

## In dieser Ausgabe:

### Uro-Onkologie

#### Prostatakarzinom

Docetaxel-Resistenz durch dysregulierten Spindelkontrollpunkt

mCRPC: Talazoparib bei Patienten mit Mutationen in DNA-Reparaturgenen

mCRPC: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor versus Taxanchemotherapie

#### Blasenkarzinom

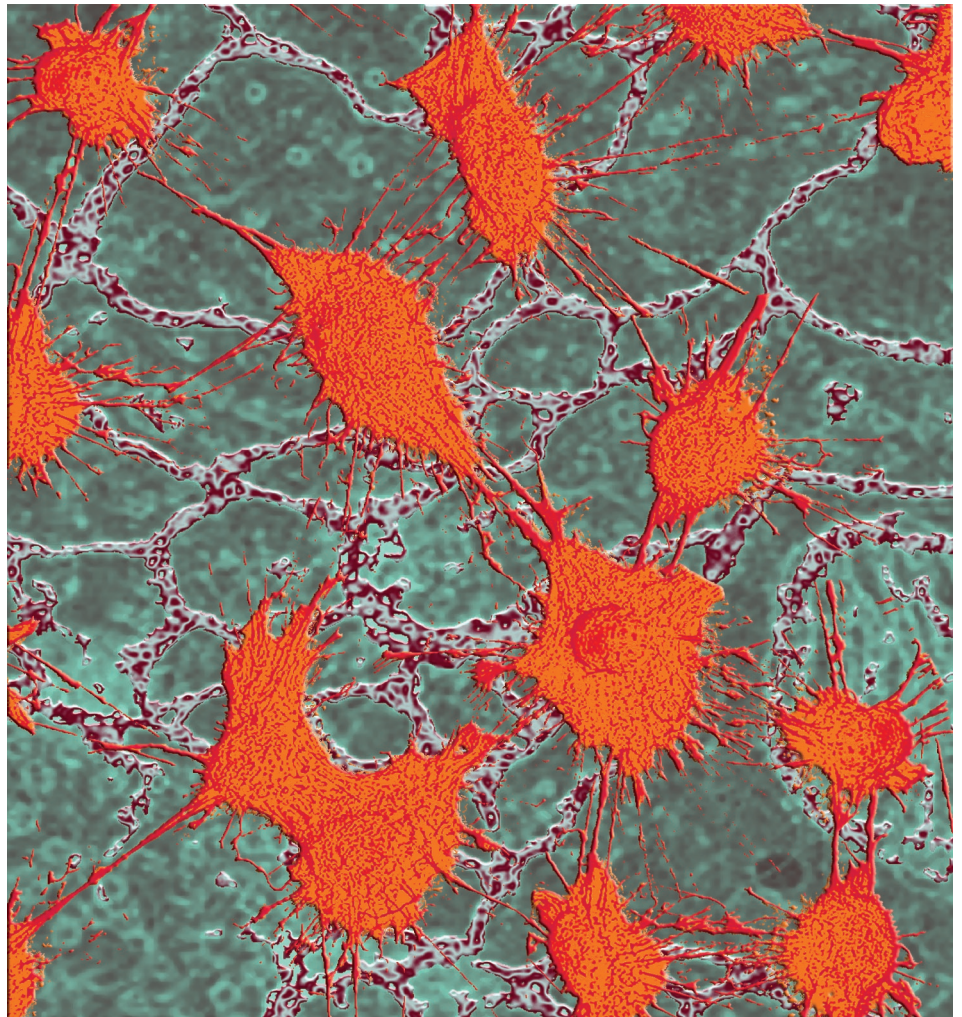
Neoadjuvantes Cabazitaxel und Cisplatin bei MIBC

MIBC: Chemo- plus Immuntherapie zur blasenerhaltenden Therapie

### Andrologie

Auswirkungen von Long-COVID auf die sexuelle Gesundheit

Hypogonadismus mit erhöhten postoperativen Komplikationen nach H-TEP assoziiert



# Anzeige

## URO-ONKOLOGIE

- 40-57 **Blasenkarzinom**  
 Neoadjuvantes Cabazitaxel und Cisplatin bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase  
 Radikale Zystektomie: Erhöhte Komplikationsrate bei Anwendung eines Ureteralstents
- Prostatakarzinom**  
 Docetaxel-Resistenz durch den dysregulierten Spindelkontrollpunkt  
 Inaktivierung des Spindelkontrollpunkts durch AR-V7  
 Talazoparib bei mCRPC-Patienten mit Mutationen in DNA-Reparaturgenen  
 Therapieinduzierter neuroendokriner PCa: Klinisch-pathologische Analysen  
 Kürzeres Ansprechen einer Androgendeprivationsherapie bei Vorliegen von AR-V7  
 TRAP-Studie: Ceralasertib und Olaparib bei PCa-Patienten mit/ohne DNA-Reparaturdefekt  
 PROpel: Phase-III-Studie mit Olaparib und Abirateron als Erstlinientherapie bei mCRPC  
 Effektive PCa-Diagnose auf Basis der mRNA in Exosomen aus dem Urin  
 mCRPC: Mutationslast als prädiktiver Biomarker für Benefit der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor versus Taxanchemotherapie
- Blasenkarzinom**  
 Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit Pembrolizumab  
 Avelumab als Erstlinientherapie bei Cisplatin nicht geeigneten Patienten mit fortgeschrittenem Blasen-Ca  
 BLASST-1-Studie mit Nivolumab, Gemcitabin und Cisplatin bei zystektomierten Patienten  
 PDL1-Expression und BCG-Ansprechen in NMBC  
 Chemo- plus Immuntherapie als neoadjuvante Behandlung zur blasenerhaltenden Therapie

## UROLOGIE

- 58-59 Operative Behandlung der erektilen Dysfunktion und Harninkontinenz

## ANDROLOGIE

- 60-63 Auswirkungen von Long-COVID auf die sexuelle Gesundheit  
 Testosteronmangel: Langwirksame Testosteron-Injektionen in der Behandlung älterer Männer  
 Hypogonadismus mit erhöhten postoperativen Komplikationen nach Hüft-TEP assoziiert  
 Akute Effekte von Glukagon auf die Sekretion reproduktiver Hormone bei gesunden Männern  
 Hypogonadismus: Sicherheitsanalyse eines oralen Testosteron-Undecanoat-Präparates  
 Sexualsteroidhormone und Mortalität bei Patienten mit COVID-19

## Kongressberichte / PHARMAFORUM / Meldungen / NEWS

- 64-71 Studienhighlights vom ASCO GU 2022  
 Nierenzellkarzinom: Zulassung für Immuncheckpoint-Monotherapie im adjuvanten Setting  
 Ein Jahr Avelumab beim Urothelkarzinom  
 Mit Apalutamid PSA unter Nachweisgrenze  
 Impressum

## Neoadjuvantes Cabazitaxel und Cisplatin bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase

Mit einer neoadjuvanten cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie kann sich das Überleben bei muskelinvasivem Blasenkrebs verlängern. Allerdings bleiben die Ansprechraten und das Überleben suboptimal. Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Cisplatin plus Cabazitaxel wurden ermittelt.

• Cabazitaxel plus Cisplatin für die neoadjuvante Behandlung von muskelinvasivem Blasenkrebs kann erwogen werden.

• Die Kombination erwies sich vor der definitiven Therapie als ein gut verträgliches und effektives Regime mit einer im Vergleich mit Cisplatin/Gemcitabin deutlich günstigeren hohen objektiven Ansprechraten.

• Diese Ergebnisse rechtfertigen die weitere Evaluierung in einer Phase-III-Studie.

In die einarmige Phase-II-Studie war die Aufnahme von zumindest 26 geeigneten Patienten eingeplant. Das entspräche einer Power von 80%, um den primären Endpunkt zu erkennen: Eine objektive Ansprechraten als ein pathologisches Komplettansprechen plus partielles Ansprechen (pathologisches Downstaging) definiert, das bei der Zystektomie als pathologisches Staging ermittelt wird ( $p_0=0,35$  und  $p_1=0,60$ ,  $\alpha=0,05$ ).

### Patientencharakteristika

Der mediane (Bereich) Zeitabstand von der transurethralen Resektion des Blasentumors bis zum Beginn der Chemotherapie betrug 7,9 Wochen (3,9–9,3 Wochen). Patienten wurden median sieben Wochen nach Beendigung der Chemotherapie zystektomiert.

### Behandlung

Die Patienten erhielten mehrheitlich (21/27) alle 4 Zyklen Cabazitaxel/Cisplatin. Nur 4 Patienten benötigten eine Dosisreduktion aufgrund von Cabazitaxel. Weitere 6 Patienten hatten eine Dosisreduzierung

des Cisplatin. Die Verabreichung der Chemotherapie war für 8 von 97 Zyklen (8,2%) verzögert. Bei 4 Patienten (14,8%) erfolgte die Verzögerung aufgrund von Chemotherapie-bezogenen unerwünschten Ereignissen (AE).

### Effektivität

Die objektive Ansprechraten betrug 57,7% (15/26 Patienten, was zum Verwerfen der Nullhypothese führt. Ein pCR wurde bei 9 Patienten festgestellt und 6 Patienten hatten ein Downstaging des Tumors (pTa, Tis, T1N0). Zur Progression kam es in 6 Fällen nach der Zystektomie und in einem Fall während der neoadjuvanten Chemotherapie. Von den 7 Patienten mit Progress erforderten 3 eine Dosisreduktionen; Cabazitaxel (1 Patient für 2 Zyklen, 1 Patient für einen Zyklus) und Cisplatin (je ein Patient für einen Zyklus und 2 Zyklen). Die Progression lässt auf eine ungünstige Tumorbilologie schließen. Sieben Patienten waren gestorben (26,9%). Die mediane Dauer von 2,3 Monaten von der Progression bis zum Tod untermauert die aggressive Natur

des muskelinvasiven Blasenkarzinoms. Das mediane PFS und OS waren weder in der gesamten Population noch bei denen, die ein objektives Ansprechen erreicht hatten (5-Jahres-Schätzung 70% bzw. 100%), erreicht worden. Patienten ohne pathologisches Downstaging nach der neoadjuvanten Chemotherapie hatten ein signifikant ungünstigeres medianes PFS (7,2 Monate;  $p=0,001$ ) und OS (16,9 Monate;  $p=0,001$ ; 5-Jahres-Schätzung 36%). Zwischen Patienten mit pCR und PR gab es beim PFS und OS keinen signifikanten Unterschied.

### Toxizität

Cabazitaxel wurde allgemein gut toleriert. Von 253 registrierten AE waren 145 vom Grad 1, 91 vom Grad 2, 15 vom Grad 3 und 2 vom Grad 4. Sechs dieser AE waren allein auf Cabazitaxel, 37 auf Cisplatin und 146 auf beides zurückzuführen. Ein Viertel der AE 64 (25,3%) wurden mit keinem der Medikamente in Zusammenhang gebracht. Die häufigsten AE waren gastrointestinal (30,8%) gefolgt von Störungen allgemeiner Art (13%) und des Nervensystems (11,9%). Bei den allgemeinen Störungen war Fatigue (11%) das häufigste AE, während Brechreiz und Konstipation (8,7%) die häufigsten gastrointestinalen Störungen waren. Grad-3-AE oder darüber wurden von 10 Patienten registriert. Sie wurden zumeist vollständig überwunden. Nur 1 Patient hatte Clavien-Dindo-Komplikationen der Grade 3 oder höher. *Red. ◀*

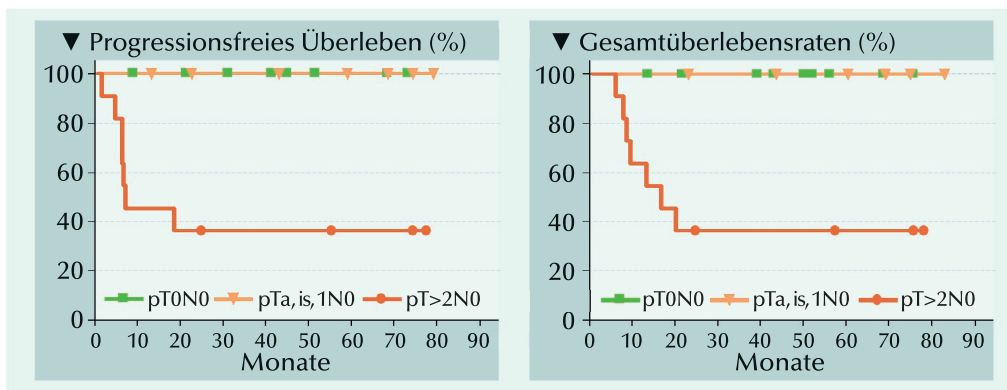


Abb.: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Das mediane PFS und OS betragen 7,2 bzw. 16,9 Monate für Patienten mit und ohne pathologisches Downstaging. Wesentlich ungünstiger waren das PFS und das OS bei Patienten, die kein pathologisches Downstaging hatten.

Challapalli A, Masson S, White P, et al. 2021. A single-arm phase II trial of neoadjuvant cabazitaxel und cisplatin chemotherapy for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clinical Genitourin Cancer* 19:325–332.

# Anzeige



## Radikale Zystektomie

# Erhöhte 30-Tage Komplikationsrate bei intraoperativer Anwendung eines Ureteralstents

Die radikale Zystektomie/Harnableitung ist eine mit einem hohen Risiko behaftete Prozedur. Dabei werden intraoperativ häufig Stents angewendet, um mit ureteroenterischen Anastomosen (UEA) im Zusammenhang stehende Komplikationen zu umgehen. Institutionell verwenden einige Operateure intraoperativ routinemäßig Stents, während andere das nicht tun. Diese Zweigleisigkeit bietet die Möglichkeit, Unterschiede bei der Komplikationsrate zu vergleichen.

• Im Gegensatz zur hergebrachten Ansicht, war die IOS-Anwendung mit einer signifikant erhöhten Inzidenz infektiöser Komplikationen und Notfallversorgungen wie auch einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit von Komplikationen in Verbindung mit ureteroenterischen Anastomosen binnen 30 Tagen assoziiert.

