz der T-Zellen in der Tumormikroumgebung ausmachten, wiesen die T-Zellmerkmale auf einen hohen Grad der Erschöpfung und der PD-L1-Expression im Tumorgewebe hin.

Neubelebung von TILs durch Koblockade von PD-1 und TIGIT

Eine Analyse der Koexpression von PD-1, TIM-3, LAG-3 und TIGIT auf CD8⁺ TILs zeigte, dass TIGIT bei Blasenkrebs der am häufigsten koexprimierte ICR auf PD-1⁺CD8⁺ TILs ist.

Ex vivo wurde anhand von Tumorzellsuspensionen von Patienten mit PD-1^hTOX⁺ TILs nachgewiesen, dass CD8⁺ TILs von Patienten mit einem hohen Anteil PD-1^hTOX⁺ Zellen durch Koblockade von PD-1 und TIGIT neu belebt werden können. Red. ◀

Han HS, Jeong S, Kim H, et al. 2021. TOX-expressing terminally exhausted tumor-infiltrating CD8⁺ T cells are reinvigorated by coblockade of PD-1 und TIGIT in bladder cancer. Cancer Letters 499:137-147.

Nierenzellkarzinom

Adjuvante Therapie mit Pembrolizumab vs. Placebo: Patientenberichtete Ergebnisse von KEYNOTE-564

Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (NZK) erreichte die auf Phase-III-Ebene konzipierte randomisierte Doppelblindstudie KEYNOTE-564 zu adjuvantischem Pembrolizumab versus Placebo nach der Operation ihren primären Endpunkt an krankheitsfreiem Überleben (DFS) mit 77,3% unter Pembrolizumab gegenüber 68,1% unter Placebo. Eine Analyse des von Patienten selbst dokumentierten Therapieerfolgs für adjuvantisches Pembrolizumab vs. Placebo wurde auf dem ESMO Congress 2021 präsentiert.

In der Analyse wurde der von den Patienten selbst dokumentierte Therapieerfolg (PRO; patient-reported outcomes) wurde von allen randomisierten Patienten berücksichtigt, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und ≥ 1 Beurteilung für das spezifische Ergebnis abgegeben hatten. Die Einschätzungen anhand der Fragebögen FSKI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index Disease-Related Symptoms) und QLQ-C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurden zu den Zyklen 1, 5, 9, 13 und 17, bei Behandlungsabbruch, 30 Tage nach der letzten Dosis und danach jährlich bis zum Rezidiv oder einer neuen Therapie elektronisch durchgeführt. Die vorgegebenen sekundären Endpunkte umfassten die anhand des FSKI-DRS nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS; least squares) ermittelten mittleren LS-Veränderungen der Symptom-

scores und die mit dem QLQ-C30 bestimmten gesundheitsbezogenen Lebensqualität Global-Health-Status/Lebensqualität (GHS/QoL) und körperliche Funktion (PF)-Skalen von Baseline bis zur Woche 52.

Adhärenz der Patienten

Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff am 14. Dezember 2020 betrug 24,1 (14,9–41,5) Monate. Bis dahin waren keine Patienten mehr in Behandlung. Die Beantwortung des FSKI-DRS und des QLQ-C30 war zu Baseline von >90% der 496 in den Pembrolizumab- und der 498 in den Placeboarm randomisierten Patienten absolviert worden. In der Woche 52 hatten >60% beide Erfassungsinstrumente komplettiert.

PRO signalisieren Akzeptanz für adjuvantisches Pembrolizumab (Abb.)

Die mittlere LS-Veränderung des FSKI-DRS-Scores betrug -1,12 mit

Pembrolizumab vs. -0,45 mit Placebo. Beide Werte lagen unterhalb der Schwelle von ≥ 3 für eine klinisch bedeutsame Veränderung des FSKI-DRS.

Die laut QLQ-C30 ermittelte mittlere LS-Veränderung des GHS/QoL-Scores betrug mit Pembrolizumab -4,2 vs. -1,68 mit Placebo.

Die mittlere LS-Veränderung des QLQ-C30-PF-Scores betrug -1,81 mit Pembrolizumab vs. -0,90 mit Placebo. Für beide Arme blieb die mittlere Veränderung der Scores auf beiden Skalen unterhalb der Schwelle für eine klinisch bedeutsame Veränderung von ≥ 10 für QLQ-C30. Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Symptomscores wurden über alle Erhebungszeitpunkte hinweg aufrechterhalten.

Red. ◀

Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. 2021. Pembrolizumab (pembro) vs placebo as adjuvant therapy for patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC): Patient-reported outcomes (PRO) in KEYNOTE-564. Ann Oncol 32 (suppl_5): S678-S724.

• Weder mit adjuvantischem Pembrolizumab noch mit Placebo traten klinisch bedeutsame Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomscores auf.

• Im Studienverlauf blieben diese Scores weitgehend unverändert.

• Die PRO-Befunde ließen erkennen, dass adjuvantisches Pembrolizumab aus der Perspektive von Patienten tolerierbar war.

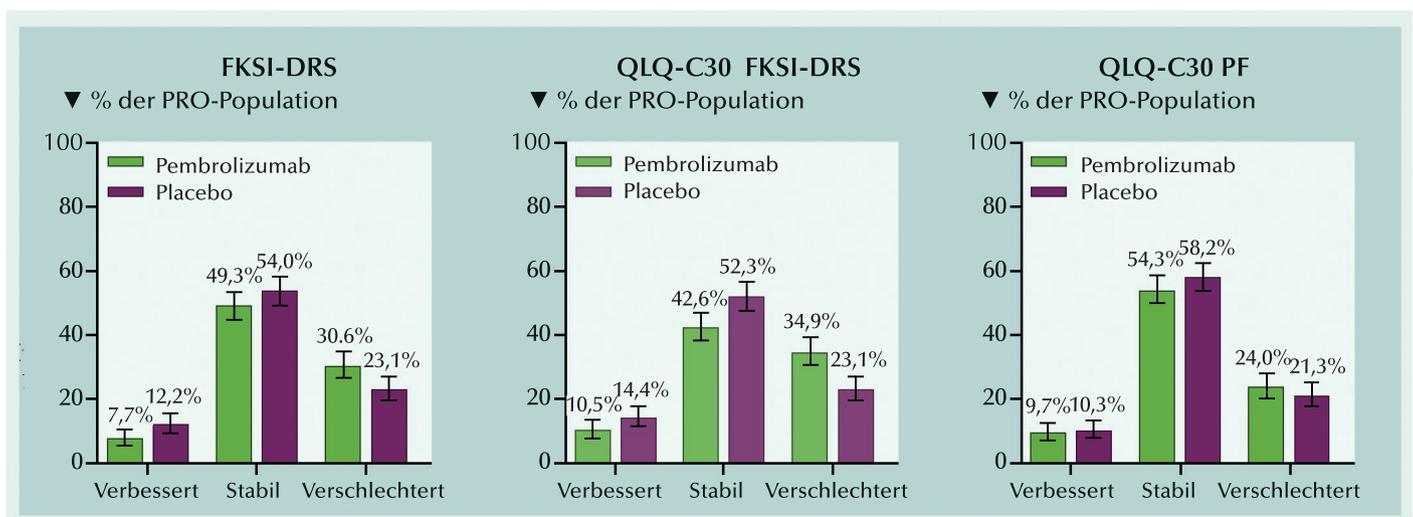


Abb.: Anteil Patienten mit verbesserter, stabiler oder verschlechterter gesundheitsbezogener Lebensqualität bzw. Veränderung der Symptomscores.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib in der Phase-III-Studie CLEAR: Subgruppenergebnisse und Toxizität

• Bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK war die vorteilhafte Effektivität von Lenvatinib plus Pembrolizumab vs. Sunitinib auch bei Vorliegen ungünstiger Prognosemerkmale wie sarkomatoide Komponente, Knochen- und/oder Lebermetastasen sowie ohne vorherige Nephrektomie gegeben.

• Die Effektivitätsergebnisse für die Subgruppen entsprechen denen in der Intention-to-Treat-Population.

• Immunbezogene unerwünschte Ereignisse machten nur bei 15% der Patienten die Gabe hochdosierter Kortikosteroide erforderlich.

Die Kombination von Pembrolizumab (Pembro) mit Lenvatinib (Len) erwies sich in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) gegenüber Sunitinib (Sun) bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS), des Gesamtüberlebens (OS) und der objektiven Ansprechrates (ORR) als signifikant überlegen. Effektivitätsvergleiche einzelner Subgruppen der Patienten wurden von den drei Behandlungsarmen in der CLEAR-Studie für Len + Pembro versus Sun auf dem ESMO Congress 2021 präsentiert und die Toxizitätsdaten auf den neusten Stand gebracht.

In die CLEAR-Studie wurden in 20 Ländern von 200 Behandlungsstätten insgesamt 1.069 Patienten aufgenommen und (1:1:1) auf die Behandlungsarme randomisiert kamen 355 in die LEN + PEMBRO (357), LEN + Everolimus (357) und SUN (357) randomisiert (Abb.).

Als Subgruppen wurden Patienten mit oder ohne ungünstige Prognosemerkmale (z.B. sarkomatoide Histologie, Knochen- und/oder Lebermetastasen und keine vorherige Nephrektomie) berücksichtigt. Die Anzahl Patienten mit immunbezogenen unerwünschten Ereignissen (IRAE), deren Behandlung Kortikosteroide benötigte, wurden ermittelt.

Progressionsfreiheit und Überleben (Tabelle)

Bei den Patienten aller Subgruppen war die mediane Dauer des PFS mit Len + Pembro durchgängig deutlich anhaltender als mit Sun:

Tabelle: Vergleiche der Überlebensparameter bei Subgruppen

Fälle	Len+Pembro/Sun	mPFS: Mon	HR	mOS: Mon	HR
Knochenmetastasen zu Baseline					
Ja	85/97	18,4/5,6	0,46	32,4/28,6	0,62
Nein	270/260	27,6/9,9	0,38	NA/NA	0,69
Lebermetastasen zu Baseline					
Ja	60/61	14,6/4,2	0,49	31,9/30,6	0,89
Nein	295/296	27,6/10,9	0,36	NA/NA	0,58
Vorherige Nephrektomie					
Ja	262/275	27,7/9,4	0,37	NA/NA	0,71
Nein	93/82	15,3/7,5	0,44	33,1/24,0	0,52
Sarkomatoide Komponente					
Ja	28/21	11,1/5,5	0,39	NA/NA	0,91
Nein	327/336	24,3/9,4	0,38	NA/NA	0,64

m = median; Mon = Monate; HR = Hazard Ratio; NA = nicht abschätzbar

Auch die Überlebenszeitdaten waren über alle Subgruppen hinweg mit Len + Pembro deutlich positiver als mit Sun.