• Zudem reduzierten sich bei intraoperativer Anwendung eines Stents die Inzidenz eines postoperativen Ileus oder das Erfordernis postoperativer interventioneller radiologischer Prozeduren nicht signifikant.

Es wurden prospektiv gespeicherte Daten einer randomisierten kontrollierten Studie verwendet, in der die Assoziation der perioperativen zielgerichteten vs. standardmäßigen Flüssigkeitstherapie mit postoperativem Ileus bei Patienten bewertet wurde, die sich zwischen 2014 und 2018 am Memorial Sloan Kettering Cancer Center einer offenen radikalen Zystektomie/Harnableitung unterzogen hatten. Zwischen zwei Gruppen (intraoperativer Stent [IOS]- vs. kein intraoperativer Stent [kIOS]-Gruppe) wurden spezifische UEA-Komplikationen (Ureterobstruktion, Anastomosenleck, Harnwegsinfektion/Sepsis und intraabdominale Abszesse) verglichen.

### Studienkohorte

Die Studienkohorte bestand aus 283 Patienten, von denen sich 77 einer radikalen Zystektomie/Harnableitung ohne IOS-Platzierung unterzogen hatten. Insgesamt 36 Patienten hatten eine einliegende Harnleiterschleife oder perkutane Nephrostomie, um vor der Operation die

Obstruktion zu entlasten. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der kIOS- und der IOS-Gruppe. Die Operationsdauer war in der kIOS-Gruppe signifikant länger als in der IOS-Gruppe (Median 5,6 vs. 5,1 Stunden,  $p < 0,0001$ ). Der Blutverlust und die Transfusionsraten waren in beiden Gruppen vergleichbar.

### Primärer Endpunkt

Insgesamt 27% der Patienten (77/283) erlitten innerhalb von 30 Tagen nach der Operation eine oder mehrere gemischte UEA-Komplikationen. Das betraf die kIOS-Gruppe trotz einer größeren Anzahl Baseline-Komorbiditäten in geringerem Maße als die IOS-Gruppe (14% vs. 32%;  $p=0,003$ ). Anastomosenlecks traten bei 4,9% und Obstruktion bei 5,3% der Patienten auf. In der kIOS-Gruppe war kein Patient mit Ureterobstruktion. Eine symptomatische Hartrakinfektion/Pyelonephritis trat bei (51/283) Patienten, ein Beckenabszess bei 23 und Sepsis bei 30 Patienten auf – jeweils häufiger in der IOS-Gruppe. Unter 180 Patienten mit Ileum-

Conduit wurde in der kIOS-Gruppe eine signifikant niedrigere Inzidenz gemischter UEA-Komplikationen registriert als in der IOS-Gruppe (14% vs. 28%;  $p=0,043$ ). Anastomosenlecks traten bei 6 Patienten auf (5 in der IOS-Gruppe und 1 in der kIOS-Gruppe).

### Sekundäre Endpunkte

Innerhalb von 30 Tagen nach der Operation traten bei 261 Patienten (92%) insgesamt 919 Komplikationen auf. Bei der Mehrheit (76,7%, 217) betrafen das lediglich Komplikationen der Grade 1 bis 2. Immerhin 44 (15,5%) der Patienten erlitten Komplikationen der Grade 3 bis 5. Auf Patienten der IOS-Gruppe entfiel ein signifikant höherer Anteil sowohl an wund- (42% vs. 23%,  $p=0,004$ ) als auch infektionsbezogenen Komplikationen (32% vs. 14%,  $p=0,004$ ). Die Kategorie der Infektionen inklusive Fieber unklarer Genese, Abszess, Hartrakinfektion, Sepsis, Urosepsis, Pyelonephritis, Divertikulitis, Gastroenteritis und Cholezystitis. In der IOS-Gruppe gab es auch eine signifikant höhere Inzidenz an Grad-3-Komplikationen, die eine interventionelle radiologische Prozedur innerhalb von 30 Tagen nach der Operation erforderten als in der kIOS-Gruppe (12% vs 3,9%;  $p=0,044$ ). Die Dauer des Krankenhausaufenthalts beider Gruppen war zwar etwa gleich lang, doch die IOS-Gruppe hatte eine signifikant höhere Inzidenz an Notfallversorgungen (42% vs. 29%,  $p=0,036$ ). Red. ◀

Donat SM, Tan KS, Jibara G, et al. 2021. Intraoperative ureteral stent use at radical cystectomy is associated with higher 30-day complication rates. J Urol 205:483–490.

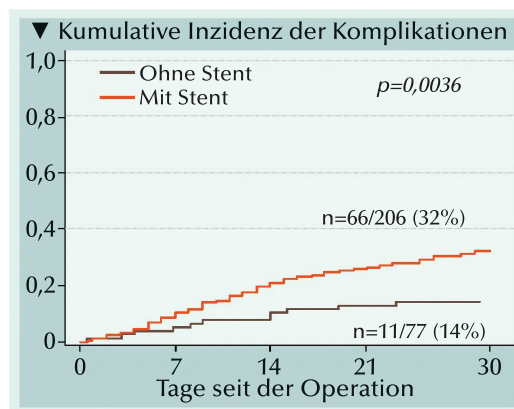


Abb.: Kumulative Inzidenz der auf die Stent-Anwendung bezogenen Komplikationen. Das Auftreten von Komplikationen war in der Gruppe mit Stent zu allen Zeitpunkten bis zu 30 Tagen jeweils höher als in der Gruppe ohne Stent.

# Anzeige

• Ein über den AR-Signalweg dysregulierter Mitose-Checkpoint liegt in AR-reaktivierten Tumoren der Dtx-Resistenz und damit wahrscheinlich dem eingeschränkten Dtx-Benefit beim CRPC im Vergleich zum kastrations-sensitiven Prostatakarzinom zugrunde.

• Dtx-Resistenz in CRPC-Zellen ist durch Mechanismen vermittelt, die die Aktivierung des Spindelkontrollpunkts übersteuern, was darauf hindeutet dass seine Blockade des Mitose-Austritts ein aussichtsreiches therapeutisches Ziel sein könnte, um Dtx-Resistenz beim CRPC zu überwinden.

## Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

### Durch den Androgenrezeptor dysregulierter Spindelkontrollpunkt führt zu Docetaxel-Resistenz

Docetaxel (Dtx) ist Standard in der Erstlinienchemotherapie für Patienten mit metastasiertem CRPC. Doch Dtx-Resistenz ist unausweichlich und entwickelt sich oft in kurzer Zeit. Wird Dtx beim kastrations-sensitiven Tumor (CSPC) hingegen zusammen mit Androgendeprivationstherapie (ADT) eingesetzt, werden dauerhaftere Ansprechen und verbesserte Ergebnisse erreicht. Offenbar führt abweichende Signalwirkung des Androgenrezeptors (AR) im CRPC zu schnellerer Dtx-Resistenz. Aktuell wird nachgewiesen, dass AR den Spindelkontrollpunkt (Mitose-Checkpoint) dysregulieren.

Die Rolle der AR bei Dtx-Resistenz unter hormonsensitiven Bedingungen wurde mit den androgen-abhängigen LNCaP- und VCaP-Zelllinien bewertet. Als Modelle für die Bewertung der AR-Reaktivierung bei Kastrationsresistenz auf die Dtx-Sensitivität dienten AR-überexprimierende LNCaP-AR- und AR-V7 exprimierende 22Rv1-CRPC-Zelllinien.

#### AR-induzierte Dtx-Resistenz in CSPC- und CRPC-Zellen

Die hohe Apoptoserate der LNCaP- und VCaP-Zelllinien bei Dtx-Behandlung unter ADT-Bedingungen ist bei Supplementierung mit dem synthe-

tischen Androgen R1881 signifikant reduziert.

Während Apoptose in CSPC-Zellen sogar bei niedriger Dtx-Dosis aktiviert war, ließ sich das mit CRPC-Zellen auch bei hoher Dtx-Dosierung nicht erreichen. Insgesamt ließ sich zeigen, dass auf Dtx eine verringerte Sensitivität und eine verminderte Apoptoseantwort aufweisen, was darauf hinweist, dass die Dtx-Resistenz über onkogene AR-Signalwege gefördert wird.

#### Dtx-Resistenz durch dysregulierten Mitose-Checkpoint

Bei einer Dtx-Behandlung kommt es zur Dysregulierung des Mitose-Check-

points. Sowohl in LNCaP- als auch VCaP-Zellen, ist die Dtx-Sensitivität unter ADT-Bedingungen gegenüber den Bedingungen bei aktivierten AR um mehr als das 2,5-Fache erhöht. Das deutet darauf hin, dass die Aktivierung der AR den vorzeitigen Ausstieg aus dem Mitose-Arrest („mitotic slippage“) als einen Mechanismus der Dtx-Resistenz induziert.

#### Verfrühte Anaphase bei von AR negativ regulierter AURKB

Die Aurorakinase B (AURKB) ist für die Aktivierung des Spindelkontrollpunkts und zur Verhinderung einer verfrühten Anaphase essenziell, und die Kinesin-13-Proteine KIF2B und MCAK haben regulatorische Funktionen im Rahmen der Kinetochorfunktion. Die Expression der Gene AURKB, KIF2B und MCAK ist bei Behandlung mit Enzalutamid sowohl unter hormonsensitiven als auch unter kastrations-resistenten Bedingungen erhöht. Die negative Regulierung des Spindelkontrollpunkts mit vorzeitiger Anaphase durch AR in voller Länge bestätigte sich auch für die AR-V7.

#### Blockade des Mitose-Austritts macht CRPC-Zellen Dtx-sensitiv

Es zeigte sich, dass Dtx-Resistenz in CRPC-Zellen durch Mechanismen vermittelt wird, die die Aktivierung des Spindelkontrollpunkts übersteuern. Die Blockade des Mitose-Austritts könnte als therapeutisches Ziel dienen, um Dtx-Resistenz im CRPC zu überwinden (Abb.).

Red. ◀

Pilling A, Kim S-H, Hwang C, 2022. Androgen receptor negatively regulates mitotic checkpoint signaling to induce docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer. Prostate 82:182–192.

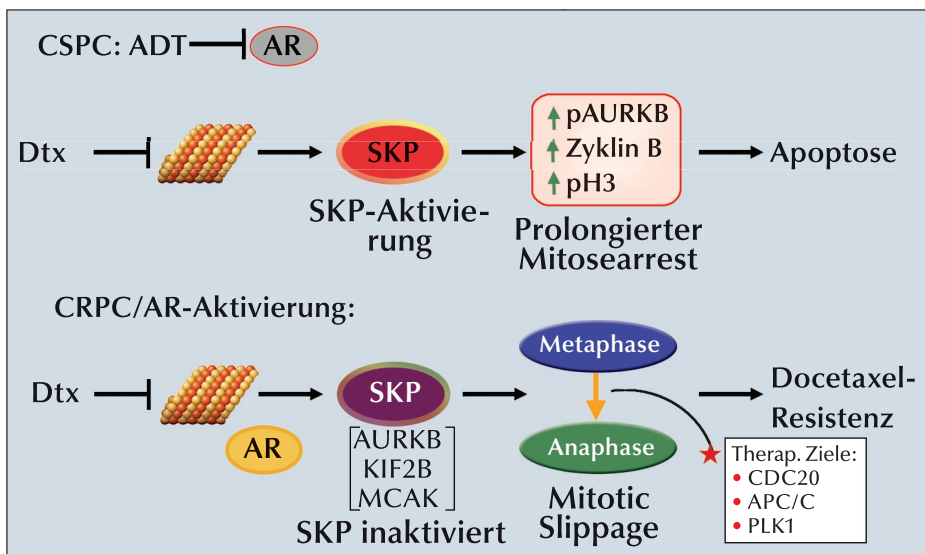


Abb.: Modell der AR-dysregulierten Mitose-Checkpoint-Signalübertragung und der Docetaxel (Dtx)-Resistenz: (Oben) Dtx-Zytotoxizität bei AR-Inhibition in CSPC-Zellen. DTX bindet an Mikrotubuli und induziert die Aktivierung des Spindelkontrollpunkts (SKP), die zu prolongiertem Mitosearrest und Apoptose führt. (Unten) DTX-Resistenz bei aktivierten oder anomal reaktivierten AR, wie im CRPC häufig vorkommen. Die aktivierten AR inhibieren die SPK-Aktivierung, schränken den Mitosearrest ein, bedingen die vorzeitige Mitoseprogression (mitotic slippage) und führen zu Dtx-Resistenz. Targeting der Anaphase-Aktivatoren wie CDC20, APC/C oder PLK1 ist eine potenzielle therapeutische Strategie zur Überwindung der DTX-Resistenz beim CRPC. APC/C, anaphase-promoting complex/cyclosome; PLK1, polo-like kinase 1.



# Anzeige

## Inaktivierung des Spindelkontrollpunkts durch AR-V7

Bei Prostatakrebs kann die Expression der konstitutiv aktiven Androgenrezeptor (AR)-Spleißvariante 7 (AR-V7) zur Docetaxel (Dtx)-Resistenz beitragen. Das Taxan inhibiert die Depolymerisation der Mikrotubuli. Das aktiviert den Spindelkontrollpunkt (SKP), überführt die Zellen in den Mitosearrest und löst Apoptose aus. Doch einige Krebszellen können von der G2-Phase in die M-Phase übergehen, bevor die erforderliche Intensität des Apoptosesignals erreicht ist, um den mitotischen Zelltod einzuleiten. Dann können die Zellen den Weg in Richtung eines Ausstiegs aus der Mitose als tetraploide Zelle („mitotic slippage“) einschlagen. Aktuell wurde der bislang weitgehend unaufgeklärte molekulare Mechanismus untersucht, über den AR-V7 unter Dtx-Behandlung seine Wirkung ausübt.

- AR-V7 begünstigt das Überleben der PCa-Zellen unter Dtx-Behandlung durch Inaktivierung des Spindelkontrollpunkts und die Förderung von „mitotic slippage“.

- Dieser neue Mechanismus könnte helfen zu erklären, auf welche Weise AR-V7 zur Dtx-Resistenz beiträgt.

- Es wird eine neue Rolle der AR-V7 bei der Förderung von Dtx-Resistenz beschrieben und ein potenzieller Weg aufgezeigt, die Dtx-Resistenz im Zusammenhang mit abnormal aktiviertem AR-Signalweg und dysregulierter Mitose zu bekämpfen.

- Die Beschreibung einer neuen Rolle der AR-V7 bei der Beförderung von Dtx-Resistenz zeigt einen möglichen Weg auf, um der Dtx-Resistenz in Verbindung mit einer anormalen Aktivierung des AR-Signalwegs und einer Fehlregulation der Mitose entgegenwirken zu können.

- Es wird angenommen, dass es den Krebszellen durch „mitotic slippage“ erleichtert wird, dem Taxan-induziertem Zelltod zu entgehen.

Die Untersuchung molekularer Mechanismen, anhand derer AR-V7 zur Dtx-Resistenz beitragen, wurden mit In-vitro-Modellen von humanem Prostatakrebs durchgeführt. Zur Erzeugung AR-V7 überexprimierender Zellen (C4-2 und PC-3) wie auch zur AR-V7-Depletion (22RV1) wurden Lentiviren verwendet. Parallel liefen Kontrollinfusionen mit den nicht gentechnisch veränderten Zellen.

### Onkogene Rolle der AR-V7

Unter langfristiger Kultur waren AR-V7-überexprimierende C4-2- und PC-3-Zellen deutlich befähigter zur Koloniebildung. Die AR-V7-Depletion in 22RV1-Zellen beseitigte die Koloniefähigkeit von 22RV1-Zellen nahezu komplett. Das weist auf die Förderung des onkogenen Verhaltens von PCa-Zellen durch ARV7 hin.

### AR-V7-Spiegel korreliert mit Dtx-Sensitivität

Der Spiegel der AR-V7-Expression war mit der zellulären Sensitivität gegenüber Dtx eng verknüpft. Nicht beeinflusst waren hingegen die intrinsischen Apoptoseregulatoren, die für den Taxan-vermittelten mitotischen Zelltod entscheidend sind.

### AR-V7 fördert „mitotic slippage“

Nach Behandlung mit einem Anti-Mikrotubulus-Wirkstoff (Dtx) werden allmählich Todessignale für den Mitoseweg angehäuft und andererseits Zyklin B1 abgebaut, das den Weg in Richtung von „mitotic slippage“ lenkt. Nach der Dtx-Behandlung wurde in Zellen mit AR-V7-Überexpression ein beschleunigter

Abbau von Zyklin B1 registriert, der auf einen Dtx-induzierten schnellen Ausstieg aus dem Mitose-Arrest schließen lässt. Andererseits wurde mit AR-V7-depletierten 22RV1-Zellen nach der Dtx-Behandlung ein verlangsamter Mitose-Austritt registriert. Schlussfolgernd kann von einer begünstigten „mitotic slippage“ durch AR-V7 unter Dtx-Behandlung ausgegangen werden.

### AR-V7 schwächt Aktivität des Spindelkontrollpunkts

Docetaxel kann die Depolymerisation der Mikrotubuli inhibieren, indem es den Spindelkontrollpunkt (SKP) aktiviert, die Zellen in Mitose arretiert und Apoptose auslöst. Demgegenüber wurde ermittelt, dass AR-V7 den SKP bei Dtx-Behandlung inaktiviert, indem es den Abbau des Zellzyklusproteins Cdc20 aus dem Mitose-Checkpoint-Komplex unterstützt.

### UBE2C reguliert „mitotic slippage“ und Dtx-Sensitivität

Bei der Frage, wie „mitotic slippage“ und die SKP-Aktivität durch AR-V7 reguliert werden, rückte insbesondere das Ubiquitin-konjugierende Enzym E2C (UBE2C) ins Blickfeld. Diesem mit dem Zellzyklus im Zusammenhang stehenden Enzym wird eine aktive Rolle beim Austritt aus der Mitose zugeschrieben. Aktuell konnte das UBE2C als der hauptsächliche Downstream-Effektor von AR-V7 identifiziert werden, der die Inaktivierung des SKP und den frühzeitigen Abbau von Zyklin B1 unterstützt. Insgesamt ließ sich zeigen, dass UBE2C als ein entscheidendes Molekül für die Regulierung von „mitotic slippage“ und der Dtx-Sensitivität fungiert.

### AR-V7 vermittelt Dtx-Effektivität durch „mitotic slippage“

Bei einer Ko-Behandlung der AR-V7 überexprimierenden Zellen mit Dtx und proTAME (zellpermeabler Prodrug von Tosyl-L-Arginin-Methylester), der die Degradierung von (Anaphase-promoting complex/cyclosome) APC/C-Substraten und den Austritt aus der Mitose effektiv inhibiert, ließ sich das Überleben der Prostatakrebszellen durch AR-V7 deutlich weniger effizient unterstützen als zuvor gezeigt.

Bei einer UBE2C-Depletion unter Bedingungen der AR-V7-Überexpression verliert AR-V7 nicht nur seine Fähigkeit das Überleben der Prostatakrebszellen signifikant zu steigern, sondern ist auch nicht mehr in der Lage, nach einer Dtx-Behandlung den vorzeitigen Mitose-Austritt wirksam zu unterstützen. Damit bestätigte sich, dass AR-V7 die Dtx-Sensitivität durch Austritt aus der Mitose und die UBE2C-Regulierung reguliert.

### Inhibition von „mitotic slippage“ erhöht DTX-Toxizität in AR-V7-exprimierenden PCa-Zellen

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse wurde spekuliert, dass die Kombination des APC/C-Inhibitors mit Dtx in AR-V7-exprimierenden PCa-Zellen einen synergistischen Effekt haben würde. Tatsächlich war die Zytotoxizität von Dtx – d.h. dessen Inhibition der Lebensfähigkeit von AR-V7-exprimierenden PCa-Zellen – bei Ko-Behandlung mit proTAME signifikant stärker ausgeprägt. Red. ◀

Yu B, Liu Y, Luo H, et al. 2021. Androgen receptor splicing variant 7 (ARV7) inhibits docetaxel sensitivity by inactivating the spindle assembly checkpoint. J Biol Chem 296, 100276.

## Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

### TALAPRO-1: Talazoparib-Monotherapie bei mCRPC-Patienten mit Mutationen in DNA-Reparaturgenen

Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren haben Antitumoraktivität gegen metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs (mCRPC) mit DNA-Schadensantwort (DDR)-Mutationen, die bei der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) eine direkte oder indirekte Rolle spielen. In der aktuellsten Studie wurde der PARP-Inhibitor Talazoparib bei mCRPC mit DDR-Mutationen bewertet.

In der Phase-2-Open-label-Studie erhielten Patienten mit progredientem adenokarzinomatösem mCRPC orales Talazoparib (1 oder 0,75 mg pro Tag). Eignungskriterien waren messbare Weichteilmetastasen (per RECIST 1.1), ein ECOG-PS von 0–2, DDR-Mutationen (z.B. *ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*), der Erhalt 1–2 taxanbasierter Chemotherapien und Progression mit  $\geq 1$  neuen Hormontherapie. Primärer Endpunkt war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR, bestes gesamtes Weichteilansprechen per RECIST 1.1) durch unabhängigen, verblindeten zentralen Review.

Von 128 rekrutierten Männern verblieben 104 Patienten in der Population zur Bestimmung der Antitumoraktivität (PBA). Das mediane Follow-up betrug 16,4 Monate.

In der PBA hatten vier Patienten nur eine *BRCA1*-Mutation, 52 nur eine *BRCA2*-Mutation, 15 nur eine *ATM*-Alteration, vier nur eine *PALB2*-Alteration und 22 hatten andere HRR-Mutationen.

In der PBA betrug die ORR-Rate 29,8% (31/104 Patienten). Nach hierarchischer Aufteilung der HRR-Mutationen betraf das 26 von 57 Patienten mit *BRCA2*-Mutationen, zwei von vier mit *BRCA1*-Mutationen, einem von vier mit *PALB2*-Mutationen und zwei von 17 mit *ATM*-Mutationen. In Post-hoc-Analysen wurde bei 26 von 68 Patienten ohne viszerale Metastasen und bei fünf von 36 Patienten mit viszeralen Metastasen objektives Ansprechen festgestellt. Bei letzteren 36 Patienten betraf das objektive Ansprechen einen von 20 Patienten

mit Lebermetastasen und vier von 16 ohne Lebermetastasen.

Bei den meisten Patienten in der PBA mit Bewertungen sowohl zu Baseline als auch Post-baseline wurde eine Verminderung der Tumormasse (67/84), des PSA-Spiegels (69/96) und der zirkulierenden Tumorzellen (37/45) registriert. Die höchste Rate fand sich bei Patienten mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen. Bei den meisten auswertbaren Patienten mit *PALB2*- oder *ATM*-Mutationen waren auch die Tumormasse, der PSA-Spiegel und die zirkulierenden Tumorzellen erniedrigt. Eine Reduktion der Tumormasse und des PSA war von der DDR-HRR-Genalteration unabhängig. Allerdings wurde eine Abnahme der Tumormasse oder des PSA von 30% oder darüber primär bei homozygoten Mutationen ermittelt.

In der Population zur Bestimmung der Antitumoraktivität betrug die mediane Zeit bis zum objektiven Ansprechen 3,4 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens 12,8 Monate. In 63 Fällen endete das radiographisch progressionsfreie Überleben nach einer medianen Dauer von 5,6 Monaten (Abb.). Das mediane OS betrug 16,4 Monate und die mediane Zeit bis zur PSA-Progression 9,2 Monate. Die häufigsten Mutationen betrafen *BRCA2* (13 Keimbahn, 19 somatisch) und *ATM* (4 Keimbahn, 11 somatisch). Bei sieben von 25 Männern, deren Tumor HRR-Mutationen mit Ursprung in der Keimbahn und bei 11 von 43 Männern deren Tumor HRR-Mutationen ausschließlich somatischen Ursprungs aufwies, wurden objektive Ansprechen festgestellt.

Objektives Ansprechen trat bei 12 von 30 Männern mit HRR-Mutationen enthaltenden Tumoren und Loss of Heterozygosity auf. Bei den als heterozygot kategorisierten betraf es vier von 30 Männern (OR 4,33;  $p=0,039$ ). Das objektive Ansprechen in Tumoren mit auswertbaren *BRCA2*-Mutationen mit Loss of Heterozygosity wurde bei neun von 18 Männern festgestellt und bei jenen als heterozygot kategorisierten bei vier von neun (OR 1,25).

Die häufigsten behandlungsversuchten unerwünschten Ereignisse der Grade 3–4 waren Anämie (39 von 127 Patienten), Thrombozytopenie (11) und Neutropenie (10). Schwerwiegende Fälle betrafen 43 Patienten, ohne dass es zu Todesfällen kam. Red. ◀

• Talazoparib hatte bei stark vorbehandelten mCRPC-Patienten mit HRR-Mutation anhaltende Antitumoraktivität.

• Das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil spricht für die Untersuchung von Talazoparib in größeren, randomisierten klinischen Studien auch bei Patienten mit Mutationen in anderen für die DNA-Reparatur wichtigen Genen als den *BRCA*-Genen.

de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. 2021. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:1250–1264.

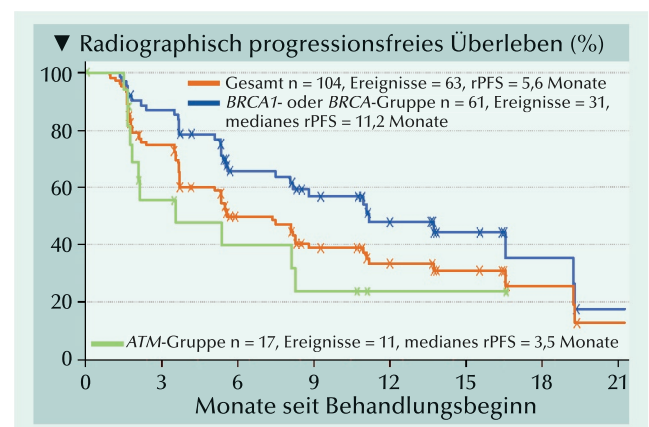


Abb.: Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS) gesondert nach Gesamtpopulation, *BRCA1*-/*BRCA2*-Mutationen und *ATM*-Mutationen. HRR = homologe Rekombinationsreparatur.

## Therapieinduzierter neuroendokriner Prostatakrebs: Klinisch-pathologische und immunhistochemische Analysen

Das therapieinduzierte neuroendokrine Prostatakarzinom (t-NEPC) tritt durch die Transdifferenzierung des Adenokarzinoms der Prostata auf. Hauptsächlich betroffen sind Männer mit fortgeschrittenen kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC), die über einen langen Zeitraum mit Androgen-deprivationstherapie (ADT) und den neuen Hormontherapien behandelt worden waren. Aktuell sollten die klinisch-pathologischen Charakteristika, der Immunphänotyp und die Prognose der t-NEPC beurteilt werden.

- Das t-NEPC ist hochinvasiv, hat eine ungünstige Prognose und steht mit ADT-Resistenz in Verbindung.

- Auch wenn die Effektivität einer Chemotherapie nicht zufriedenstellend war, lassen sich von Fortschritten in der Molekular Diagnostik günstigere Bedingungen für die Entwicklung von Präzisionsmedizin erwarten.

- Um die Überlebensdauer der Patienten zu verlängern sollten Pathologen und Kliniker auf die rechtzeitige Diagnose und Behandlung des t-NEPC achten.

Von 231 CRPC-Fällen wurden wiederholte Biopsieproben histopathologisch und immunhistochemisch auf Synaptophysin (SYN), Chromogranin A (CgA), CD56, Androgenrezeptor (AR) und prostataspezifisches Antigen (PSA) bewertet, um Fälle von t-NEPC herauszufinden.

### Klinisch-pathologische Merkmale

Von den 231 Fällen erwiesen sich 94 (40,7%) als t-NEPC. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose eines Adenokarzinoms der Prostata bis zur Diagnose von t-NEPC betrug 24,3 (19,4–62,8) Monate. Nach der t-NEPC-Diagnose wurden 53 (56,4%) Fälle mit Bestrahlung oder Chemotherapie behandelt. In 57 (60,6%) Fällen traten Metastasen auf: 31 Knochen-, 13 Lymphknoten- 22 Organ- und 12 multiple Metastasen. Alle der 190 (82,3%) AR-positiven Fälle waren moderat/stark positiv. 26 von 162 (70,1%) PSA-positiven Fällen waren schwach positiv.