Therapieansprechen

Das ORR war mit Len + Pembro vs. Sun für die Subgruppen mit sarkomatoider Histologie (61% vs. 24%;

Odds Ratio [OR]: 8,9) größer, für Knochenmetastasen (60% vs. 27%; OR: 4,1), Lebermetastasen (56% vs. 26%; OR: 3,5) und keine vorherige Nephrektomie (63% vs. 23%; OR: 6,3) deutlich größer. Diese Ergebnisse sind denen in der Intention-to-Treat-Population vergleichbar.

Toxizität

Insgesamt 52 (14,8%) von den mit Lenvatinib + Pembrolizumab behandelten Patienten hatten hoch dosierte Kortikosteroide (≥40 mg Prednison täglich oder ein Äquivalent) für die erforderliche Dauer erhalten, um IRAE zu behandeln. Als häufigste Ereignisse traten Pneumonitis (3,7%), Hypothyreose (2,8%), Nebenniereninsuffizienz (1,7%) und Hautausschlag (1,7%) auf.

Red. ◀

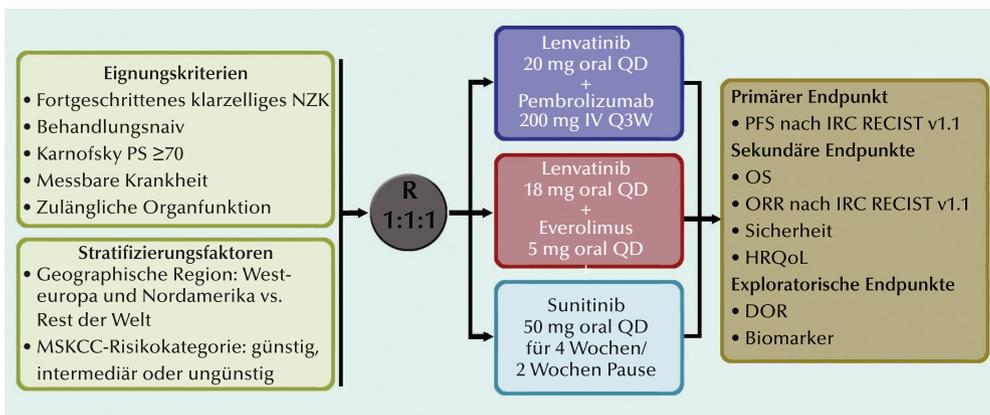


Abb.: Studiendesign der CLEAR-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkarzinom (NZK). HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität; IRC = unabhängiges Review-Komitee; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ORR = objektive Ansprechrates; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben; PS = Performance-Status.

Choueiri TK, Eto M, Kopyltsov E, et al. 2021. Phase III CLEAR trial in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes in subgroups and toxicity update. Ann Oncol 32 (suppl_5): S678-S724.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Erstlinienbehandlung mit Nivolumab in Kombination mit alternativem Dosierungsschema von Ipilimumab

Ipilimumab (IPI) plus Nivolumab (NIVO) ist ein Standard in der Erstlinienbehandlung für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) der intermediären oder ungünstigen Risikokategorie. Allerdings sind behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (TRAE) der Grade 3/4 während der initialen Phase der Kombination relativ häufig. In der aktuellen randomisierten Phase-II-Studie PRISM sollte ermittelt werden, ob modifiziertes Dosierungsschema von IPI in Kombination mit NIVO mit einer verbesserten Tolerierbarkeit verbunden ist, ohne an Effektivität einzubüßen.

Patienten mit nicht behandeltem fortgeschrittenem NZK wurden im Verhältnis 1:2 in einen Behandlungsarm mit konventionellem IPI (4 Dosen IPI 1mg/kg Q3W) und einen Behandlungsarm mit modifiziertem IPI (Q12W) in Kombination mit NIVO (3mg/kg) bis zur Progression oder nicht akzeptabler Toxizität randomisiert (Abb. 1). Der modifizierte und der Standard-Behandlungsplan ist in **Abbildung 2** ablesbar.

Als primärer Endpunkt galt der Anteil Patienten mit TRAE der Grade 3/4 innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Behandlung (unter denen, die zumindest eine Dosis der Studientherapie erhalten haben (modifizierte Intention-to-Treat (ITT) Population). Zu den sekundären Endpunkten zählten das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 12 Monaten und die objektive Ansprechrates (ORR).

TRAE der Grade 3/4

Alle 192 Patienten der modifizierten Intention-to-Treat (ITT)-Population (69,8% intermediäres/ungünstiges Risiko) erhielten zumindest eine Dosis der Studienmedikation. Der Anteil Patienten mit TRAE vom Grad 3/4 war unter den Patienten, die IPI nach dem modifizierten Dosierungsschema erhalten hatten, signifikant geringer als mit Standard-Ipilimumab (32,8% vs. 53,1%; Odds Ratio 0,43; $p=0,0075$). Die häufigsten Grad-3/4-TRAE waren Diarrhoe (5,5%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (4,7%). Mit Standard-Ipi-

limumab waren es Arthralgie (7,8%), und Diarrhoe (4,7%).

Effektivitätsanalysen

Die Effektivität von modifiziertem und Standard-Behandlungsschema ergab 12-Monats-PFS-Raten von 46,1% vs. 39,7% und mediane PFS von 10,8 vs. 9,8 Monaten. Für die intermediäre/ungünstige IMDC-Kategorie waren es 10,5 vs. 8,6 Monate.

Die ITT-Analyse für ORR in der Gruppe mit modifiziertem Ipilimumab ergab 45,3% vs. 35,9% mit Standard-Ipilimumab. Das mediane OS war in beiden Armen noch nicht erreicht.

Red. ◀

Vasudev NS, Ainsworth G, Brown S, et al. 2021. Nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: A randomized phase II trial (PRISM). Ann Oncol 32 (suppl_5):S1283-S1346.

• Mit der 12-wöchigen anstatt der 3-wöchigen Gabe von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab wurde eine klinisch bedeutsame Reduktion der Rate behandlungsbezogener unerwünschter Ereignisse der Grade 3/4 erreicht (33% vs. 53%).

• Die Effektivitätsdaten stehen im Einklang mit vorangegangenen Vergleichsstudien mit Sunitinib und ergeben mit dem modifizierten Schema keinerlei Verminderung der ORR und des PFS.

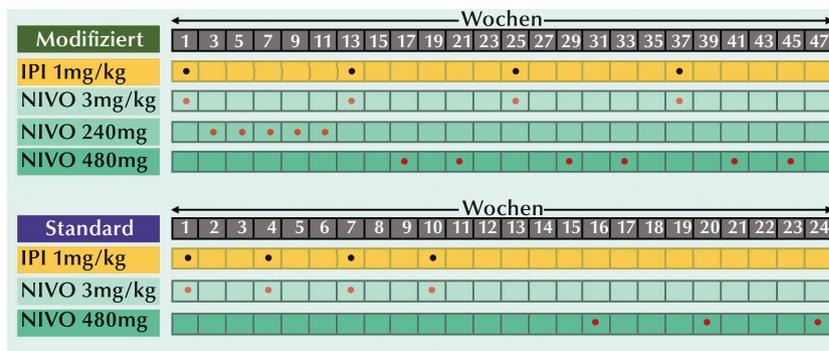


Abb. 2: Behandlungsplan von PRISM: Häufigkeit und Dosierung von Nivolumab und Ipilimumab in beiden Behandlungsarmen.

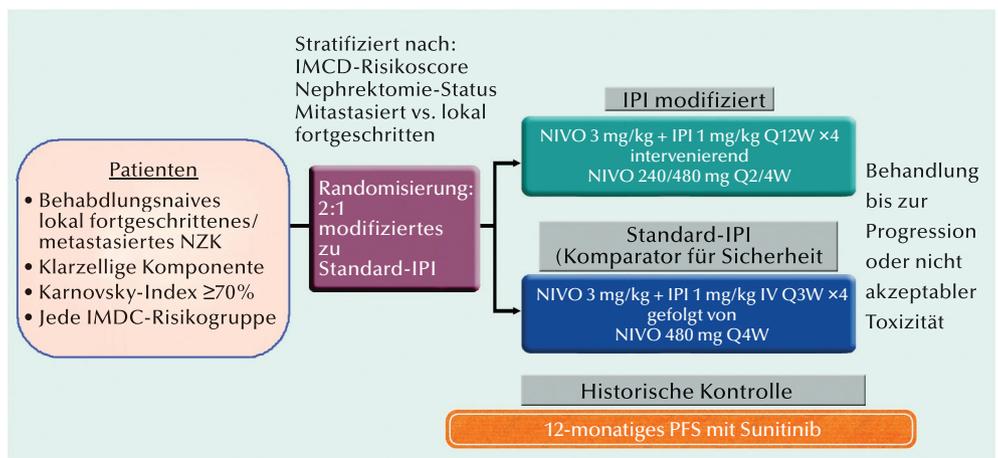


Abb. 1: Studiendesign von PRISM.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Einfluss von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben bei Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib in KEYNOTE-426

In der Phase-III-Studie KEYNOTE-426 zum Vergleich von Pembrolizumab plus Axitinib (Pembro+Axi) versus Sunitinib (Sun) bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) waren das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR) bei Behandlung mit der Kombinationstherapie signifikant vorteilhafter. Daten einer aktuellen Analyse der Ergebnisse einer folgenden Therapie bei Patienten beider Behandlungsarme in KEYNOTE-426 wurden auf dem ESMO Congress 2021 präsentiert.

• Die überlegene Effektivität von Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib besteht fort – trotz vermehrter Anwendung einer Folgetherapie im Sunitinib-Arm.

• Auch überlegene Ergebnisse bei Folgetherapien legen die Anwendung von Pembrolizumab + Axitinib in der Erstlinie bei Patienten mit NZK nahe.

In der Open-label-Studie KEYNOTE-426 auf Phase-III-Ebene (Abb. 1) wurden 861 Patienten mit bis dato unbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem NZK auf einen Behandlungsarm mit Pembro+Axi und einen Behandlungsarm mit Sunitinib (Sun) randomisiert. In der aktuellen Analyse wurden Effekte einer Folgetherapie und deren Modalität bewertet.

Da die Studienmedikation und eine nach deren Abbruch anschließende Behandlung sich wechselseitig auf das OS auswirken können, wurde die Effekte mittels eines Zweistufenmodells (TSE 2-stage estimation) abgeschätzt. In der ersten Stufe wurde ein Beschleunigungsfaktor bestimmt, mit dem sich die Überlebenszeit multiplikativ verkürzt oder verlängert (Stufe 2). An Stelle einer Rezensierung wurde eine in-

verse Wahrscheinlichkeitsgewichtung untersucht.