Von den 94 t-NEPC-Fällen waren 54 CgA-positiv, 79 SYN-positiv und 39 CD56-positiv. Davon waren 31, 41 und 22 Fälle für 1, 2 bzw. 3 der neuroendokrinen Marker positiv.

### Histologische Resultate

Die Fälle wurden nach Morphologie und dem Ausmaß der Expression neuroendokriner Marker in fünf Gruppen eingeteilt: 1. Normales CRPC; 137 Fälle, davon 125 AR-positiv und 113 PSA-positiv. 2. Adenokarzinom der Prostata mit vermehrter fokaler neuroendokriner Differenzierung. 3. Adenokarzinom der Prostata mit diffuser neuroendokriner Differenzierung (zumindest 1 neuroendokriner Marker >50% positiv; 27 AR-positiv und 23 PSA-positiv). Immunhistochemisch ist neuroendokrine Differenzierung erkennbar. 4. Hochdifferenzierter neuroendokriner Krebs. 5. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome.

### Klinisch-pathologische Merkmale der CRPC und t-NEPC

Das t-NEPC exprimierte signifikant seltener/weniger AR- und PSA als das CRPC ( $p < 0,007$ ). Andererseits gab es keine signifikanten Unterschiede beim Gleason-Score, der Metastasierung und dem TNM-Stadium. Bei t-NEPC-Patienten neigen schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome eher zu fehlender AR- und PSA-Expression als Adenokarzinome der Prostata mit neuroendokriner Differenzierung ( $p < 0,007$ ). Bei den klinisch-pathologischen Merkmalen gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen einem Adenokarzinom der Prostata mit diffuser neuroendokriner Differenzierung und einem Adenokarzinom der Prostata

mit fokaler neuroendokriner Differenzierung – außer bei der AR-Positivität ( $p = 0,034$ ).

### Klinische Ergebnisse der CRPC und t-NEPC

Das Follow-up umfasste insgesamt 113 CRPC- und 82 t-NEPC-Fälle. Zwischen CRPC und t-NEPC war der Unterschied des OS signifikant (OS seit der CRPC- bzw. t-NEPC-Diagnose median 23,6 vs. 17,6 Monate;  $p = 0,007$ ). Das mediane OS der t-NEPC-Patienten ohne Metastasen war signifikant länger als das der Patienten mit Metastasen (medianes OS 21,4 vs. 15,7 Monate;  $p = 0,027$ ).

Bei t-NEPC-Patienten mit kleinzelliger Komponente hatten eine deutlich schlechtere Prognose als jene ohne kleinzellige Komponente (Abb.: Medianes OS 9,7 vs. 20,4 Monate;  $p = 0,0007$ ). Der Vergleich Adenokarzinome der Prostata mit diffuser NE-Differenzierung und mit fokaler NE-Differenzierung verfehlte die Signifikanz (medianes OS 18,8 vs. 22,9 Monate;  $p = 0,136$ ). Aber Adenokarzinome der Prostata mit diffuser neuroendokriner Differenzierung hatten eine ungünstigere Prognose als CRPC (medianes OS 18,8 vs. 23,6 Monate;  $p = 0,027$ ). Andererseits war das OS bei Adenokarzinomen mit fokaler Differenzierung verglichen mit CRPC nicht signifikant unterschiedlich (medianes OS 22,9 vs. 23,6 Monate). Ein überhöhtes Risiko für Tod aller Ursachen wurde bei PSA-negativen Tumoren ( $HR = 2,86$ ) und Tumoren mit kleinzelliger Komponente ( $HR = 4,35$ ) registriert.

Red. ◀

Zhang Q, Han Y, Zhang Y, et al. 2021. Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer: A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 94 cases. *Front Oncol* 10:571308.

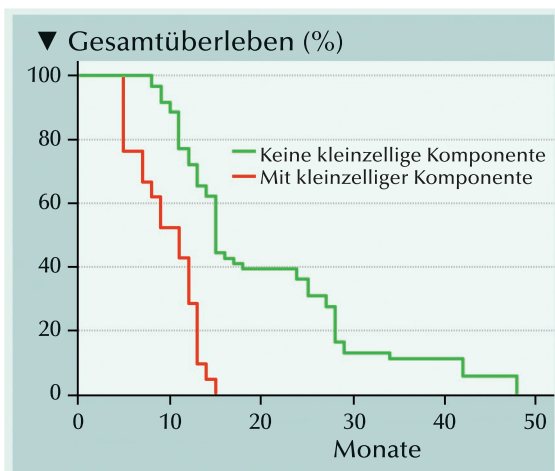


Abb.: Gesamtüberleben ab der Diagnose eines t-NEPC gesondert nach Patienten mit und ohne kleinzellige Komponente.



## Metastasierter hormonsensitiver Prostatakrebs

### Vorliegen von AR-V7 weist auf kürzeres Ansprechen einer Androgendeprivationstherapie hin

Bei den meisten Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakrebs kommt es zur Progression vom hormonsensitiven zum kastrationsresistenten Stadium, die den Übergang zum letalen Phänotyp kennzeichnet. Nachdem über Jahrzehnte die Androgendeprivationstherapie (ADT) bei für das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom (mHSPC) als Standardbehandlung angewandt worden war, ergab sich nach Maßgabe großer Phase-III-Studien erst in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung der Prognose durch die frühe Ergänzung der ADT mit einer Docetaxel-Chemotherapie oder einer der neuen endokrinen Therapien. Bei der Progression vom HSPC zum kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC) wird das Auftreten von Androgenrezeptor (AR) Spleißvarianten als ein möglicher Mechanismus ins Auge gefasst.

In der multizentrischen Studie wurde bei 310 Männern mit neu diagnostiziertem mHSPC, die in den Jahren 2016 und 2017 eine ADT erhalten hatten, die Expression des AR-V7-Proteins im Prostatabiopsiegewebe des Primärtumors immunhistochemisch analysiert.

#### Progressionsfreies Überleben

Bei den AR-V7-positiven Patienten betrug das PFS median 10 Monate, während es bei den AR-V7-negativen Patienten median 22 Monate erreichte (Abb.). Bis zum Ende des median 25-monatigen Follow-up (Interquartilbereich 10–30 Monate) war es bei 174 Patienten zum kastrationsresistenten Stadium gekommen.

Im multivariablen Cox-Modell zeigte es sich, dass die AR-V7-Expression ein unabhängiger prädiktiver Faktor für kürzeres PFS ist.

#### PSA-Ansprechen

Bei 244 Patienten wurde die ADT für mehr als drei Monate durchgeführt. Der Anteil Patienten mit PSA-Ansprechen nach zumindest 3 Monaten ADT betrug 68% (165/244). Die PSA-Ansprechrates betrug unter den AR-V7-positiven Patienten 39% (21/54) und unter den AR-V7-negativen Patienten 76% (144/190) ( $p < 0,001$ ). Ein 90%iges PSA-Ansprechen erreichten bei den AR-V7-negativen und den AR-V7-positiven Patienten 90,5% (172/190) bzw. 77,8% (42/54) ( $p < 0,001$ ). Red. ◀

Li H, Zhang Y, Li D, et al. 2021. Androgen receptor splice variant 7 predicts shorter response in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. Eur Urol 79:879–886.

Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom ist der Nachweis der AR-V7-Expression in der Biopsie des Primärtumors stark mit ungünstiger Prognose und Ansprechen auf eine Androgendeprivationstherapie korreliert.

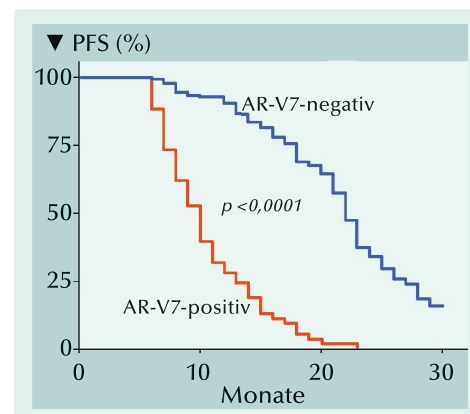


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Gesamtkohorte.



# Ihre Meinung zählt!

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

**ifak**

**Machen Sie mit!**



## Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

### TRAP-Studie: Kombinationstherapie mit Ceralasertib und Olaparib bei Patienten mit und ohne DNA-Reparaturdefekt

Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei dem ein DNA-Reparaturdefekt vorliegt (~20%), erreichten mit PARP-Inhibitoren (PARPi) ein radiographisch progressionsfreies Überleben von 7,4 Monaten. Präklinische Studien mit der Kombination des PARPi Olaparib und dem ATR-Inhibitor Ceralasertib erwiesen sich als synergetisch. Das lieferte die Begründung für die Untersuchung dieser Kombination bei Männern mit mCRPC – auch wenn eine Olaparib-Monotherapie bereits Aktivität gezeigt hat.

• Die laufende Biomarker-Analyse (z.B. *ATM* immunhistochemisch; dabei ist aktuelle zellfreie DNA archiviertem Gewebe vorzuziehen) könnte richtungsweisend dabei helfen, die Patienten auszuwählen, die höchstwahrscheinlich Nutzen von der Therapie haben würden.

In die Kombinationsstudie mit Ceralasertib und Olaparib wurde je eine Kohorte Männer mit und ohne DNA-Reparaturdefekt aufgenommen. Alle Patienten hatten einen Progress unter  $\geq 1$  vorherigen mCRPC-Therapie – nicht mit einem PARPi oder einer Platinchemotherapie. Der primäre Endpunkt war das Ansprechen der Krankheit (bestätigter PSA-Abfall  $\geq 50\%$  und/oder Ansprechen nach RECIST). Die Feststellung der Krankheitsprogression wurde an die Definition der Prostate Cancer Working Group 3 angelehnt.

In der 12-köpfigen DNA-reparaturdefizienten (Drdef) Kohorte waren Patienten mit *BRCA2*-Deletion in der Keimbahn, (n=4), somatischem *BRCA2*-Verlust, (n=1) und

*ATM*-Verlust (Keimbahn, n=1, somatisch, n=5 und somatisch mit nicht bekannter Keimbahn, n=1) zugelassen. In die DNA-Reparaturkompetente (Drkom) Kohorte kamen 35 Männer ohne *BRCA2/BRCA1* oder *ATM*-Genverlust. Bei 12 dieser Männer wurde Next-Generation Sequencing (NGS) an aktuellen Biopsien vorgenommen, bei 10 Männern an Metastasengewebe, bei 3 Männern an primärem Prostatagewebe und in 5 Fällen waren es zellfreie Analysen. Für fünf Patienten lagen unvollständige zellfreie Analysen vor. Alle NGS erfolgten vor der Aufnahme in die Studie ohne zwischenzeitliche Therapie.

Beim Daten-Cutoff betrug die Ansprechrate in der Drdef-Kohorte anhand von bestätigtem  $\geq 50\%$

PSA-Abfall 4/10 inklusive 3 von 4 *BRCA2*-Patienten. Ein weiterer Patient wartet auf ein ausreichendes Follow-up. Einer von 6 *ATM*-defizienten Patienten hatten angesprochen, und ein weiterer wartet auf ausreichendes Follow-up. Alle vier Drdef-Responder sind weiterhin auf der Therapie (seit median 8 Monaten). Für Patienten in der Drkom-Kohorte, die die Therapie und die Bewertung des Ansprechens abgeschlossen haben (n=21), hatten 3 angesprochen – einer mit einer Dauer von 12 Monaten und zwei mit 6 Monaten. *Red.* ◀

Reichert ZR, Devitt ME, Alumkal JJ, et al. 2022. Targeting resistant prostate cancer, with or without DNA repair defects, using the combination of ceralasertib (ATR inhibitor) and olaparib (the TRAP trial). *J Clin Oncol* 40(6 suppl abstr 88).

• Bei der Interimsanalyse erfüllte PROpel den primären Endpunkt, indem für Ola + Abi vs. Pbo + Abi bei Patienten mit neu entdecktem mCRPC, ungeachtet des HRR-Status, eine signifikante Verbesserung des rPFS registriert wurde.

• Die Studie veranschaulicht den Benefit von Ola + Abi auch ohne die Notwendigkeit der HRR-Stratifizierung bei der Erstlinienbehandlung des mCRPC.

## Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

### PROpel: Phase-III-Studie mit Olaparib (Ola) und Abirateron (Abi) versus Placebo (Pbo) und Abi als Erstlinientherapie

Präklinische Studien haben durch Interaktionen zwischen poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase und Androgenrezeptor-Signalwegen einen kombinierten Antitumoreffekt erkennen lassen. In einer Phase-II-Studie mit nicht nach dem Status der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) selektierten mCRPC-Patienten, die zuvor Docetaxel erhalten hatten, war ein verbessertes radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS) für mit Ola + Abi vs. Pbo + Abi behandelte Patienten ermittelt worden (Clarke N et al. 2019. *Lancet Oncol* 19:975). In der Phase-III-Studie PROpel werden Effektivität und Sicherheit von Ola + Abi in der Erstlinie beim mCRPC bewertet.

In die randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie PROpel wurden mCRPC-Patienten unabhängig vom HRR-Status aufgenommen, die sich Erstlinienbehandlung nach Versagen der primären Androgendeprivations-therapie unterzogen. Die Patienten

wurden 1:1 in die Arme Ola (300 mg zweimal täglich [bid]) oder Pbo, and Abi (1000 mg einmal täglich) + Prednison oder Prednisolon (5 mg bid) randomisiert. Primärer Endpunkt war das vom Untersucher beurteilte rPFS. Zu den sekundären Endpunkten zählte das Gesamtüberleben (OS).