Folgetherapien

Die Behandlung mit Pembro+Axi war von 227 Patienten und die Behandlung mit Sun von 262 Patienten aufgrund radiologischer oder klinischer Progression abgebrochen worden. Von diesen Patienten erhielten 204 nach Pembro+Axi und 281 nach Sun eine Folgetherapie – davon 180 bzw. 193 einen VEGF/VEGFR-Inhibitor. Ein größerer Anteil Patienten im Sun-Arm (74,4%) als im Pembro+Axi-Arm (21,6%) wurde anschließend mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor behandelt. Andere Therapien kamen bei 32,4% der Patienten

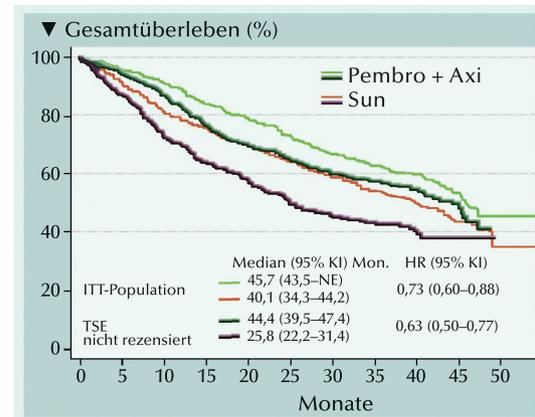


Abb. 2: Kaplan-Meier-Schätzung des OS in der Intention-to-Treat-Population ohne und mit Adjustierung mittels Zweistufenmodell (TSE).

im Pembro+Axi-Arm und bei 22,8% im Sun-Arm zur Anwendung.

Die mediane Dauer von der Randomisierung auf die Studienmedikation bis zur ersten nachfolgenden Therapie betrug im Pembro+Axi-Arm 15,4 Monate und im Sun-Arm 11,6 Monate.

Gesamtüberleben

In der Gesamtpopulation hatte das mediane PFS für den Pembro+Axi-Arm 15,7 Monate und für den SUN-Arm 11,1 Monate betragen. Das mediane OS erreichte 45,7 Monate im Pembro+Axi-Arm und 40,1 Monate im Sun-Arm (Abb. 2). Mit Pembro+Ax hatten Patienten ein 27% niedrigeres Sterberisiko als die Patienten im Sun-Arm (HR, 0,73).

Red. ◀

Gafanov R, Powles TB, Bedke J, et al. 2021. Subsequent therapy following pembrolizumab + axitinib or sunitinib treatment for advanced renal cell carcinoma (RCC) in the phase III KEYNOTE-426 study. Ann Oncol 32 (suppl_5):694.

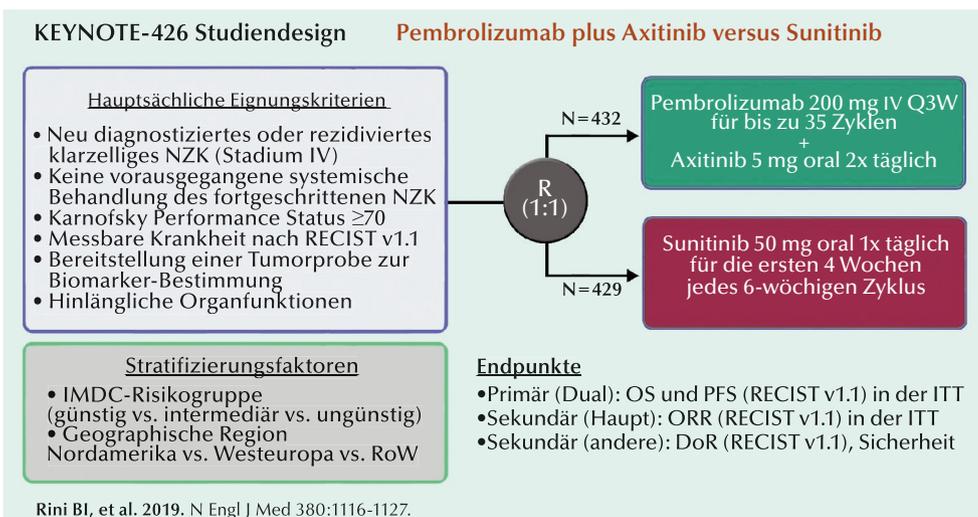


Abb. 1: KEYNOTE-426 ist ein Phase-III-Vergleich der Kombination Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom

Behandlung mit dem oralen Hypoxie-induzierbaren Faktor 2 α (HIF-2 α)-Inhibitor Belzutifan plus Cabozantinib

Die Monotherapie mit dem HIF-2 α -Inhibitor Belzutifan hat beim fortgeschrittenen klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK) Antitumoraktivität und vorteilhafte Sicherheit unter Beweis gestellt. Die Inhibition des Transkriptionsfaktors HIF-2 α unterbindet dessen Heterodimerisierung mit HIF-1 β . Deren Komplex induziert die Expression von nachgeschalteten Genen, die bei Von-Hippel-Lindau-assoziierten Tumoren wie dem NZK die Zellproliferation und Angiogenese fördern. In einer fortlaufenden Open-label-Studie der Phase II wird Belzutifan plus Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem NZK untersucht, die bei der Studienaufnahme entweder behandlungsnaiv waren (Kohorte 1) oder zuvor eine Immuntherapie erhalten hatten (Kohorte 2). Die aktuelle Analyse berücksichtigt nur Daten der Kohorte 2.

Eingangs wurde bei den ersten 6 Patienten egal welcher Kohorte eine 21-tägige Behandlung zur Festlegung der empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D) vom Gremium für Sicherheitsüberprüfung bewertet. Dabei trat in einem Fall eine dosislimitierende Toxizität (Hand-Fuß-Syndrom) auf. Als RP2D wurden Belzutifan 120 mg plus Cabozantinib 60 mg festgelegt.

Der Studienaufbau ist in der **Abbildung** ersichtlich. Für die aktuelle Interimsanalyse wurde Effektivität bei Patienten bewertet, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und ≥ 6 Monate nachbeobachtet werden konnten. Zur Bewertung der Sicherheit wurden alle Patienten herangezogen.

Patientencharakteristika

Von insgesamt 52 in Kohorte 2 aufgenommenen Patienten (38 Männer und 14 Frauen) mit einem fortgeschrittenem klarzelligem NZK hatten 29 zuvor eine und 23 zwei systemischen Behandlungsregime erhalten. Bei 79% der Patienten lag nach IMDC-Kriterien ein intermediäres oder ungünstiges Risiko vor.

Therapieansprechen

Die mediane Zeit von der Rekrutierung bis zum Daten-Cutoff betrug 8,9 (2,2–24,0) Monate. Bei den in der Effektivitätsanalyse berücksichtigten Patienten (n=41) wurde eine ORR von 22% (9 partielle Anspre-

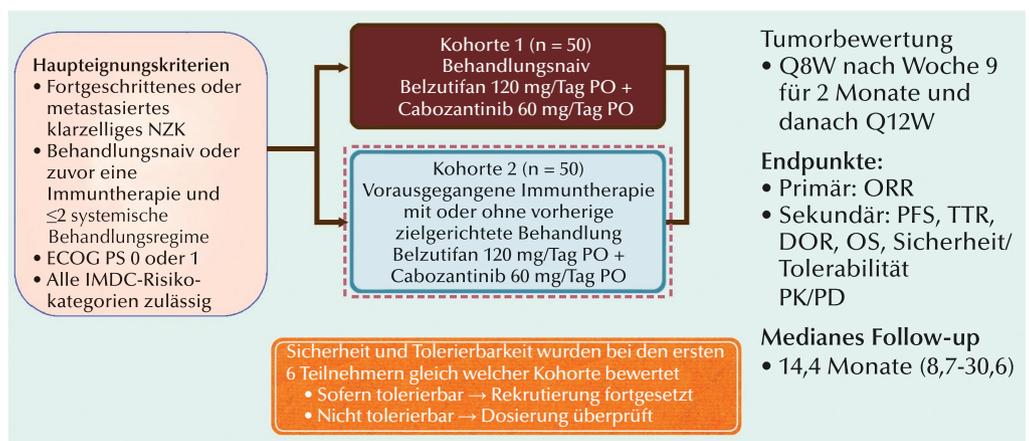


Abb.: Studiendesign — ECOG PS = Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status; IMCD = International Metastatic RCC Database Consortium; ORR = objektive Ansprechrte; PFS = progressionsfreies Überleben; TTR = Zeit bis zum Rezidiv; DOR = Dauer des Ansprechens; OS = Gesamtüberleben; PK/PD = Pharmakokinetik/Pharmakodynamik.

chen) erreicht. Die Krankheitskontrollrate lag bei 90%. Bei 88% der Patienten ließ sich ein Schrumpfen des Tumors nachweisen. Die mediane Dauer des Ansprechens war noch nicht erreicht (Bereich 3,7+ bis 14,8+ Monate). Bei allen Patienten mit Ansprechen dauerte dieses bis zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff an.

Überlebensergebnisse

Die 12-monatige Progressionsfreiheit betrug median 16,8 Monate. Die Rate des progressionsfreien Überlebens nach 12 Monaten belief sich auf 65%. Die Zwölfmonatsrate für das Gesamtüberleben erreichte 81%.

Sicherheit

Insgesamt 98% der Patienten hat-

ten ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TRAE). Die meisten Ereignisse waren vom Grad 1 oder 2. Unter 34 Patienten mit Grad-3-TRAE waren Hypertonie, Anämie und Fatigue am häufigsten. Zwei Patienten erlitten eine Grad-3-Hypoxie. Es kamen keine TRAE der Grade 4 oder 5 vor. Therapieabbrüche aufgrund von TRAE traten bei 6 Patienten (12%) aufgrund von Belzutifan und bei 8 Patienten (15%) aufgrund von Cabozantinib auf.

Red. ◀

• **Belzutifan + Cabozantinib hatte bei den Patienten mit zuvor behandeltem metastasiertem klarzelligem NZK eine vielversprechende Antitumoraktivität.**

Tumorbewertung
• Q8W nach Woche 9 für 2 Monate und danach Q12W

Endpunkte:
• Primär: ORR
• Sekundär: PFS, TTR, DOR, OS, Sicherheit/Tolerabilität PK/PD

Medianes Follow-up
• 14,4 Monate (8,7-30,6)

• **Unerwünschte Ereignisse mit der Kombination waren beherrschbar.**

• **Die Inhibition von HIF-2 α und VEGF zielt auf zwei zugrundeliegende Pathologien ab und kann eine effektive Behandlungsoption für Patienten mit metastasiertem klarzelligem NZK sein.**

McDermott DF, Choueiri TK, Bauer TM, et al. 2021. Phase II study of belzutifan (MK-6482), an oral hypoxia-inducible factor 2 α (HIF-2 α) inhibitor, plus cabozantinib for treatment of advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Ann Oncol* 32(suppl_5): S678-S724.

• Die Subgruppenanalyse ergibt für die Patienten mit sarkomatoidem NZK im Avelumab+Axitinib-Arm günstigere Effektivitätsergebnisse als bei denen im Sunitinib-Arm.