Insgesamt 796 Patienten wurden randomisiert: Zu Ola + Abi (n=399) oder Pbo + Abi (n=397). In der geplanten Interimsanalyse erreichte die Erstlinienbehandlung mit Ola + Abi bei Patienten mit mCRPC unabhängig vom HRR-Status ein signifikant verlängertes rPFS vs. Pbo + Abi (24,8 vs. 16,6 Monate; hazard ratio [HR]

0,66;  $p < 0,0001$ ). Im Voraus festgelegte Subgruppenanalysen wiesen Verbesserungen der rPFS über alle Subgruppen hinweg aus, inklusive Patienten mit (HR 0,54) und ohne (HR 0,76) bei Tests der zirkulierenden Tumor-DNA detektierten HRR-Mutationen. Eine Sensitivitätsanalyse des rPFS durch den unabhängigen verblindeten zentralen Review stimmte mit der Primäranalyse überein (HR 0,61;  $p = 0,004$ ). Mit aktuell 228 To-

desfällen (28,6%) sind die OS-Daten noch nicht reif. Doch ein Trend des OS zugunsten von Ola + Abi wurde ermittelt (HR 0,86). Sekundäre Endpunkte der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Behandlung (HR 0,74) und die Zeit bis zum zweiten progressionsfreien Überleben oder Tod (HR 0,69) unterstützen langfristige Benefits.

Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis (AE) der Gra-

de  $\geq 3$  war Anämie (15,1 vs. 3,3%) für Ola + Abi vs. Pbo + Abi. 13,8 vs. 7,8% Patienten setzten Ola/Pbo aufgrund eines AE ab. Die zum Abi-Abbruch führende AE-Rate war in beiden Armen vergleichbar (8,5 vs. 8,8%).

Red. ◀

Saad F, Armstrong AJ, Thierry-Vuillemin A, et al. 2022. PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 40(6\_suppl abst 11).

• Das Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil von Ola + Abi stimmte mit den bekannten Sicherheitsprofilen der beiden einzelnen Substanzen überein.

## Effektive Prostatakrebsdiagnose auf Basis der mRNA in Exosomen aus dem Urin

Weiterhin besteht dringender Bedarf für neue nicht-invasive Biomarker, die helfen, die diagnostische Sensitivität und Spezifität für Prostatakrebs (PCa) zu verbessern. Mithin wurde der diagnostische Wert folgender ins Auge gefasster Gene (*ERG*, *PCA3*, *AR-V7*, *PSMA*, *CK19* und *EpCAM*) durch Analyse der mRNA in Exosomen aus dem Urin von Patienten mit primärem Prostatakarzinom bewertet.

Exosomen wurden mittels Größenausschluss-Chromatographie erhalten. Aus ihnen wurde mRNA extrahiert und mit quantitativer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion analysiert.

Von 63 Patienten wurden Exosomen aus dem Urin gewonnen. Es zeigte sich, dass die Expression von *ERG*, *PSMA*, *PCA3*, *CK19* und *EpCAM* (Abb.) bei PCa-Patienten signifikant erhöht waren ( $p < 0,001$ ). Die RNA wurde weiter mittels Grenzwertoptimierungskurven (ROC) analysiert. Die Werte der Fläche unter der Kurve (AUC) für *ERG*, *PSMA*, *AR-V7*, *PCA3*, *CK19* und *EpCAM* im Exosomen aus dem Urin betragen 0,7821, 0,7726, 0,5591, 0,7829, 0,7317 bzw. 0,7390. Das Ergebnis der ROC-Analyse ergab bei drei der RNA (*ERG*, *PSMA* und *PCA3*) eine AUC  $> 0,75$ . Zusätzlich wurden zwei dieser aussichtsreichen mRNA-Spezies auf der Basis eines logistischen Modells miteinander kombiniert. Hierbei wurde im Vergleich mit der einzelnen RNA ein verbessertes Ergebnis erreicht. Insbesondere die AUC von *ERG* + *PSMA*, *PCA3* + *PSMA* und *ERG* + *PCA3* lagen  $> 0,85$ . Durch Einbeziehung einer dritten mRNA wur-

de gegenüber dem (*PCA3* + *PSMA*)-Modell keine weitere Verbesserung erreicht. Die größte AUC von *PCA3* + *PSMA* betrug 0,8699.

PSA und PI-RADS sind die am häufigsten angewendeten diagnostischen Indikatoren für PCa. Um herauszufinden, ob die Kombination von *PCA3* und *PSMA* ähnlich effektiv ist wie der Plasma-PSA-Spiegel, wurde mit der mRNA-Analyse in urinären Exosomen deren diagnostische Effektivität bestimmt und mit der des Plasma-PSA-Spiegels verglichen. Bei ROC-Analysen anhand eines logistischen Modells, wies PSA im Vergleich zu *PCA3* + *PSMA* und *PCA3* + *PSMA* + PSA + PI-RADS geringere AUC-Werte auf. Mit *PCA3* + *PSMA* + PSA + PI-RADS ergab sich eine AUC von 0,9145.

Die mRNA-Expression von *ERG*, *PSMA* und *AR-V7* war je nach Höhe des Gleason-Scores signifikant unterschiedlich. Bei Patienten mit einem höheren Gleason-Score wurden niedrigere  $\Delta Ct$  (Zykluswellenwerte) nachgewiesen. Andererseits wurde bei den Gleason-Score-Gruppen kein signifikanter Unterschied der mRNA-Expression von *PCA3*, *CK19* und *EpCAM* ermittelt.

Anhand von Kaplan-Meier-Kurven wurde nachgewiesen, dass die Zeit bis zum Versagen der Androgendeprivationstherapie (definiert vom Beginn der hormonsensitiven Phase der ADT bis zur Entwicklung von kastrationsresistentem Prostatakrebs) mit den relativen mRNA-Expressionsspiegeln von *PCA3*, *AR-V7* und *EpCAM* assoziiert ist. Red. ◀

Gan J, Zeng X, Wang X, et al. 2022. Effective diagnosis of prostate cancer based on mRNAs from urinary exosomes. Front Med 9:736110.

• Die Ergebnisse lassen erkennen, dass die Analyse der mRNA aus den Exosomen im Urin das Potenzial hat, als neuer und nicht-invasiver Indikator zur Diagnose von Prostatakrebs und der Prädiktion Anwendung zu finden.

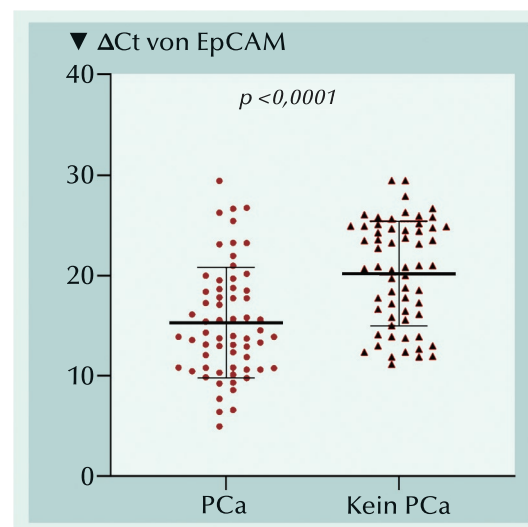


Abb.: Expressionsspiegel von epCAM-mRNA bei Prostatakrebspatienten (n=63) und gesunden Probanden (n=61) mittels qRT-PCR in Exosomen aus dem Urin.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Mutationslast als prädiktiver Biomarker für Benefit bei Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor versus Taxanchemotherapie

Für die klinische Entscheidungsfindung sind Biomarker insbesondere dann höchst praxistauglich, wenn sie dabei helfen, Patienten zu identifizieren, bei denen eine Behandlung wahrscheinlich zu einem besseren Ergebnis führt als eine andere Behandlung. Allerdings existierte noch keine Untersuchung zum Vergleich klassenspezifischer Behandlungsergebnisse bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) unter Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) versus Taxanchemotherapie entsprechend der Tumormutationslast (TMB, Mutationen/Megabase). Dieser Untersuchung kommt insofern Bedeutung zu, als Pembrolizumab von der FDA zur Behandlung aller soliden Tumore wie demzufolge auch Prostatakrebs zugelassen wurde, die Mutationen in Mismatch-Reparatur-Genen und/oder Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aufweisen.

• Die Ergebnisse lassen erkennen, dass die Immuntherapie für Patienten mit mCRPC und einer TMB ≥10 eine praktikable Alternative zur Taxanchemotherapie sein kann.

• Das bestätigt die Validität der bestehenden Zulassungsrichtlinien der FDA und einen tumorübergreifenden TMB-Cutoff von 10.

A nhand mehrerer elektronischer Patientendatensysteme wurden 741 Patienten mit mCRPC identifiziert, die entweder mit Taxanen oder einem ICI behandelt worden waren. Von ihnen hatten 45 Patienten (14 mit einer TMB ≥10 und 31 mit einer TMB <10) eine Monotherapie mit einem Anti-PD-1-Hemmer und 696 (30 mit TMB ≥10, 666 mit TMB <10) eine Taxanmonotherapie erhalten. Für die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie und der Feststellung des Gesamtüberlebens (OS) wurden Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsgruppen im Sinne einer Propensity-Gewichtung adjustiert.

Vergleich der Behandlungsgruppen

In der Gesamtkohorte betragen das mediane Alter 70 (64 – 76) Jahre und

der mediane PSA-Spiegel 79,4 (19 – 254) ng/ml. Bei 108 (18,8%) Männern bestand ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) 2+ und 644 (86,9%) Patienten hatten zuvor eine systemische Behandlung erhalten. Vor der Therapie waren das Alter, der PSA-Spiegel, die Hämoglobin-Konzentration, die alkalische Phosphatase, die vorherige Anwendung der neuen Hormontherapien und vorherige Opioidanwendung bei den Patienten mit ICI und denen mit Taxanen vergleichbar. Aber in der ICI-Gruppe vs. Taxangruppe waren die TMB (median 3,5 vs. 2,5,  $p < 0,001$ ), der ECOG-PS (0, 1, 2+ bei 13,9%, 55,6%, 30,6% vs. 29,4%, 52,6%, 18,8%,  $p = 0,057$ ) und die vorausgegangene Anzahl Taxananwender (73,3% vs. 53,7%,  $p = 0,01$ ) größer.

Effektivitätsergebnisse

Bei taxanbehandelten Patienten wurden beim PSA-Ansprechen, keine von der TMB beeinflussten Unterschiede registriert. Einen PSA-Abfall ≥50% hatten bei den Patienten mit ICI-Behandlung 4 von 9 mit einer TMB ≥10 und keiner mit einer TMB <10. Bei einer TMB <10 hatten die Patienten mit ICI- vs. Taxanbehandlung eine kürzere Zeit bis zur nächsten Therapie (median 2,4 vs. 4,1 Monate; Hazard Ratio [HR]: 2,7,  $p < 0,001$ ) wie auch ein numerisch schlechteres OS (median 4,2 vs. 6,0 Monate, HR: 1,08;  $p = 0,73$ ; **Abb.**). Im Gegensatz dazu war eine TMB ≥10 bei ICI- vs. Taxanbehandlung mit einer günstigeren Zeit bis zur nächsten Therapie (median 8,0 vs. 2,4 Monate; HR: 0,37,  $p = 0,022$ ) und längerem OS (median 19,9 vs. 4,2 Monate; HR: 0,23,  $p = 0,0085$ ; **Abb.**) assoziiert. Unter allen 741 Patienten hatten 44 eine TMB ≥10, 22 hatten eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und auf 20 traf beides zu. Die gegenseitige Beeinflussung der Behandlungen und der TMB ≥10 (Zeit zur nächsten Therapie:  $p < 0,001$ , OS:  $p = 0,021$ ) war ausgeprägter als mit der MSI-H (Zeit zur nächsten Therapie:  $p = 0,0038$ , OS:  $p = 0,080$ ).

Red. ◀

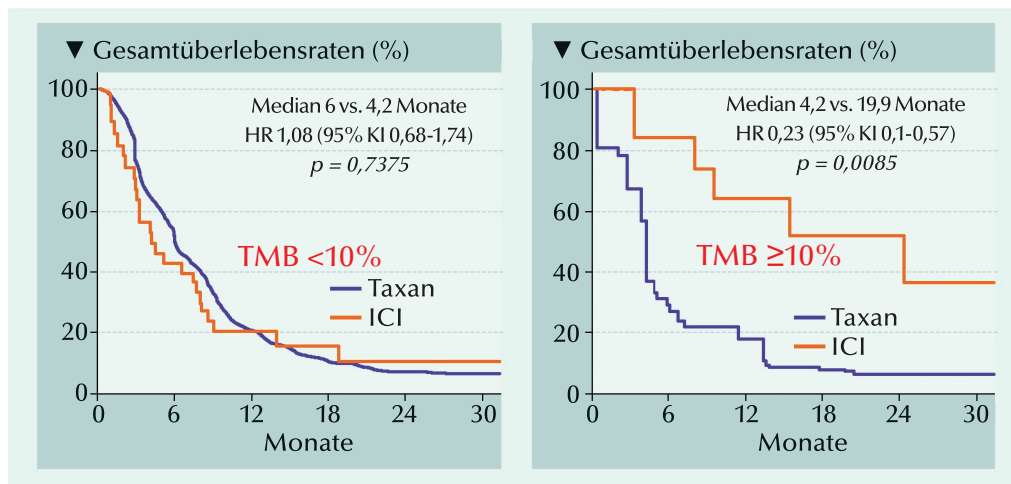


Abb.: Gesamtüberleben gesondert nach Therapie mit Taxanchemotherapie oder Immuncheckpoint-Inhibitor bei Tumormutationslast <19 (links) und ≥10 (rechts).

Sayegh N, Graf R, Fisher V, et al. 2022. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for immune checkpoint inhibitor versus taxane chemotherapy benefit in metastatic castration-resistant prostate cancer: A real-world biomarker study. J Clin Oncol 40(6\_suppl):162–162.



# Klinische Parameter für Effektivität bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit Pembrolizumab

Die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab (Pembro)-Monotherapie ergab dauerhafte klinische Aktivität bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC). Mit der aktuellen exploratorischen Analyse wurde anhand der gepoolten Patientenpopulation mit fortgeschrittenem UC aus der Phase-2-Studie KEYNOTE-052 und der randomisierten Phase-3-Studie KEYNOTE-361 die Beziehung zwischen Baseline-Charakteristika und den klinischen Ergebnissen der Erstlinienbehandlung mit Pembro-Monotherapie beurteilt.