• Korrelative Analysen verschaffen einen Einblick in die NZK-Unterart und legt den Schluss nahe, dass Avelumab plus Axitinib geeignet sein könnten, die aggressiven Merkmale des sNZK zu überwinden.

Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib: Effektivität und korrelative Analysen beim sarkomatoiden Nierenzellkarzinom

Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK), deren Tumor eine sarkomatoiden Histologie aufweist (sNZK), haben die ungünstigste Prognose. Mit der Post-hoc-Analyse der randomisierten, Open-label-Studie JAVELIN Renal 101 wurde die Effektivität von Avelumab plus Axitinib vs. Sunitinib bei Patienten mit behandlungsnaivem fortgeschrittenem sNZK bewertet.

In der Studie JAVELIN Renal 101 der Phase III waren Patienten mit behandlungsnaivem fortgeschrittenem NZK rekrutiert worden. Sie wurden im Verhältnis 1:1 auf einen Behandlungsarm mit Avelumab plus Axitinib und einen mit Sunitinib nach Standarddosierung und Behandlungsplan randomisiert. Die bei Patienten mit sNZK vorgenommene Post-hoc-Analyse bewertete die Effektivität insbesondere am progressionsfreien Überleben (PFS).

Antitumoraktivität

Patienten mit sNRZ hatten im Avelumab+Axitinib-Arm ein länger anhaltendes PFS als im Sunitinib-Arm (Abb.). Das mediane PFS erreichte 7,0 Monate gegenüber 4,0 Monaten. In der Subgruppe sarkomatoider Patienten gab es 11 Todesfälle jedweder Ursache (23,4%) im Avelumab+Axitinib-Arm und 20 (32,8%) Todesfälle im Sunitinib-Arm.

Die Daten des Gesamtüberlebens (OS) sind zwar noch nicht reif, doch das stratifizierte Hazard Ratio belief sich aktuell auf 0,78. Die 12-Monats-OS-Rate betrug 83,0% im Kombinationsarm und 67,0% im Sunitinib-Arm.

Von 47 Patienten des Avelumab+Axitinib-Arms hatten 2 ein bestätigtes Komplettansprechen (einer von ihnen hatte zu Baseline keine messbare Krankheit) und 20 ein partielles Ansprechen. Bei 61 Patienten im Sunitinib-Arm kam es zu 13 (21,3%) partiellen Ansprechen. Die bestätigte ORR betrug im Avelumab+Axitinib-Arm 46,8% versus 21,3% im Sunitinib-

Arm. Bei den Patienten mit sNZK und bestätigtem objektivem Ansprechen betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen im Kombinationsarm 1,6 Monate (Bereich 1,2–9,8 Monate) und 3,1 Monate (Bereich 1,2–11,1 Monate) im Sunitinib-Arm. Bei allen randomisierten Patienten mit sNZK hielt das Ansprechen im Kombinationsarm im Mittel 2,4 Monate länger an als bei denen im Sunitinib-Arm.

Korrelative Analysen

Korrelative Genexpressionsanalysen bei Patienten mit sNZK wiesen auf eine Anreicherung von krebsassoziierten Fibroblasten und regulatorischen T-Zellen hin. Anders als Patienten ohne sarkomatoiden Histologie hatten jene mit sNZK eine erhöhte Expression des PD-L1 und des CD8A. *Red. ◀*

Choueiri TK, Larkin J, Pal S, et al. 2021. Efficacy and correlative analyses of avelumab plus axitinib versus sunitinib in sarcomatoid renal cell carcinoma: post hoc analysis of a randomized clinical trial. ESMO Open 6(3): 100101.

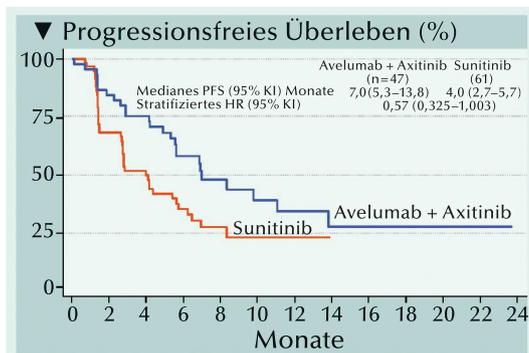


Abb.: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit sarkomatoidem Nierenzellkarzinom.



Ihre Meinung zählt!

Deshalb befragen wir Sie zur **Qualität in der medizinischen Fachpresse** in den nächsten Wochen zusammen mit

ifak

Machen Sie mit!

Effekte einer Testosteronbehandlung bei Männern auf die Mikroarchitektur der Knochen und die Knochenmineraldichte

Unter einer Testosteronbehandlung kommt es bei hypogonadalen Männern zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (KMD). Andererseits sind Effekte an der Knochenmikroarchitektur, die eine Bestimmungsgröße des Frakturrisikos darstellt, bislang nicht bekannt. Mittels hochauflösender peripherer quantitativer Computertomographie (HR-pQCT) sollten die Effekte einer Testosteronbehandlung auf die Knochenmikroarchitektur ermittelt werden. Die Untersuchungen wurden als T4Bone-Studie durchgeführt – einer Teilstudie der T4DM-Studie (Testosterone for Diabetes Mellitus), in der nachgewiesen worden war, dass bei übergewichtigen Männer mit niedrigen Testosteronwerten eine zweijährige Behandlung mit Testosteron versus Placebo das Risiko für einen Typ-2-Diabetes signifikant reduzieren kann.

In sechs australischen Zentren wurden Männer im Alter ≥ 50 Jahre randomisiert einem Behandlungsarm mit Testosteron-undecanoat (Nebido®) oder einem Kontrollarm mit Placebo über 2 Jahre zugeteilt. Primärer Endpunkt war die kortikale volumetrische KMD (vKMD) der distalen Tibia gemessen bei 177 Männern (1 Zentrum) mit HR-pQCT. Sekundäre Endpunkte umfassten andere HR-pQCT Parameter und Marker des Knochenumbaus. Die KMD pro Fläche (KMD/F) wurde bei 601 Männern (5 Zentren) mittels Dualenergie-Röntgenabsorptiometrie (DEXA) gemessen.

Behandlungsergebnisse

Im Zeitraum von 2 Jahren erhöhte die Testosteronbehandlung versus Placebo die kortikale vKMD der Tibia um eine mittlere adjustierte Differenz (MAD) von 9,33 mg Hydroxylapatit (HA)/cm³, $p < 0,001$, entsprechend 3,1%. Ebenso nahm die kortikale vKMD des Radius um 8,96 mg HA/cm³, $p = 0,005$ (2,9%) zu. Auch die gesamte vKMD der Tibia wie auch des Radius wurde mit Testosteron erhöht (MAD 4,16 mg HA/cm³, $p < 0,001$, 1,3% bzw. MAD 4,42 mg HA/cm³, $p = 0,002$, 1,8%) (Abb.).

Die Testosteronbehandlung war darüber hinaus mit Zunahmen sowohl der kortikalen Fläche (Tibia MAD 4,11 mm², $p < 0,001$, 2,5%; Radius MAD 1,60 mm², $p = 0,002$, 2,0%) als auch der kortikalen Dicke (Tibia MAD 0,03 mm, $p < 0,001$, 1,7%; Radius MAD 0,02 mm, $p = 0,006$, 1,7%) assoziiert. Im Gegensatz dazu waren die Effekte der Testosteronbehandlung

auf trabekuläre Parameter weniger beständig. An der Tibia war die Testosteronbehandlung mit einem Zuwachs der trabekulären vKMD (MAD 1,70 mg HA/cm³, $p = 0,02$) bis zur Woche 66 und einer Abnahme der trabekulären Fläche (MAD -2,65 mm², $p = 0,02$) assoziiert. Der Behandlungseffekt mit vermehrtem Knochenzuwachs war bei Männern mit einem niedrigeren Baseline-Serumtestosteron oder -Serumöstradiol nicht verstärkt ausgeprägt.

Knochenumbaumarker

Die Knochenmarker C-terminales Telo-peptid (CTX) vom Kollagen-Typ-1 und N-terminales Kollagen Typ1-Propeptid (P1NP) waren mit Testosteronbehandlung im Gegensatz zu Placebo verringert (MAD -48,1 ng/l, $p < 0,001$ bzw. MAD -6,8 µg/l, $p < 0,001$).

Zunahme der Knochenmineraldichte

Für 566 Männer standen Baseline-KMD/F-Daten von der Lendenwir-

belsäule zur Verfügung. Daten der Woche 102 lagen für 443 Männer vor. Unter der Testosteronbehandlung erhöhte sich die KMD im Vergleich zu Placebo an der standardisierten Lendenwirbelsäule um MAD 0,04 g/cm², $p < 0,001$, 3,3%, an der gesamten Hüfte um MAD 0,01 g/cm², $p < 0,001$, 1,9% und dem Femurhals um MAD 0,02 g/cm², $p < 0,001$, 1,7%.

Unerwünschte Effekte

Die Testosteronbehandlung war mit dem erhöhten Risiko eines Hämatokritanstiegs auf $\geq 54\%$ behaftet. Das betraf 20% der Männer, die dem Testosteronarm zugewiesen worden waren gegenüber 1% der Männer im Placeboarm. Darüber hinaus war die Testosteronbehandlung mit keiner erhöhten Inzidenz schwerer unerwünschte Ereignisse assoziiert.

jfs ◀

• Bei Männern im Alter über 50 Jahre erhöhte sich die volumetrische Knochenmineraldichte unter einer zweijährigen Testosteronbehandlung überwiegend durch Effekte an der Kortikalis.

• Die Aussage zu Auswirkungen auf das Frakturrisiko bedarf weiterer Untersuchungen.

Ng M, Fui T, Hoermann R, et al. 2021. Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year RCT. J Clin Endocrinol Metab 106:e3143–e3158.

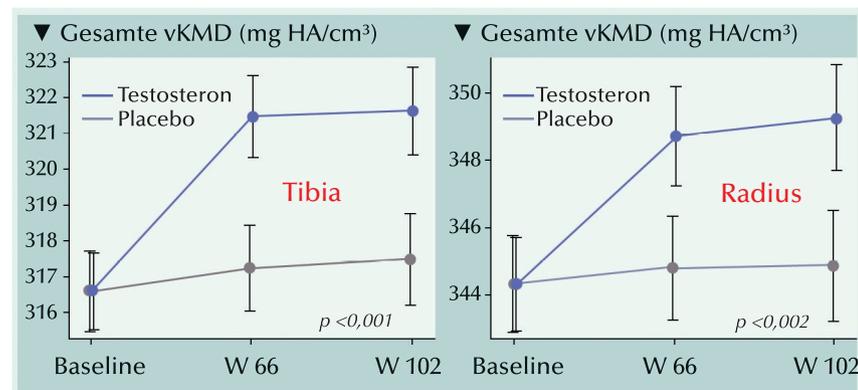


Abb.: Volumetrische Knochenmineraldichte (vKMD) bei Männern unter zweijähriger Testosteronbehandlung versus Placebo in der Woche 66 (W 66) und 102 (W 102).

Ungewollte Kinderlosigkeit/Assistierte Reproduktion In jeder Schulklasse mindestens ein IVF-Kind

Seit 1982 sind über 340.000 Kinder mit Hilfe der assistierten Reproduktion zur Welt gekommen. Diese aktuellen Ergebnisse der 134 deutschen Zentren weist das Deutsche IVF-Register aus, das beim 9. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR) vorgestellt wurde. Über 21.000 Kinder wurden allein in 2019 nach assistierter Reproduktion geboren – das sind fast drei Prozent aller geborenen Kinder im Jahr 2019. Man könnte sagen: In jeder Schulklasse sitzt mindestens ein Kind, das mit Hilfe dieser Methoden entstanden ist.

Ähnlich wie im „richtigen Leben“ klappt es auch mit medizinischer Unterstützung nicht immer beim ersten Versuch, eine Schwangerschaft zu erzielen. Bei ca. 116.000 Behandlungszyklen im Jahr 2019 resultierte in jedem dritten Fall eine Schwanger-

erschaft, wenn ein Embryo entstand und auf die Frau übertragen wurde. In jedem fünften Fall kam es bei der Übertragung dieser „frischen“ Embryonen zur Geburt.

Auf Eis gelegt – im positiven Sinn und mit viel Erfolg

Eine zusätzliche Chance bietet der Transfer in Auftau-Zyklen: Wenn viele Eizellen herangereift sind, können „Präembryonen“ (Eizellen, in die eine Samenzelle eingedrungen ist, die aber noch nicht befruchtet sind) eingefroren und in einem späteren Zyklus aufgetaut eingesetzt werden. Hier liegt die Geburtenrate pro Transfer mittlerweile auf dem Niveau der Frischzyklen.

Der Vorteil für die Patientin: Sie erspart sich eine erneute Hormonbehandlung samt Gewinnung von Eizellen und hat bereits nach kur-

zer Zeit wieder die Chance, mit den aufgetauten Embryonen schwanger zu werden.

Die stetig wachsende Anzahl dieser Auftauzyklen geht auf das Bestreben der Reproduktionsmediziner zurück, pro Zyklus möglichst nur einen Embryo zu übertragen und so die Mehrlingsrate zu senken. Mehrlinge bergen nicht unerhebliche Risiken für Mutter und Kind: schwierigere Schwangerschaften und Geburten sowie höhere Frühgeburtlichkeit. Das Ziel der Reproduktionsmediziner ist eine weitere Reduktion durch den gezielten Transfer eines einzigen Embryos (Single Embryo Transfer) mit hohem Entwicklungspotenzial. ◀

Quelle: 9. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR) 1. bis 2. Oktober 2021, www.dvr-kongress.de

Kein Leben ohne Ordnung im „Chromosomen-Ballett“

Schwanger zu werden ist gar nicht so einfach: Viele Embryonen überleben schon die frühe Entwicklung im Eileiter nicht. Der Grund sind Fehler bei der Verteilung des Erbguts unmittelbar nach der Befruchtung, die relativ häufig sind. Chromosomen sind im Durchlichtmikroskop zwar nicht zu sehen. Doch strukturelle Details der Vorkerne gelten bei der assistierten Reproduktion seit langem als wegweisend dafür, welcher frühe Embryo ein hohes Entwicklungspotenzial besitzt und bevorzugt übertragen werden sollte.

Wenn ein Spermium in eine Eizelle eingedrungen ist, bilden sich zuerst zwei Vorkerne, die sich aneinanderlagern. Dabei müssen die Chromosomen nicht nur in der richtigen Anzahl vorliegen, sondern sich jeweils an der Grenzfläche der bei-

den Vorkerne sammeln. Lagern sie sich nur zum Teil zusammen, werden sie bei der ersten Zellteilung falsch verteilt – viele dieser Embryonen sind nicht lebensfähig.

Dass einzelne Chromosomen bei dieser „Versammlung“ aus der Reihe tanzen, hat das Team von Dr. Melina Schuh, Direktorin am Max Planck Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen herausgefunden.

Bestandteile des Zellskeletts und der Kernmembran führen Regie sowohl bei der Annäherung der Vorkerne aneinander – als auch dem dichten Zusammenführen der Chromosomen an der Grenzfläche der Vorkerne. Chromosomen außerhalb dieser Cluster gehen bei der Vereinigung des Erbgutes leicht verloren – die Embryonen weisen dann keinen korrekten Chromosomensatz

aus. Reproduktionsbiologen achten in den IVF-Zentren seit langem auf die mikroskopischen Details an der Grenzfläche der Vorkerne, unter anderem auf die Lage und die Anzahl der sogenannten Kernkörperchen. Liegen sie dicht gepackt an der Grenzfläche gegenüber, gilt dies als prognostisch gutes Zeichen für ein hohes Entwicklungspotenzial des entstehenden Embryos. „Unsere Beobachtung, dass sich auch die Chromosomen an dieser Grenzfläche sammeln müssen, um eine gesunde Entwicklung des Embryos zu garantieren, stützt dieses Auswahlkriterium“, berichtete Frau Dr. Schuh. ◀

Quelle: 9. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR) 1. bis 2. Oktober 2021, www.dvr-kongress.de

Kognitive Resonanz auf Testosteronsubstitution zusammen mit intensiver Lebensstilintervention bei adipösen, hypogonadalen älteren Männern

Bei älteren Männern liegen Adipositas und Hypogonadismus oft gemeinsam vor und wirken sich erschwerend auf den mit dem Alter einhergehenden Abfall der kognitiven Funktion aus. Doch über die Effekte einer Lebensstilintervention plus Testosteronersatztherapie bei den betroffenen Männern ist wenig bekannt.

Dreiundachtzig adipöse, hypogonadale ältere Männer mit Frailty-Syndrom wurden für 6 Monate randomisiert einer Lebensstiltherapie (Gewichtskontrolle und ein Trainingsprogramm) plus Testosteron (LT + Testo) oder einer Lebensstiltherapie plus Placebo (LT + Pbo) zugewiesen. Aktuell war die Veränderung im Global Cognition Composite z-Score das primäre Ergebnis. Sekundäre Ergebnisse umfassten Veränderungen der z-Score-Subkomponenten: Aufmerksamkeit/Informationsverarbeitung, Gedächtnis, exekutive Funktionen und Sprache.

Teilnehmer und Adhärenz

Von 83 randomisierten Teilnehmern komplettierten 70 (84%) das Studienprogramm. Dreizehn Männer (8 in der LT+Testo und 5 in der LT+Pbo-Gruppe) beendeten die Intervention vorzeitig. Sie wurden in den Intention-to-Treat-Analysen berücksichtigt. Die Teilnehmer hatten im Durchschnitt vier chronische Krankheiten – entsprechend einer gefährdeten älteren Bevölkerung. An der Beratung zur verhaltensbedingten Ernährung nahmen von der LT+Testo-Gruppe 84,9% und von der LT+Pbo-Gruppe 89% teil. An den Sitzungen mit begleitetem Training waren es 86,7% bzw. 92,8%.

Vergleich der Testergebnisse

Die Scores für den Trail Making Test A und den Stroop-Test verbesserten sich in der LT+Testo-Gruppe erheblicher als in der LT+Pbo-Gruppe (Zwischengruppendifferenz: 6,2). Auch beim verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest verbesserten sich die Scores für die lückenlose und die verzögerte Erinnerung in der LT+Testo-Gruppe mehr als in der LT+Pbo-Gruppe (Zwischengruppendifferenz: -3,9). Der Score im Symbol Digit Modalities Test (SDMT) war in der LT+Testo-Gruppe

pe trendmäßig stärker verbessert als in der LT+Pbo-Gruppe.

Die Erhöhung des Global Cognition z-Scores war in der LT+Testo-Gruppe stärker ausgeprägt als in der LT+Pbo-Gruppe (Zwischengruppendifferenz: -0,28). Auch der z-Score für Aufmerksamkeit/Informationsverarbeitung und der Gedächtnis-z-Score stiegen in der LT+Testo-Gruppe stärker an als in der LT+Pbo-Gruppe (Zwischengruppendifferenz: -0,32 bzw. -0,53). Bivariate Analysen zeigten, dass Veränderungen in jeder dieser Subkomponenten-z-Scores mit den Veränderungen im Global Cognition z-Score korrelierten.

Bivariate Analysen ließen Korrelationen zwischen den Veränderungen in einigen klinischen Variablen mit Veränderungen des Global Cognition Composite z-Scores erkennen. Anhand der erwähnten Variablen machte eine stufenweise multiple Regression deutlich, dass Veränderungen des VO₂-Peak-Werts ($\beta=0,34$), der 1RM-Kraft ($\beta=0,28$), des Testosterons ($\beta=0,24$) und des LH ($\beta=-0,22$) unabhängige Prädiktoren waren, anhand derer sich 38% der Varianz bei den Veränderungen der globalen Kognition erklären lassen ($R^2=0,38$; $p<0,001$).

Red. ◀

Gregori G, Celli A, Barnouin Y, et al. 2021. Cognitive response to testosterone replacement added to intensive lifestyle intervention in older men with obesity and hypogonadism: prespecified secondary analyses of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 114:1590–1599.

• **Erkenntnisse aus den Sekundäranalysen der Studienergebnisse legen nahe, dass eine Testosteronersatztherapie bei der Hochrisiko-Population älterer Männer mit Adipositas und Hypogonadismus die kognitive Funktion verbessern kann, wenn sie mit intensiver Lebensstilintervention kombiniert wird.**

Anzeige

Ist das Peptidhormon Vasopressin ein endogener Mediator der Erektile Dysfunktion?