**C**isplatin-ungeeignete Patienten mit fortgeschrittenem UC waren in KEYNOTE-052 und chemotherapieneutrale Patienten mit fortgeschrittenem UC in KEYNOTE-361 aufgenommen worden. Für die Analyse der prädiktiven Faktoren für die objektive Ansprechrate (ORR) und das OS bei Pembro-behandelten Patienten, wurde eine zielgerichtete Auswahlmethode zur Bildung eines multivariablen Regressionsmodells (ORR) und eines multivariablen Cox-Modells (OS) angewandt.

In die gepoolte Analyse wurden 681 mit Pembro-Monotherapie behandelte Patienten (KEYNOTE-052, n=374; KEYNOTE-361, n=307 [170 waren für Cisplatin nicht geeignet]) eingeschlossen. Das mediane Follow-up betrug 51,9 (22,0–65,3) Monate.

## Behandlungsergebnisse

Das ORR mit 29,4% beinhaltete 69 Komplett- und 131 partielle Ansprechen bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 33,2 (1,4+ bis

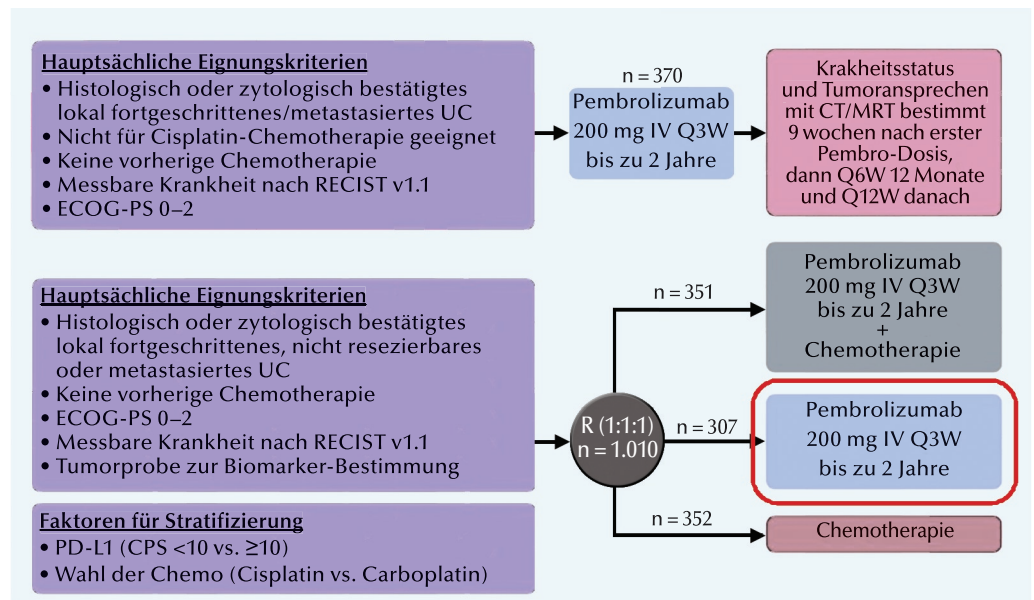


Abb. 1: Eignungskriterien für die Patientenpopulationen und Behandlungsschemata der Studien KEYNOTE-052 (oben) und KEYNOTE-361 (unten).

60,7+) Monaten. Das mediane OS betrug 12,5 Monate. In multivariater Analyse waren der der PD-L1-Status (Combined Positive Score [CPS] ≥10 vs. <10; Odds Ratio [OR], 1,90;  $p=0,0004$ ), der Metastasenort (alleine Lymphknoten vs. Organe; OR,

1,66;  $p=0,0265$ ), Lebermetastasen (Nein vs. Ja; OR, 1,75;  $p=0,0294$ ), und der Hb-Spiegel zu Baseline ≥10 vs. <10 g/dl; OR, 2,17;  $p=0,0276$ ), unabhängige mit höherem ORR assoziierte Faktoren.

Entsprechende Faktoren für OS waren das Alter <65 vs. ≥65 (OR, 0,78;  $p=0,0274$ ), der PD-L1-Status: CPS ≥10 vs. <10 (OR, 0,73;  $p=0,0014$ ), der Hb-Spiegel zu Baseline ≥10 vs. <10 g/dl (OR, 0,54;  $p<0,001$ ), das Tumorumfang <median vs. ≥median (OR, 0,64;  $p<0,001$ ), Metastasen: Alleine Lymphknoten vs. Organe (OR, 0,71;  $p=0,0074$ ) und der ECOG-PS 0 vs. 1 (OR, 0,67 [0,53-0,84]) bzw. 1 vs. 2 (OR, 0,58 [0,45-0,73]). Red. ◀

• In der exploratorischen multivariaten Analyse wurden etliche Faktoren wie ein PD-L1-positiver Status (CPS ≥10), alleine Lymphknotenmetastasen und ein niedriger ECOG-PS identifiziert, die bei Patienten mit fortgeschrittenem UC, die mit Pembro-Monotherapie in der Erstlinie behandelt wurden, mit vorteilhaften klinischen Ergebnissen assoziiert sind.

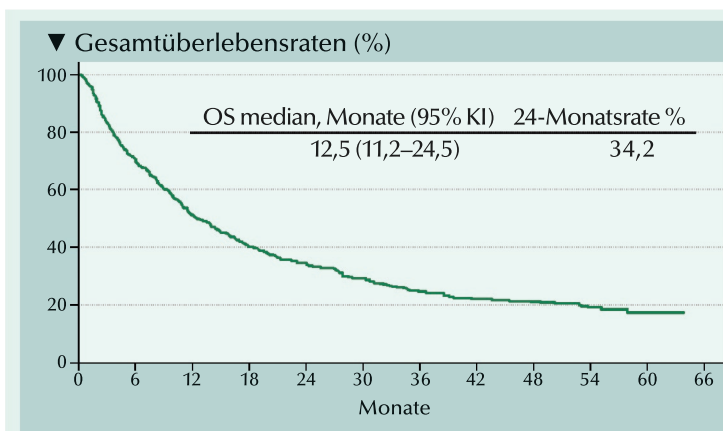


Abb. 2: Überlebenskurve der von KEYNOTE-052 (n=370) und KEYNOTE-361 (n=307) gepoolten Population.

Csosz T, Powles T, Alva AS, et al. 2021. First-line pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma: Clinical parameters associated with efficacy in the phase 2 KEYNOTE-052 and phase 3 KEYNOTE-361 trials. J Clin Oncol 40(6\_suppl):521–521.

## Lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom (aUC)

### Avelumab als Erstlinientherapie bei für Cisplatin nicht geeigneten Patienten mit metastasiertem oder aUC

Avelumab wurde für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom als Erhaltungstherapie nach einer platinbasierten Erstlinientherapie zugelassen. Für die Entscheidung ausschlaggebend war ein signifikantes Gesamtüberlebens (OS)-Benefit in der Studie JAVELIN Bladder 100 auf Phase-3-Ebene. Aktuell wurde die Aktivität von Avelumab als Erstlinientherapie bei nicht für Cisplatin geeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom und PD-L1+ve-Expression geprüft.

• Avelumab zeigt in der Erstlinientherapie bei nicht für Cisplatin geeigneten Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom Antitumoraktivität und ist sicher.

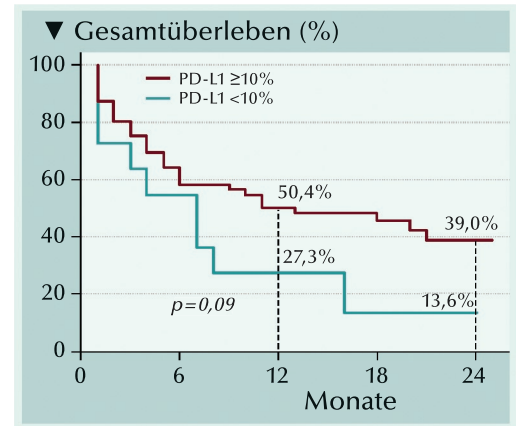
• Patienten, die die Therapie zumindest einen Monat lang erhalten konnten, erreichten ein längeres OS, ohne einen signifikanten Unterschied nach dem CPS für PD-L1.

**A**RIES ist eine Open-label-Multicenterstudie der Phase II. Die hauptsächlichlichen Eignungskriterien der rekrutierten, nicht für Cisplatin geeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom gehen aus **Abb. 1** hervor. Die Patienten erhielten Avelumab 10 mg/kg i.v. Q2W bis zur Progression, nicht tolerierbarer Toxizität oder dem Therapieabbruch.

Von insgesamt 198 in Frage kommenden, für Cisplatin nicht geeigneten Patienten waren 71 (35,6%) beim zentral durchgeführten Test auf PD-L1 (VENTANA PD-L1 [SP263] Assay) als positiv eingestuft worden. Unter diesen aufgenommenen Patienten (n=71) war das mediane Alter 75 Jahre, 35 (49,3%) hatten viszerale Metastasen und 22 (31,0%) einen ECOG-PS von 2, 50 (70,4%) hatten eine Creatinin-Clearance <60 ml/min und 9 (12,7%) waren innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der vorausgegangenen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie in den Progress gekommen.

Beim Daten-Cutoff am 7. Oktober 2021 waren 13 Patienten bei

**Abb. 2:** Kaplan-Meier-Kurven des OS von 56 Patienten mit einem CPS für PD-L1  $\geq 10\%$  und einem CPS <10%. Das mediane OS betrug 13,0 Monate (95% KI 2,4-23,6) vs. 7,0 Monate (95% KI 2,8-11,2).



einem medianen Follow-up von 9,0 Monaten noch unter Behandlung. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 10,0 Monate. (95% CI, 5,7-14,3), Das einjährige Überleben war von 40,8% der Patienten erreicht worden.

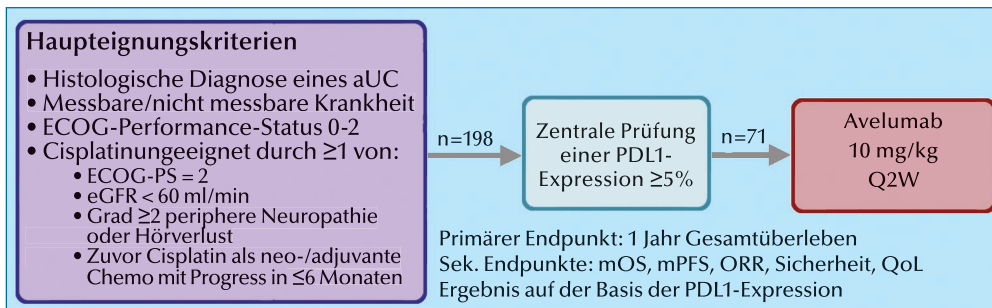
Der PDL1-Status wies bei 56 Patienten einen kombinierten Positivscore (CPS)  $\geq 10\%$  auf und bei 11 einen CPS <10% (bei 4 Patienten nicht ermittelbar). Das mediane OS betrug 13,0 Monate für Patienten mit einem CPS  $\geq 10\%$  vs. 7,0 Monate bei einem CPS <10% ( $p = 0,09$ ; **Abb. 2**). Das media-

ne progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in beiden Patientengruppen 2 Monate.

Die objektive Ansprechrates betrug im Gesamtkollektiv 22,5% (1 Komplettansprechen, 15 partielle Ansprechen). Die Rate des klinischen Benefits belief sich auf 43,6% (n=31). Das mediane PFS betrug 2,0 Monate. Bei 56 Patienten, die zumindest 3 Zyklen (29 Tage) der Therapie erhalten hatten, betrug das mediane OS 16,0 Monate.

Hochgradige unerwünschte Ereignisse traten bei 42,3% der Patienten auf – 2,8% der Fälle betraf ein fatales Ereignis. Als behandlungsbedingte Ereignisse waren Fieber (12,7%), Pruritus (12,7%), Infusionsreaktionen (9,9%), Fatigue (8,5%), Diarrhoe (5,6%) und Hautausschlag (5,6%) am häufigsten. Keine behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse führten zum Tod. *Red. ◀*

Iacovelli R, Ciccarese C, Brunelli M, et al. 2022. First line avelumab in PD-L1+ve metastatic or locally advanced urothelial cancer (aUC) patients unfit for cisplatin (cis): The ARIES trial. J Clin Oncol 40(6\_suppl):439-439.



**Abb. 1:** Studiendesign von Aries. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; mOS = medianes Gesamtüberleben; mPFS = medianes progressionsfreies Überleben; ORR = objektive Ansprechrates; QoL = Lebensqualität.



# Anzeige

## Muskelinvasiver Blasenkrebs (MIBC)

### Biomarkeranalyse und aktualisiertes Follow-up der BLASST-1-Studie mit Nivolumab, Gemcitabin und Cisplatin bei zur radikalen Zystektomie anstehenden Patienten

In der Multicenterstudie BLASST-1 auf Phase-II-Ebene wird die Kombination von Nivolumab (N) mit Gemcitabin/Cisplatin (GC) als eine neoadjuvante Therapie (NAC) für Patienten mit MIBC bewertet, die sich der radikalen Zystektomie (RC) unterziehen. Der primäre Endpunkt war pathologisches Downstaging (PaR;  $\leq pT1N0$ ). Sicherheit, rezidivfreies Überleben (RFS), progressionsfreies Überleben (PFS) und Biomarkeranalysen waren sekundäre Endpunkte. Bereits berichtet wurde eine PaR-Rate von 65,8% und eine pCR-Rate von 49%. Es gab keine Bedenken bezüglich Sicherheit oder Verzögerungen bis zur Operation. Aktuell wurden das PaR mit Biomarkern (Tumormutationslast [TMB], PD-L1 und molekularen Subtypen) korreliert und aktualisierte Daten des klinischen Follow-up vorgestellt.

- Die Kombination von Nivolumab+Gemitabin/Cisplatin war bei MIBC-Patienten sicher und effizient mit ermutigenden Ergebnissen des pathologischen Downstagings und des rezidivfreien Überlebens bei einem medianen Follow-up von 15,8 Monaten.

- Die Resultate der molekularen Subtypisierung lassen erkennen, dass Tumore vom Basaltyp eher positiv auf die Behandlung mit dem Chemoimmuntherapie-Regime reagieren könnten.