Eine experimentelle und klinische Studie

¹Stefan Ückert, ²Armin J. Becker, ³Andreas Bannowsky, ⁴Dimitrios Tsikas, ¹Markus A. Kuczyk
¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie, Hannover; ²Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Fakultät, Klinikum Grosshadern, Urologische Klinik & Poliklinik, München; ³Imland Klinik GmbH, Klinik für Urologie, Rendsburg; ⁴MHH, Zentrum Pharmakologie & Toxikologie, Core Unit Proteomics, Hannover



Prof. Dr. Stefan Ückert, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie

Einleitung

Neben den klassischen Transmittern des sympathischen adrenergen Systems sind auch nicht-adrenerge Substanzen (u.a. die endogenen Peptide Angiotensin II, Endothelin-1 und das Neuropeptid Y) an der Aufrechterhaltung des konstanten Tonus des penilen erektilen Gewebes (Corpus cavernosum = CC) in der Phase der Flakzidität und an der Terminierung der Erektion (der Einleitung der Detumescenz) beteiligt [1]. Das Peptidhormon (Arginin-)Vasopressin (VP), auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bekannt, wird im Hypothalamus gebildet, in der Hypophyse gespeichert und nach einem neuronalen Reiz in die systemische Zirkulation sezerniert. VP kann durch

Bindung an spezifische Rezeptoren (V1-Rezeptoren) eine Vasokonstriktion induzieren, so die durch den gasförmigen Neurotransmitter Stickstoffmonoxid (NO) vermittelte Relaxation der Schwellkörpermuskulatur und der Penisarterien, die eine wesentliche Voraussetzung für die Einleitung und Aufrechterhaltung der Erektion ist, antagonisieren [2-6]. Da bisher ist nur wenig über die Relevanz von VP in der Kontrolle des penilen erektilen Gewebes bekannt ist, haben wir mit der Organbad-Technik die physiologischen Effekte von VP auf isolierte Schwellkörpermuskulatur untersucht und während verschiedener Phasen des Zyklus der sexuellen Erregung (charakterisiert durch verschiedene penile Funktionszustände) die Plasmakonzentrationen des Peptids im systemischen und cavernösen Blut einer Kohorte gesunder Männer und einer Gruppe von Patienten mit Erektile Dysfunktion (ED) detektiert.

Muskulatur wurden mit einem MacLab™ Analogue-Digital Data Acquisition System (AD Instruments, Castle Hill, NSW, Australien) verstärkt und digital registriert. Als Referenzsubstanz diente der alpha-adrenerge Agonist Norepinephrin (NE, Arterenol®, Sanofi-Aventis AG, Frankfurt am Main). Fünfundzwanzig (25) gesunden jungen Männern (Durchschnittsalter 25 Jahre) und 45 Patienten mit ED (Durchschnittsalter 52 Jahre) wurde während der penilen Stadien Flakzidität, Tumescenz, Rigidität (die wurde nur von den gesunden Probanden erreicht) und Detumescenz Vollblut aus einer Cubitalvene (CV) und dem CC entnommen. Sexuelle Erregung (penile Tumescenz/Rigidität) wurde durch die Präsentation expliziter erotischer Videosequenzen und taktile Stimulation der Glans penis verursacht. Nach der Separation des Plasmaanteils wurde dieser bis zur Messung temperaturstabil bei -80°C gelagert. Die Quantifizierung von VP (ng/ml Plasma) erfolgte mit radioimmunochemischen Methoden (RIA, Peninsula Laboratories Inc., Belmont, CA, USA).

Methoden

Isolierte Streifenpräparate des CC wurden unter Standardbedingungen in einer Organbad-Anlage (Modell IOA 5306, Föhr Medical Instruments GmbH, Seeheim-Oberbeerbach) fixiert. Nach dem Anlegen einer basalen isometrischen Spannung von 5 mN (0,5 gr) und einer Equilibrierungsphase von 45 min folgte die kumulative Zugabe von VP (0,1 nM - 0,1 µM) (Bachem Peptides, Bubendorf, Schweiz). Isometrische Spannungsänderungen der

Ergebnisse

Im physiologischen Intervall (0,1 nM bis 0,1 µM) induzierte VP konzentrationsabhängige Kontraktionen der Streifenpräparate, die isometrische Kraftentwicklung war deutlich stärker als die nach Zugabe von NE registrierte. Die von den Streifenpräparaten in Gegenwart von 1 nM (10⁻⁹ M) VP entwickelte mittlere

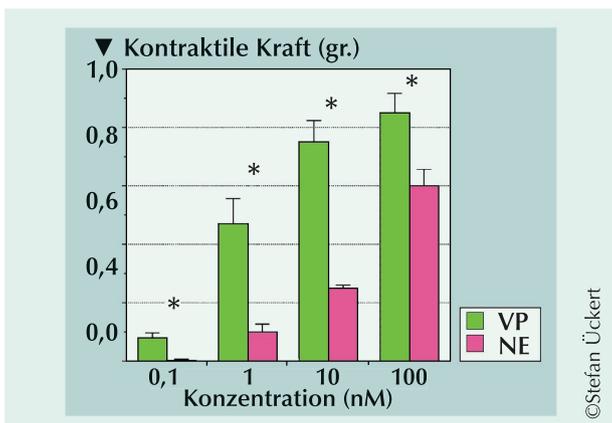


Abb. 1: in vitro Organbad-Experimente. Kontraktile Kraftentwicklung isolierter humaner Schwellkörpermuskulatur (Corpus cavernosum penis) nach Zugabe aufsteigender Konzentrationen (0,1 nM - 0,1 µM) des alpha-Agonisten Norepinephrin (NE) und des Peptids (Arginin-)Vasopressin (VP). Für jede Dosis-Wirkungskurve wurden n=6-8 Streifenpräparate cavernöser Muskulatur verwendet.

Kontraktionskraft von 0,6 gr wurde erst nach Zugabe von 0,1 μM (10–7 M) NA erreicht (**Abb. 1**).

Die mittlere VP-Plasmakonzentration im systemischen Blut der gesunden Probanden betrug im Stadium der Flakzidität 5,4 ng/l, fiel während der Tumescenz auf 3,4 ng/l und erreichte während der Rigidität ein Minimum von 2,9 ng/l. Die VP Plasmakonzentration im cavernösen Blut blieb über die penilen Stadien grundsätzlich konstant. Lag die mittlere systemische VP Konzentration im Stadium der Flakzidität und Tumescenz deutlich über dem Wert im cavernösen Kompartiment, waren die während der Rigidität und Detumescenz registrierten Werte in beiden Kompartimenten etwa gleich (**Abb. 2**). Die VP Konzentration in der systemischen Zirkulation der ED Patienten lag im Stadium der Flakzidität, vor dem Beginn der audiovisuellen/taktilen sexuellen Stimulation, deutlich unterhalb des in der Gruppe der gesunden Männer gemessenen mittleren Wertes (2,5 ng/l vs. 5,4 ng/l). Das VP Profil zeigte über die verschiedenen Phasen der sexuellen Erregung, im Stadium der penilen Tumescenz, keine markanten Alterationen, im cavernösen Kompartiment erhöhte sich die VP Konzentration mit der Einleitung der Tumescenz leicht (von 2,0 ng/l auf 2,8 ng/l) (**Abb. 3**). Im Stadium der penilen Detumescenz zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der VP Konzentration im cavernösen Blut der Patienten und des Normalkollektivs (3,0 ng/l vs. 2,8 ng/l).

Diskussion

Die Ergebnisse der Organbad-Experimente bestätigen die starke konstriktorische Wirkung von VP auf die Schwellkörpermuskulatur. In der Gruppe der gesunden Männer war die systemische VP Plasmakonzentration während der penilen Flakzidität am höchsten und fiel mit dem Beginn der sexuellen Erregung, der

Einleitung der Erektion, deutlich ab. Dieser Effekt lässt sich wahrscheinlich durch eine Herabsetzung der Sezernierung von VP in die Zirkulation erklären [7]. Daher führt der während der Tumescenz und Rigidität erhöhte Einstrom arteriellen Blutes in den Penis nicht zu einem relevanten Anstieg der mittleren VP-Konzentration im cavernösen Kompartiment. Das ist wahrscheinlich eine Voraussetzung für eine Dilatation der den Penis versorgenden Arterien und der damit verbundenen Steigerung der penilen Hämodynamik. Im Falle einer Arretierung der systemischen VP Werte auf einem hohen Niveau wäre im Stadium der Tumescenz ein Anstieg im cavernösen Kompartiment zu erwarten gewesen, der dann die Dilatation der vaskulären und nicht-vaskulären Trabekulärmuskulatur und damit die Entstehung einer Erektion (wenigstens teilweise) konterkariert hätte. Ein Vergleich der VP-Plasma-profile im cavernösen Blut der gesunden Männer und der Patienten zeigt, dass beide Kurven sehr ähnlich sind und keine markante Dynamik zeigen. Die Tatsache, dass die mittleren cavernösen und systemischen VP-Plasmaspiegel des Normalkollektivs über den Werten liegen, die in den Proben der Patienten registriert wurden, ergibt sich wahrscheinlich aus dem höheren Durchschnittsalter des Patientenkollektivs (52 Jahre vs. 25 Jahre). Interessant ist, dass im Kollektiv der Patienten mit dem Beginn der sexuellen Erregung (in der Phase der penilen Tumescenz) keine Verringerung des zirkulierenden VP registriert wurde. Das kann als Hinweis auf eine Dysregulation der Sezernierung und/oder Degradierung interpretiert werden [7]. Im Kontext des sexuellen Erregungszyklus scheint eine direkte lokale Wirkung von VP auf die vaskuläre und nicht-vaskuläre glatte Muskulatur des CC- durch die Bindung an oder Freisetzung von spezifischen Rezeptoren (Typ V1A und B/V2) –

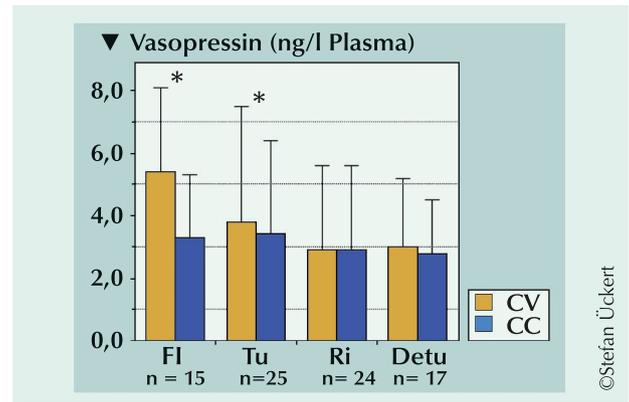


Abb. 2: Plasmaprofil des vasokonstriktorischen Peptids (Arginin-)Vasopressin (VP) über verschiedene Phasen der sexuellen Erregung, charakterisiert durch die penilen Funktionsstadien Flakzidität (FI), Tumescenz (Tu), Rigidität (Ri) und Detumescenz (Detu), in Blutproben, die aus der systemischen Zirkulation (CV) und dem Corpus cavernosum penis (CC) gesunder männlicher Probanden entnommen wurden. Dargestellt sind die Mittelwerte in ng Vassopressin/l Plasma \pm Standardabweichung vom Mittelwert. n=Anzahl der synchronen Blutentnahmen aus der CV und dem CC im jeweiligen penilen Stadium.