In Blasst-1 wurden 41 Patienten mit MIBC (cT2-T4a, N  $\leq 1$ , M0) aufgenommen, die für die radikale Zystektomie anstanden (cT2N0 90%, cT3N0 7%, cT4N1 3%). Die Patienten erhielten alle 21 Tage für 4 Zyklen Cisplatin (70mg/m<sup>2</sup>) IV am Tag 1, Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1 und 8 sowie Nivolumab (360 mg) IV am Tag 8. Es folgte die RC innerhalb von 8 Wochen. Eine Kohorte mit NAC+RC behandelter Patienten (n=223) diente als eine Vergleichskohorte für die Analyse der molekularen Subtypisierung. Zur Extraktion der DNA wurden vor der Behandlung gewonnene Tumorproben verwendet. Sie wurden bis zu einer durchschnittlichen Tiefe von 150X sequenziert, und die aus dem zusammengehörenden normalen Gewebe (peripheres

Blut) extrahierte DNA zu einer mittleren Tiefe von 50X. Zur Bestimmung der PDL1-Expression in Tumoren zu Baseline diente der PDL1-IHC-28-8 pharmDx-Test.

Nach einem medianen Follow-up von 15,8 Monaten betrugen die 12-monatigen Raten des rezidivfreien Überlebens und des progressionsfreien Überlebens einschließlich Tod aus jedweder Ursache 85,4% bzw. 83%. Es bestanden keine langfristigen Sicherheitsbedenken. Die molekulare Subtypisierung ergab, dass Patienten mit einem Karzinom vom Basaltyp (basal oder Claudin-niedrig) mit 73% (13 von 18) eine günstigere Gesamtrate an pathologischem Downstaging hatten – davon 9 von 13 mit basal und 4 von 5 mit Claudin-niedrig – verglichen mit der Gesamtrate an pathologischem Down-

taging von 58% bei Tumoren vom Luminal-Typ (luminal oder luminal infiltriert) und der Aufschlüsselung 5 von 8 (63%) mit luminal und 6 von 11 (54%) mit luminal infiltriert. Im Gegensatz dazu waren in der als Vergleich dienenden (NAC+RC)-Kohorte die PaR-Raten für Tumore vom basalen und luminalen Typ vergleichbar (44% bzw. 48%). Es bestand keine Korrelation des pathologischen Downstagings mit der Tumormutationslast oder der PD-L1-Expression im Tumorgewebe vor der Behandlung. *Red. ◀*

Gupta S, Gibb E, Sonpavde GP, et al. 2022. Biomarker analysis and updated clinical follow-up from BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. *J Clin Oncol* 40(6\_suppl):528-528.

## Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC)

### PDL1-Expression und BCG-Ansprechen in NMIBC

Intravesikales Bacillus Calmette Guérin (BCG) ist standardmäßige adjuvante Therapie bei Hochrisiko-NMIBC (HG-NMIBC). Allerdings kehrt der Krebs bei zahlreichen Patienten wieder oder die Krankheit schreitet fort. Der Wirkmechanismus von BCG gilt als mit der Stimulation der Immunüberwachung in Verbindung stehend. Vergleichsweise wird gegenwärtig Immun-Checkpoint-Inhibition bei fortgeschrittenem Blasenkrebs eingesetzt und ist für nicht auf BCG ansprechende NMIBC zugelassen. Es sollte die Assoziation zwischen der PDL1-Expression und BCG bestimmt werden.

Es wurden 102 BCG-naive Patienten mit HG-NMIBC rekrutiert, die dann eine BCG-Instillation erhielten. Bei allen Patienten wurde zuerst eine transurethrale Resektion (TUR) zur pathologi-

schen Diagnose vorgenommen. Der Dako 22c3 Assay diente zur Bestimmung der PDL1-Expression. Bei einem kombinierten Positivscore (CPS) >0 wurden die Patienten als PDL1-positiv eingestuft. Als nicht auf BCG

ansprechend wurden Patienten definiert, bei denen 6 Monate nach einer angemessenen BCG-Instillation (ein Induktions- und ein Erhaltungszyklus oder zwei Induktionszyklen) für pT1 oder 12 Monate für CIS ein

- Die PDL1-Expression bei HG-NMIBC war niedrig.
- Bei Patienten mit PDL1-Expression bei der initialen TUR hatten eher einen invasiven Tumor.
- Patienten mit PDL1-Expression sprechen eher auf BCG an.

hochgradiger Tumor oder 3 Monate nach der Induktion ein pT1-Tumor vorlag. Ein Wiederkehren der Hochgradigkeit war als das Vorliegen eines HG-Tumors nach 6-monatiger Überwachung der BCG-Instillation definiert

Die mediane Dauer des Follow-up betrug 57 Monate. Als mediane Anzahl BCG-Erhaltungszyklen wurde 1 notiert, und 17 (16,7%) Patienten unterzogen sich unmittelbar der BCG-Reinduktion. Eine PDL1-Expression ließ sich bei 5,9% der pTa-Tumore, 30,0% der pT1-Tumo-

re und 3,6% bei CIS nachweisen. BCG-Nichtansprechen und wiederkehrende Hochgradigkeit wurden bei 32 (35,6%) bzw. 29 (34,5%) der Patienten festgestellt. In univariater Analyse, war PDL1-Expression invers mit BCG-Nichtansprechen assoziiert (Odds Ratio [OR] = 0,112); aber nicht mit wiederkehrender Hochgradigkeit (OR = 0,296). Als Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV) und als negativ prädiktiver Wert (NPV) der PDL1-Expression für BCG-Ansprechen ergaben sich 22%, 97%, 93% bzw. 41%.

Die Wahrscheinlichkeit des BCG-Ansprechens nach dem Test betrug bei PDL1-positiven Patienten 93%; basierend auf einem positiven Likelihood-Quotienten von 7,33 für die PDL1-Expression. In multivariater Regressionsanalyse waren pT1 (OR = 0,159), CIS (OR = 0,247) und die PDL1-Expression (OR = 15,625) unabhängig mit BCG-Ansprechen assoziiert. *Red. ◀*

Woldu SL, Gerald T, Margulis V, et al. 2022. PD-L1 expression and BCG response in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 40(6\_suppl):545-545.

• Eine Rolle des PD-L1 beim Immunüberwachungsmechanismus des BCG bei der initialen pathologischen Diagnose könnte bei der Voraussage eines Ansprechens auf BCG bei Patienten mit HG-NMIBC helfen.

## Lokalisierter muskelinvasiver Blasenkrebs (I-MIBC)

### Real-World-Studie zur Chemotherapie plus Immuntherapie vs. Chemotherapie alleine als neoadjuvante Behandlung im Rahmen der blasenerhaltenden Therapie bei lokalisierendem-MIBC

Als Alternative zur radikalen Zystektomie ist die kombinierte blasenerhaltende Therapie für ausgewählte Patienten mit I-MIBC zu einem gängigen Forschungsgebiet geworden. In der aktuellen Real-World-Studie sollte die Effektivität von neoadjuvanter Chemotherapie plus Immuntherapie versus Chemotherapie alleine als eine der blasenerhaltenden Therapien bei I-MIBC verglichen werden.

In die Studie waren Patienten mit cT2-4bN0-3M0-1a pathologischem und mit Bildgebung diagnostiziertem MIBC aufgenommen worden. Entweder eine Chemotherapie (Gemcitabin und Cisplatin/Carboplatin) plus Immuntherapie (PD1-Checkpoint-Inhibitoren darunter Pembrolizumab, Tislelizumab und Toripalimab) oder eine Chemotherapie alleine wurden je nach Wunsch des Patienten angewandt. Der primäre Endpunkt war die Rate an Komplettansprechen (CR, T0/Ta/Tis). Als sekundäre Endpunkte waren die Krankheitskontrollrate (DCR), das progressionsfreie Überleben (PFS), das krankheitsfreie Überleben bei intakter Blase (BI-DFS) und die Toxizität gewählt worden.

Von insgesamt 41 rekrutierten Patienten wurden 25 in die Gruppe mit Kombinationstherapie und 16 in die Chemotherapie-Gruppe aufgenommen. Zwischen beiden

Gruppen bestanden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Baseline-Charakteristika.

Das mediane Follow-up betrug 15,3±4,4 Monate. Die Auswertung der Effektivität konnte anhand von 34 Patienten vorgenommen werden (22 mit kombinierter Therapie, 12 alleiniger Chemotherapie).

The Rate der Komplettremissionen in der Gruppe mit Kombinationstherapie erreichte 50,0% versus 0% in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie. In der Kombinationsgruppe erlitt ein Patient und in der Chemotherapiegruppe erlitten drei Patienten eine Krankheitsprogression. Die DCR im Kombinations- und Chemotherapiearm betrug 95,5% bzw. 66,7% ( $p = 0,003$ ). Nach der neoadjuvanten Therapie erhielten 12 Patienten der Chemoimmuntherapiegruppe und zwei aus der Chemotherapiegruppe eine Strahlentherapie. Sechs Patienten in der Kombinationsgruppe und drei

in der Chemotherapiegruppe wurden nach der neoadjuvanten Therapie radikal zystektomiert. Für die Gruppe mit Kombinationstherapie und die Gruppe mit Chemotherapie wurden Ein-Jahres-PFS-Raten von 95,5% bzw. 62,5% registriert. ( $p = 0,010$ ). Als Ein-Jahres-BI-DFS-Raten wurden 66,1% bzw. 27,5% notiert ( $p = 0,159$ ).

Die verglichenen kombinierten blasenerhaltenden Therapien hatten vertretbare und handhabbare Toxizitäten. Sie wurden als gut verträglich bewertet. Hämatologische unerwünschte Ereignisse der Grade 3/4 traten im Kombinationsarm und im Chemotherapiearm in 15,9% bzw. 6,4% der Fälle auf ( $p = 0,021$ ). Kein Patient verstarb. *Red. ◀*

Shen Y, Wen F, Zhang P, et al. 2022. Real-world study of chemotherapy plus immunotherapy versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment guided bladder-sparing therapy for localized muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 40(6\_suppl):499-499.

• Für Patienten mit fortgeschrittenem MIBC, die beabsichtigen, sich einer blasenerhaltenden Therapie zu unterziehen, erwies sich die neoadjuvante Chemotherapie als effektiver, wenn sie zusammen mit einer Immuntherapie angewendet wurde.

• Die Kombination wurde als tolerierbar und beherrschbar eingestuft.

# Moderne Konzepte bei operativer Behandlung der erektilen Dysfunktion und Harninkontinenz

## Simultane Implantation artifizierlicher urethraler Sphinkter in Kombination mit einem Schwellkörperimplantat

Vahudin Zugor, Benjamin Hager, Stefan Kliebisch, Karl Weingärtner, David Kajaia, Mohammad Alawneh  
Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Sozialstiftung Bamberg



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

### Einleitung

Die radikale Prostatektomie (RP) ist der Goldstandard bei der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Mögliche Folgen einer radikalen Prostatektomie sind die erektile Dysfunktion (50-60%) und die Harninkontinenz (8%) [1-2]. Nach Ausschöpfen aller konservativen Maßnahmen steht dem betroffenen Patienten mit persistierender Harninkontinenz die Implantation eines artifizierlichen Sphinkters und jenen mit schwerer erektiler Dysfunktion (ED) die Implantation eines Schwellkörperimplantates zur Verfügung. Die Notwendigkeit, beide Behandlungen bei ein und demselben Patienten gleichzeitig anzuwenden, kommt selten vor. Obwohl es sich um ein anspruchsvolles Verfahren handelt, hat es sich gezeigt, dass die synchrone Implantation beider Geräte, im Vergleich zur Einzelimplantation jedes Geräts mit geringen Kosten machbar und sicher durch-

föhrbar ist [3]. Nur wenige Serien haben bereits über synchrone Implantationen dieser beiden Prothesentypen berichtet [4]. Daher wollten wir über die in unserem Zentrum erzielten Ergebnisse nach Implantation eines „AMS 1500“ (synchrone Implantation AMS 700® und AMS 800®) berichten.

### Methoden

In dieser retrospektiven Analyse haben wir alle Patienten, die simultan ein Schwellkörperimplantat (AMS 700®) und einen artifizierlichen urethralen Sphinkter (AMS 800®) erhalten haben, eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine RP und in deren Folge eine schwere ED entwickelt, welche nicht auf eine orale und intrakavernöse Therapie ansprach. Des Weiteren lag zugleich eine mittelschwere bis schwere Urininkontinenz (>3 Pads/Tag) vor. Die Nachbeobachtung betrug mindestens ein Jahr.

Die primären Endpunkte waren: die Operationszeit (Min.), die Hospitalisationsdauer (Tage), postoperative Komplikationen und funktionelle Ergebnisse (Potenz und Kontinenz).

### Ergebnisse

Eingeschlossen wurden insgesamt sieben Patienten, die simultan nach einer radikalen Prostatektomie (offen-chirurgisch bzw. roboterassistiert-laparoskopisch) mit einer Penisprothese und einem artifizierlichen Sphinkter versorgt wurden. Das mittlere Alter betrug 71,7 Jahre, die mittlere Operationszeit 132,4 Minuten, die mittlere Hospitalisationsdauer 7,14 Tage. Alle Patienten wurden über einen penoskrotalen Zugang operiert. Es traten keine intraoperativen Komplikationen auf. Die postoperativen funktionellen Ergebnisse zeigten keine bis minimale Inkontinenz und in allen Fällen ein funktionierendes

Patient	Alter	Operationszeit	Hospitalisationsdauer	Komplikationen Clavien-Klassifikation >3	Funktionelle Ergebnisse
1	59	124 min.	5	keine	volle Kontinenz/ funktionierendes Schwellkörperimplantat
2	77	154 min.	9	keine	minimale Inkontinenz/ funktionierendes Schwellkörperimplantat
3	64	125 min.	6	keine	volle Kontinenz/ funktionierendes Schwellkörperimplantat
4	75	144 min.	7	keine	volle Kontinenz/ funktionierendes Schwellkörperimplantat
5	76	119 min.	8	keine	minimale Inkontinenz/ funktionierendes Schwellkörperimplantat
6	78	147 min.	8	keine	minimale Inkontinenz/ funktionierendes Schwellkörperimplantat
7	73	114 min.	7	keine	volle Kontinenz/ funktionierendes Schwellkörperimplantat



Schwellkörperimplantat. Komplikationen Grad >3 entsprechend Clavien-Dindo-Klassifikation traten nicht auf. Alle Patienten gaben an, diese Art der Operation weiterzuempfehlen.