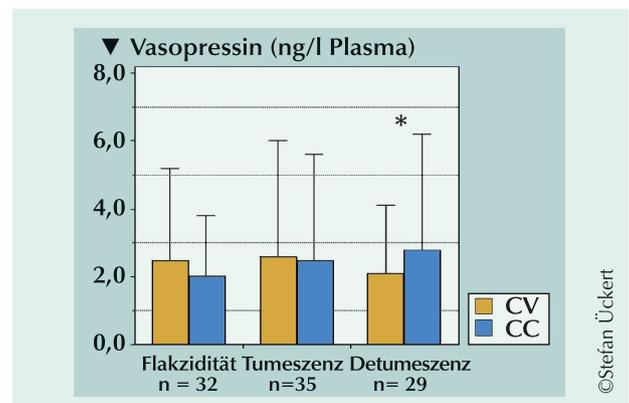


Abb. 3: Plasmaprofil des vasokonstriktorischen Peptids (Arginin-)Vasopressin (VP) über verschiedene penile Stadien (Flakzidität, Tumescenz, Detumescenz) in Blutproben, die aus der systemischen Zirkulation (CV) und dem Corpus cavernosum penis (CC) einer Gruppe von Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED) entnommen wurden. Dargestellt sind die Mittelwerte in ng Vassopressin/l Plasma \pm Standardabweichung vom Mittelwert. n=Anzahl der synchronen Blutentnahmen der CV und dem CC im jeweiligen penilen Stadium.

auf der Grundlage der Daten wenig wahrscheinlich zu sein [8,9]. ◀

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Stefan Ückert, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie, Tel.: 0511 5 32 34 37, Email: streetgang@gmx.de

Diese Arbeit wurde im wissenschaftlichen Programm des 73. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) e.V., Stuttgart, 15.09.–18.09.2021, präsentiert.

Literatur abrufbar unter https://www.urologen-infoportal.de/berichte/2021_literatur_vasopressin.pdf

Androgendeprivation bildet das Fundament der Behandlung des Prostatakarzinoms

Die kontinuierliche Senkung des Testosteronspiegels unterhalb des Kastrationsgrenzwerts von <20 ng/dl mittels Androgendeprivationstherapie (ADT) ist prognostisch relevant für das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom (PCa). Dies zeigten von Experten präsentierte Studienergebnisse und Erfahrungsberichte, die im Rahmen des 73. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) in Stuttgart von Recordati Pharma vorgestellt wurden [1]. Insbesondere die ADT mit dem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten Leuprorelinacetat (Eligard®) ermöglicht eine schnelle, zuverlässige und langanhaltende Testosteronsenkung: 91% der Patienten erreichen im Schnitt einen Testosteron-Nadir von unter 5 ng/dl und 95% der Patienten erreichen normale PSA-Werte von unter 4 ng/ml [2-4]. Auch in Kombination mit Chemotherapie oder gegen den Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Therapien ergeben sich Vorteile sowohl in der Behandlung hormonabhängiger als auch kastrationsresistenter PCa (CRPC). „Die ADT bildet einen essenziellen Baustein im Fundament der systemischen Behandlung des PCa im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium und kommt in manchen Situationen auch beim lokalisierten Tumor zum Einsatz“, konstatierte Prof. Dr. med. Igor Tsauro (Mainz).

GnRH-Analoga wie Eligard® führen zu einer Überstimulation der Hypophyse, wodurch infolge einer nachgelagerten negativen Hormonrückkopplung die Testosteronwerte konstant in den Kastrationsbereich gesenkt werden [5]. „Die ADT kann in verschiedenen Stadien beim lokalisierten PCa mit intermediärem und hohem Progressionsrisiko sowie beim Hochrisiko-PCa in Kombination mit Strahlentherapie, bei einem PSA-Rezidiv von über 0,7 ng/ml nach radikaler Prostatektomie zusätzlich zur Salvage-Strahlentherapie sowie als Monotherapie oder in Kombination mit Chemo- oder einer Anti-AR-Therapie beim metastasierten PCa eingesetzt werden“, fasste Tsauro die S3-Leitlinienempfehlung [6] zur Anwendung der ADT zusammen. Auch beim Progress zum CRPC sollte laut Tsauro

die ADT beibehalten werden. „Die ADT ermöglicht eine konstante Kontrolle des Hormonspiegels und der Wachstumshemmung hormonabhängiger Tumorzellen, während sich eine gleichzeitige Behandlung mit einer Chemo- oder Anti-AR-Therapie gegen kastrationsresistente Tumorzellen richtet“, so Tsauro. Der klinische Nutzen der Kombinationstherapie von ADT + Docetaxel oder Abirateron sowie mit den AR-Hemmern Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden [7-19].

Mit Eligard® eine schnelle und anhaltend tiefe Testosteronsenkung

Das progressionsfreie Überleben (PFS) unter einer ADT sei signifikant abhängig vom Ausmaß der Testosteronsuppression, konstatierte Dr. med. Alexander Rentschler (Dresden). Die Zeit bis zum CRPC verlängert sich im Schnitt um bis zu sechs Jahre, wenn der Testosteronwert konstant unter den Kastrationsgrenzwert von <20 ng/dl gesenkt wird [20]. „Mit Eligard® erreichen 99% aller Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem PCa einen Testosteron-Nadir <20 ng/dl“, so Rentschler. Die gepoolte Analyse klinischer Studien zeigt eine schnelle und zuverlässige Wirkung des Medikaments. Im Schnitt erreichen die Patienten den Zielwert von 20 ng/dl bereits nach den ersten vier Wochen [21]. 91% der Patienten erreichen einen Testosteron-Nadir unter 5 ng/dl und 95% der Patienten einen normalen PSA-Wert von unter 4 ng/ml [21,22]. Die gute Wirksamkeit des Medikaments zeigte sich zudem in einer Gegenüberstellung der in den Zulassungsstudien verschiedener GnRH-Analoga gemessenen Testosteronwerte: Mit Eligard® konnten die niedrigsten Testosteronwerte erreicht werden [23]. „Die dauerhafte Anwendung einer wirksamen und verträglichen ADT bildet daher die Basis für die Therapie des PCa, wobei die zuverlässige Erreichung eines konstant niedrigen Testosteron-Nadirs die Zeit bis zum Eintreten eines kastrationsresistenten Stadiums verlängern kann“, resümierte Rentschler.

Regelmäßige Testosteronkontrolle und Einhaltung von ADT-Dosisintervallen entscheidend für den Therapieerfolg

Eine konstante Senkung des Testosteronwertes unter 20 ng/dl ist entscheidend für eine verbesserte Prognose der Patienten, betonte auch PD Dr. med. Alexander Kretschmer (München). „Um dies zu erreichen ist sowohl eine wirksame ADT als auch eine gute Adhärenz der Patienten durch Einhaltung der Dosisintervalle von Bedeutung“, so Kretschmer. Eine mangelnde Termintreue der Patienten und die Überschreitung des Dosisintervalls führt zu einem Anstieg des Testosteronwerts über den Kastrationsgrenzwert. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass im Schnitt fast die Hälfte der Patienten den Grenzwert von 20 ng/dl und ein Viertel der Patienten den Wert von 50 ng/dl überschreiten, wenn ein Monatsintervall von 28 Tagen auf 32 Tage erweitert wird [24]. Eine Problematik, die laut Kretschmer durch die Corona-Pandemie zusätzlich an Bedeutung gewonnen hat. „Die Einhaltung der monatlichen Dosierung ist entscheidend für den Patienten und eine regelmäßige Testosteronkontrolle sollte Standard in der Therapie des fortgeschrittenen PCa sein“, mahnte Kretschmer.

Eligard® wird subkutan appliziert und verfestigt sich im Körper zu einem biologisch abbaubaren Depot (Atrigel®), aus dem der Wirkstoff konstant über verschiedene Zeiträume abgegeben wird [25]. Die zur Verfügung stehenden drei Depotgrößen (7,5 mg, 22,5 mg und 45 mg) wirken über Intervalle von ein, drei oder sechs Monaten und ermöglichen eine flexible und patientenindividuelle Therapie [25]. „Das Kastrationsniveau hält deutlich länger an als mit einem intramuskulären Leuprorelinacetat“, erläuterte Kretschmer. Red. ◀

Quelle: „Vortragsreihe ADT“ im Rahmen des 73. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. vom 15.-18. September 2021, gesponsert von der Recordati Pharma GmbH.

Literatur beim Verlag oder abrufbar unter https://www.urologen-infoportal.de/berichte/2021_literatur_eligard_recordati.pdf

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen

Stark im Einsatz: Nitroxolin forte

Antibiotika der ersten Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI) sind Nitroxolin, Fosfomycin, Nitrofurantoin und Pivmecillinam, stellte Prof. Kurt G. Naber, Straubing, in seinem Vortrag fest. Nitroxolin ist ein 1967 in den Markt eingeführtes Antibiotikum und Antimykotikum aus der Gruppe der 8-Hydroxychinolin-Derivate. Nitroxolin ist als oral applizierbares Arzneimittel in sieben europäischen Staaten verfügbar. Die zugelassenen Indikationsgebiete in Deutschland sind: Akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege (z.B. Urethritis, Ureteritis) mit Nitroxolin-empfindlichen Bakterien und Sprosspilzen und zur Rezidivprophylaxe [1].

Wirkpektrum von Nitroxolin

Das Spektrum von Nitroxolin erfasst Grampositive und Gramnegative Keime, inklusive *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Das Medikament beeinflusst die Biofilmsynthese und Struktur reifer Biofilme. Es verhindert die Adhärenz bestimmter uropathogener Keime (sensibel oder resistent) und inhibiert die Invasion in humane Zellen [2]. Es gibt keine Altersbeschränkung in der therapeutischen Anwendung und auch keine vorgeschriebene Begrenzung der Anwendungsdauer. Bei längerfristiger Einnahme sollten die Leberwerte kontrolliert werden [1].

Die Proteinbindung beträgt 10%; die Elimination geschieht größtenteils renal, überwiegend in Form von glucuronierten und sulfatierten Konjugaten [1,3,4].

Zu den Harnwegsinfekten gehören beispielsweise Zystitis und Urethritis. Meistens – zu 80 bis 90% der Fälle – liegt ihnen als Erreger *E. coli* zugrunde [5-8].

Auf *E. coli*-Stämme wirkt das Medikament in der genannten Dosierung bakteriostatisch über die gesamte Dauer von 24 Stunden. Bei *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus saprophyticus* (hier wirkt es z.T. sogar bakterizid)

ist die Wirkung vergleichbar. Das belegen wissenschaftliche Studien, bei denen den Probanden Urin entnommen wurde [4].

Bislang wurden 15 Studien bei Erwachsenen und 11 bei Kindern durchgeführt. Sie untersuchten insgesamt 11.154 Patienten. Über Jahrzehnte gab es keine Änderung der Erregerempfindlichkeit mit Nitroxolin, resümierte Naber. Vier prospektive randomisierte klinische Studien bei unteren HWI zeigten im Vergleich zu Cotrimoxazol und Norfloxacin äquivalente Ergebnisse [9].

Als unerwünschte Wirkungen treten GI-Symptome ((häufig, $\geq 1\%$ – $< 10\%$) und allergische Hautreaktionen (gelegentlich, $\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) auf [1]. Nitroxolin ist nach Naber deshalb zu Recht als ein Antibiotikum der ersten Wahl zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis empfohlen. Nicht mehr verwenden sollte der Behandler Fluorochinolone. Auch die 3. Generations-Cephalosporine sollten reduziert und nur noch in speziellen Situationen, z.B. bei Schwangeren, eingesetzt werden [10].

Empfehlung in der S3-Leitlinie zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen wird Nitroxolin aufgrund der exzellenten Resistenzlage, der hohen Eradikationsrate und dem günstigen Nebenwirkungsprofil als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis empfohlen [10]. Die Standarddosierung zur Behandlung akuter HWI bei Erwachsenen ist 3 x täglich 250 mg über 5 Tage [10].

Arzneistoff zur Rezidivprophylaxe

Prof. Michael Kresken, Köln, erinnerte, dass Nitroxolin forte (250 mg Kapsel) als Wirkstoff 5-Nitro-8-Hydroxychinolin enthält. Nitroxolin arbeitet als Chelatbildner von zweiwertigen Kationen [4].

In-vitro-Untersuchungen zeigten auch eine Aktivität des Antibiotikums gegen *Neisseria gonorrhoeae* und *Mycobacterium bovis BCG*.

Auch eine Verhinderung der Adhäsion von *E. coli* an Blasenepithelzellen und auf der Oberfläche von Blasenkathetern zeigen positive Effekte von Nitroxolin auf Biofilm-bildende Bakterien [2,11,12].

Kresken resümierte, dass Nitroxolin ein breites Spektrum Gramnegativer und Grampositiver Bakterien (einschließlich der Erreger der unkomplizierten Zystitis) erfasst, sowie *Candida spp.* Das Wirkungsspektrum erfasst auch multiresistente Erreger wie ESBL- und Carbapenemase-Bildner. Das Antibiotikum wirkt bakteriostatisch. Primär Nitroxolin-resistente Stämme bzw. Stämme mit verminderter Nitroxolin-Empfindlichkeit sind sehr selten. Eine Kreuzresistenz zwischen Nitroxolin und anderen Antibiotika besteht nicht [7,8]. Daher stellt auch für Kresken Nitroxolin eine vielversprechende Option zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis dar. ◀

Autorin: Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Quelle: Virtuelles Pressegespräch „Update Harnwegsinfektionen: Welche Rolle spielt Nitroxolin forte?“ am 22.09.2021. Veranstalter: MIP Pharma GmbH.

Literatur:

- [1] Fachinformation Nitroxolin forte; Stand Juni 2021
- [2] Oelschlaeger T, Wolf G. 2014. Microbiology and Infection (DGHM/VAAM), Dresden, AB:PRP44.
- [3] Bergogne-Berezin E, et al. 1987. Pathol Biol (Paris) 35:873-8
- [4] Wagenlehner E, et al. 2014. Antimicrob Agents Chemother 58:713-21
- [5] Jacobs MR, et al. 1978. S Afr Med J 54: 959-62
- [6] Sobke A, et al. 2013. 23rd ECCMID, Berlin, AB: P0895
- [7] Kresken M, Körber-Irrgang B. 2014. Antimicrob Agents Chemother 58:7019-20
- [8] Kresken M, Körber-Irrgang B. 2014. 24th ECCMID, Barcelona, AB: P0243
- [9] Naber K, et al. 2014. BMC Inf Dis 14:628-43
- [10] Wagenlehner E, et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie "Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierte, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Stand 04/2017; AWMF Registernummer: 043/044; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf
- [11] Fuchs F, et al. 2019. J Med Microbiol 68: 991-5
- [12] Murugasu B, Dick T. 2001. Int J Antimicrob Agents 18:579-82.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) Aktuelle Post-hoc-Analysen der TITAN-Studie

Zwei aktuelle Post-hoc-Analysen der Phase-III-Studie TITAN wurden von Prof. Martin Bögemann (Münster) auf einer Pressekonferenz vorgestellt. Die Ergebnisse liefern Hinweise auf ein schnelles, starkes PSA-Ansprechen und eine altersunabhängig gute Wirksamkeit unter dem Androgenrezeptorinhibitor Apalutamid (Erleada®) in der Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC). Auch gab es Hinweise auf eine gute Lebensqualität bei der kombinierten Gabe von Apalutamid mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) unabhängig vom Alter der Patienten.

1. Auswertung des PSA-Ansprechens

In der ersten Post-hoc-Analyse gab es Hinweise auf einen schnellen und starken Abfall des PSA-Wertes unter Apalutamid/ADT. Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist der Abfall des PSA-Wertes ein früher Indikator für ein Ansprechen der Therapie. Eine Assoziation zwischen einem Abfall des PSA-Wertes unter die Nachweisgrenze und einem verbesserten Überleben konnte gezeigt werden. Patienten mit niedrigeren PSA-Werten hatten eine bessere Lebensqualität und weniger Ängste und Stress. Bei 90% der Patienten konnte eine PSA-Senkung um mindes-

tens 50% gegenüber Studienbeginn gemessen werden. Diese trat im Median bereits nach einem Monat ein. Ein Abfall des PSA-Wertes unter die Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml wurde bei 68% der Teilnehmer verzeichnet.

Bei Patienten mit einem Abfall des PSA-Wertes um 50% bzw. 90% war die Überlegenheit von Apalutamid/ADT vs. Placebo signifikant. Nach drei, sechs bzw. zwölf Monaten erreichten 89%, 90% bzw. 90% der Patienten unter Apalutamid/ADT ein PSA50-Ansprechen im Vergleich zu 41%, 49% bzw. 51% unter Placebo (je $p < 0,0001$). Das PSA90-Ansprechen trat unter Apalutamid/ADT jeweils signifikant häufiger ein als unter Placebo.

2. Auswertung nach Altersgruppe

In der zweiten Post-hoc-Analyse wurde Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität unter Apalutamid/ADT in den drei Altersgruppen <65 Jahre, 65–79 Jahre und ≥ 80 Jahre ausgewertet. Bei hochbetagten PCa-Patienten können Komorbiditäten oder ein schlechterer Allgemeinzustand die Therapie erschweren. Es zeigte sich, dass der Abfall des PSA-Wertes unabhängig vom Alter war: In den Altersgruppen <65 Jahre, 65–79 Jahre und ≥ 80 Jahre erzielten 89%, 90% bzw. 94% der Patienten ein PSA50-Ansprechen und 60%, 71% bzw. 67% ei-

nen PSA-Wert unter der Nachweisgrenze. Das Gesamtüberleben war in allen drei Altersgruppen unter Apalutamid/ADT versus Placebo besser, der Benefit war am deutlichsten bei Patienten im Alter von <65 sowie 65–79 Jahren.

Die therapiebedingten Nebenwirkungen nahmen mit zunehmendem Alter in der Verum- und der Kontrollgruppe zu. Schmerz und Fatigue wurden per Fragebogen exploriert. Dabei zeigte sich unter Apalutamid/ADT vs. Placebo eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung des stärksten Schmerzes und keine Verschlechterung der Fatigue-Endpunkte. Der als Nebenwirkung auftretende Hautausschlag ist gut behandelbar, berichtete Bögemann. Eine Sturzneigung überprüft der Mediziner dadurch, dass er seine Patienten auf einem Bein stehen oder den Seit tänzergang machen lässt und so deren Fitness überprüft. Denn unkritisch gibt Bögemann den älteren Patienten (ab 79) Apalutamid/ADT nicht, sondern belässt es dann lieber bei der ADT allein. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Online-Fachpressekonferenz anlässlich AUA & ESMO 2021 „Updates zu Erleada® in der Therapie des mHSPC: Post-hoc-Analysen der TITAN-Studie geben Hinweise auf ein schnelles, starkes PSA-Ansprechen und zudem auf eine gute Wirksamkeit unabhängig vom Alter – bei guter Verträglichkeit“ am 23.11.2021. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.



Frohe
Weihnachten,
Gesundheit,
Glück und Erfolg
für das neue
Jahr
wünscht Ihnen

Redaktionsteam
urologen.info

Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) Kombination von Olaparib plus Abirateron

Die Ergebnisse der PROpel-Studie zeigen eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des rPFS durch die Kombination aus Olaparib und Abirateron im Vergleich zu Abirateron plus Placebo bei mCRPC-Patienten mit und ohne Genmutation der homologen Rekombination (HR). Damit wurde der primäre Endpunkt des radiografischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) in der Erstlinientherapie erreicht. In der Auswertung der PROpel-Studie wurde auch ein Trend zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) festgestellt. Die Verträglichkeit entsprach den bekannten Profilen der einzelnen Substanzen. Olaparib ist der erste PARP-Inhibitor, der einen klinischen Nutzen in Kombination mit einer neuen hormonellen Substanz (NHA) in dieser Indikation zeigt.

PROpel ist eine Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib in Kombination mit Abirateron im Vergleich

zu Abirateron und Placebo bei Männern mit mCRPC, die in diesem Stadium zuvor keine Chemotherapie oder NHA erhalten haben, geprüft wird. Primärer Endpunkt ist das rPFS. Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Die Studienteilnehmer waren Männer mit oder ohne HR-Reparatur (HRR)-Genmutation. Sie durften vorher mit Docetaxel behandelt worden sein. Patienten die zuvor mit Abirateron behandelt wurden, waren ausgeschlossen. Eine vorherige Behandlung mit einer anderen NHA musste ein Jahr oder länger vor der Randomisierung beendet worden sein. Die Patienten mussten einen ECOG-Performance-Status von 0-1 aufweisen und für eine Therapie mit Abirateron geeignet sein, wobei ein Nachweis einer fortgeschrittenen Erkrankung dokumentiert sein musste.

Präklinische Studien beim Prostatakarzinom berichten über eine kombinierte Anti-Tumor-Wirkung, wenn Poly(ADP-Ribose)-

Polymerase (PARP)-Inhibitoren und NHAs zusammen verabreicht werden. Eine PARP-Hemmung in Kombination mit einem Androgenentzug konnte das Wachstum von Prostatakarzinomzellen unabhängig vom HRR-Mutationsstatus deutlich reduzieren. In anderen Studien zeigte sich, dass die Behandlung mit NHAs die Transkription einiger HRR-Gene hemmt und somit über nicht genetische Mechanismen eine HRR-Defizienz und eine erhöhte Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren bewirkt.

Fazit

Die Ergebnisse der PROpel-Studie zeigen, dass der PARP-Inhibitor Olaparib in Kombination mit dem Androgenrezeptorinhibitor Abirateron eine Erstlinientherapie-Option für Männer mit mCRPC, deren Krankheit fortschreitet, werden könnte. *Red.* ◀

(Nach Presseinformation von AstraZeneca)

urologen.info

19. Jahrgang 2021

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
PD 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 Zigor
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, Anwendungshinweisen, 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