### Diskussion

Zahlreiche Studien, die sich auf die asynchrone Implantation einer Penisprothese (PP) und eines artifiziellen urethralen Sphinkters (AUS) konzentrierten, haben über die guten objektiven Heilungs-/Kontinenzverbesserungsraten und die hohe Patientenzufriedenheit mit der sexuellen Funktion in der Langzeitnachsorge berichtet. Nach RP kann die Implantation einer PP und eines AUS synchron oder asynchron erfolgen. Rolle et al. [5] verglichen zwei Patientengruppen mit synchroner und asynchroner Implantation. Sie fanden heraus, dass die Lebensqualität und die funktionellen Ergebnisse, sowie die Patientenzufriedenheitsraten für beide Gruppen ähnlich waren. Die duale Implantation (DI) in einem einzeitigen Verfahren reduzierte signifikant die Operationszeit im Vergleich zur Gesamtzeit für die einzelnen Verfahren [3]. Darüber hinaus war die DI mit einer Kosteneinsparung von etwa 7.000 USD im Vergleich zum zweizeitigen Vorgehen verbunden [3].

In unserer Studie haben wir nur die Ergebnisse der Patienten diskutiert, welche sich einer synchronen dualen Implantation unterzogen haben.

Die Platzierung der Manschette kann über einen transskrotalen oder perinealen Schnitt erfolgen. Henry et al. [6] berichteten, dass die perineale Platzierung im Vergleich zum transskrotalen Zugang bessere Ergebnisse in Bezug auf die Trockenheit mit 56,7% vs. 28% hat. Eine andere Studie zeigte, dass die transskrotale Platzierung der Manschette sicher ist und mit 72,7% Trockenheit gute Ergebnisse liefert [7]. In unserer Serie haben wir die transskrotale Inzision bei allen un-

serer dualen Implantationen verwendet, die Kontinenzrate lag bei 100% (definiert als tägliche Pad-Verwendung  $\leq 1$ ).

Bezüglich postoperativer Komplikationen berichteten Kendirci et al. [8], dass in einer multizentrischen retrospektiven Serie mit 22 Patienten und dualer synchroner Implantation (transskrotale Inzision) zwei Reservoirmigrationen (9%) und zwei Harnröhrenarrosionen (9%) auftraten. Die Gesamt-Revisionsrate lag damit bei 14%. Auch in einer anderen Studie mit 32 Patienten und synchroner Implantation von PP und AUS nach RP wurde von Martínez-Salamanca et al. [9] bei zwei Patienten (6,2%) im Verlauf eine Harnröhrenarrosion festgestellt. Sundaram et al. [10] verglichen die Häufigkeit der Harnröhrenarrosion bei Patienten, die nur einen AUS (209 Patienten) mit einer Gruppe (95 Patienten), die simultan einen AUS und eine PP erhalten hatten. Hierbei ereigneten sich Harnröhrenarrosionen in 4,3% (nur AUS) bzw. in 11,6% (simultan AUS und PP) der Fälle. In unserer Serie mit 7 Patienten wurden keine Komplikationen größer Grad III nach Clavien-Dindo festgestellt.

In unserer Studie muss auf folgende Einschränkungen hingewiesen werden. Erstens handelt es sich um ein retrospektives Design, zweitens handelt es sich um die erste Single-Center-Erfahrung, deswegen ist die Fallzahl geringer als in vielen in der Literatur publizierten Serien und drittens das Follow-Up war noch relativ kurz.

### Schlussfolgerungen/Fazit

Für die höhergradig ausgeprägte männliche Harninkontinenz, in Kombination mit einer schweren erektilen Dysfunktion, stellt die Implantation eines artifiziellen Sphinkters und eines Schwellkörperimplantates, auch nach Voroperationen, den derzeitigen Goldstandard in der Behandlung dar. Somit stellt die simultane „AMS 1500“ Implantati-

on ein effektives und schonendes Verfahren dar. Operative Expertise und die genaue Einhaltung der aseptischen Bedingungen sind hierbei obligate Voraussetzungen. Für die behandelnde Klinik birgt jedoch die fehlende DRG Abbildung finanzielle Nachteile. Hier sind, auch im Sinne der betroffenen Patienten, zukünftig Anpassungen erforderlich. ◀

*Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Vahudin Zigor, Chefarzt, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.*

### Literatur:

- [1] Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. 2012. Systematic review and meta analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 62: 405–417.
- [2] Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. 2012. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 62: 418–430.
- [3] Sellers CL, Morey AF, Jones LA, 2005. Cost and time benefits of dual implantation of inflatable penile and artificial urinary sphincter prosthetics by single incision. *Urology* 65: 852–853.
- [4] Segal RL, Cabrini MR, Harris ED, Mostwin JL, Bivalacqua TJ, Burnett AL, 2013. Combined inflatable penile prosthesis-artificial urinary sphincter implantation: no increased risk of adverse events compared to single or staged device implantation. *J Urol* 190:2183–2188.
- [5] Rolle L, Ceruti C, Sedigh O, Timpano M, Destefanis P, Lillaz B, Galletto E, De Maria C, Falcone M, Dalmaso E, Fontana D, 2012. Surgical implantation of artificial urinary device and penile prosthesis through trans-scrotal incision for postprostatectomy urinary incontinence and erectile dysfunction: synchronous or delayed procedure? *Urology* 80:1046–1050.
- [6] Henry GD, Graham SM, Cleves MA, Simmons CJ, Flynn B, 2008. Perineal approach for artificial urinary sphincter implantation appears to control male stress incontinence better than the transscrotal approach. *J Urol* 179: 1475–1479.
- [7] Mancini JC, Kizer WS, Jones LA, Mora RV, Morey AF, 2008. Patient satisfaction after dual implantation of inflatable penile and artificial urinary sphincter prostheses. *Urology* 71: 893–896.
- [8] Kendirci M, Gupta S, Shaw K, Morey A, Jones L, Hakim L, Hellstrom WJ, 2006. Synchronous prosthetic implantation through a trans-scrotal incision: an outcome analysis. *J Urol* 175: 2218–2222.
- [9] Martínez-Salamanca JI, Espinós EL, Moncada I, Portillo LD, Carballido J, 2015. Management of end-stage erectile dysfunction and stress urinary incontinence after radical prostatectomy by simultaneous dual implantation using a single trans-scrotal incision: surgical technique and outcomes. *Asian J Androl* 2015; 17: 792–796.
- [10] Sundaram V, Cordon BH, Hofer MD, Morey AF, 2016. Is Risk of Artificial Urethral Sphincter Cuff Erosion Higher in Patients with Penile Prosthesis? *J Sex Med* 13:1432–1437.



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



## Sexual Long COVID (SLC): Erektile Dysfunktion als ein Biomarker für Patienten mit langanhaltenden Komplikationen der COVID-19-Erkrankung

Langfristige Komplikationen der von SARS-CoV-2 bewirkten COVID-19-Erkrankung führen zu einer drastisch verschlechterten Lebensqualität und tragen zu einer Beeinträchtigung der physischen Funktionen bei. Die pathogenetischen Mechanismen sind zwar wohl bekannt, doch Auswirkungen von Long COVID auf die sexuelle Gesundheit wurden bislang nur am Rande thematisiert. Aktuell wurden dessen Epidemiologie, Pathophysiologie und Bedeutung für die erektile Funktion anhand eines umfassenden Reviews der Literatur über Long COVID beleuchtet.

### Neuropsychiatrische Komplikationen

Das Chemokin-Profil eines "Zytokinsturms" kann Neuroinflammation, endotheliale Dysfunktion in den Hirngefäßen, vaskuläre Thrombose wie auch lokale Hypoxie fördern. Ferner kann SARS-CoV-2 auch die Endothelzellen des Gehirns infizieren und in diesen zu einer mikrovaskulären Pathologie führen. Fatigue, Kopfschmerzen und Gehirnnebel sind häufigste Symptom bei Long COVID. Anhaltender "brain fog" verschlechtert die Lebensqualität und die Kognition.

**Erektile Funktion:** Bei Long COVID auftretende kognitive Mängel und Schlafstörungen wie auch chronische Fatigue tragen zu verschlechterter sexueller Gesundheit bei. Die Häufigkeit depressiver Symptome und von posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD) drei Monate nach der Entlassung wurden mit 15% bzw. 19% ermittelt. Während Angststörungen, Depression und PTSD seit je her als Risikofaktoren für die Entwicklung von Sexualstörungen gelten, ist die Beziehung von sexueller und mentaler Gesundheit wechselseitig.

### Endokrine Komplikationen

Direkte virale Schäden können endokrine Komplikationen hervorrufen. Das Spike-Protein des Virus bindet u.a. an ACE2, das u.a. in hypothalamischen und Hypophysenzellen sowie den Leydig- und Sertoli-Zellen exprimiert wird. Hodenschäden können womöglich zur Entwicklung eines subklinischen Hypogonadismus führen und die Fertilität gefährden. Zudem kann die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes durch COVID-19 beschleunigt werden.

**Erektile Funktion:** Bei Patienten mit Long-Covid-Symptomen wurden erniedrigte Testosteronspiegel festgestellt, die das Risiko eines anhaltenden Hypogonadismus nach der Infektion hervorheben. Das betrifft einerseits die Rolle der Androgene beim sexuellen Reaktionszy-

klus und steht andererseits mit einem weniger günstigen Ausgang der Krankheit in Verbindung. Neben Testosteron sollte von Sexualmedizinern bei Long COVID insbesondere das Fortschreiten zu Diabetes beachtet werden. Diabetes ist ein unabhängiger Risikofaktor für sexuelle Dysfunktion mit negativen kardiovaskulären Effekten und weiteren Faktoren wie Depression, Gewichtszunahme und Insulinresistenz.

### Respiratorische Komplikationen

Dyspnoe und Kurzatmigkeit sind häufige langfristige Beschwerden bei COVID-19-Patienten. Einiges spricht dafür, dass die Lungenfunktion lange Zeit für die Erholung brauchen würde. Die Entzündungsreaktion und die endotheliale Dysfunktion, die in den kleinen Gefäßen des Lungenkreislaufs auftreten, bewirken Lungenfunktionsstörungen.

Fibrose trat eher bei älteren Patienten mit schwereren Formen von COVID-19 auf und ließ sich bei ihnen noch nach 6 Monaten Follow-up nachweisen.

**Erektile Funktion:** Infolge einer Lungenfibrose nimmt die Sauerstoffsättigung ab. Da nun Sauerstoff ein Substrat für die NO-Bildung ist, wird letztlich auch die erektile Funktion von Lungenfibrose negativ beeinflusst. Es ist in der Tat bekannt, dass es unter allen Bedingungen eingeschränkter Sauerstoffverfügbarkeit wie COPD und interstitieller Lungenkrankheit zu sexueller Dysfunktion kommt.

Der Behandlung von ED dienen in erster Linie die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i), vasoaktive Substanzen, deren Wirkmechanismen der NO-Synthese nachgeschaltet sind. Sie verbessern auch die pulmonale Vasodilatation, die dann einen erhöhten alveolären Gasaustausch zulässt.

Sildenafil hat zudem anti-aggregierende Eigenschaften und inhibiert neointimale Hyperplasie. Es wirkt entzündungshem-

mend und kann den Entzündungszustand in den Lungen bessern. Daher sind PDE5i bei Long-COVID sowohl für die erektile als auch Lungenfunktion nützlich.

### Kardiovaskuläre Komplikationen

COVID-19 ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Da Endothelzellen exprimieren ACE2 und werden als eine der hauptsächlichen Triebkräfte für die mikrozirkulatorische Dysfunktion bei COVID-19 angesehen. Patienten mit schwereren Formen der COVID-verursachten Gefäßschäden wie akuter Thromboembolismus lassen auch oft eine schwere endotheliale Dysfunktion erkennen. Eine virale Myokarditis – auch eine mögliche Folge der Infektion mit SARS-CoV-2 – wurde bei Autopsien und bei nahezu 80% der Patienten mehr als zwei Monate nach Eintritt der Symptome nachgewiesen. Nach dem Einsetzen oder der Verschlimmerung von Brustschmerzen, Tachykardie oder Dyspnoe in den Wochen nach der Krankenhausentlassung, empfiehlt es sich für COVID-19-Patienten, einen Kardiologen zu konsultieren, um mögliche langfristige, eventuell behandlungsbedürftige kardiovaskuläre Komplikationen abzuklären.

**Erektile Funktion:** Endotheliale Dysfunktion wie sie bei Long COVID auftritt hat sicher negative Rückwirkungen auf die Erektion. Das geschieht offenbar unabhängig von Angststörungen und Depression und bestätigt die Endothelfunktion als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von ED. Dies wird weiterhin durch das Vorkommen von SARS-CoV-2-Partikeln im Endothel von COVID-19-Patienten und die verminderte Expression endothelialer NO-Synthase gestützt.

Red. ◀

Sansone A, Mollaioli D, Limoncin E, et al. 2022. The Sexual Long COVID (SLC): Erectile dysfunction as a biomarker of systemic complications for COVID-19 long haulers. Sex Med Rev 10:271–285.

## Langwirksame Testosteron-Undecanoat-Injektionen in der Behandlung älterer Männer mit Testosteronmangel

Mit vierteljährlichen intramuskulären Injektionen von langwirksamem Testosteron-Undecanoat (TU) werden über den zeitlichen Verlauf stabile Serum-Testosteronkonzentrationen erreicht. Diese Applikationsform wird daher von zahlreichen Patienten mit Testosteronmangel bevorzugt. Allerdings ist die Anwendung von langwirksamem TU bei älteren Patienten bislang eingeschränkt, da es an Studiendaten zur Sicherheit und Durchführbarkeit mangelt. In der aktuellen Studie sollte die TU-Pharmakokinetik untersucht und Unterschiede der Behandlungsregime wie auch das Risiko unerwünschter Ergebnisse bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten mit Testosteronmangel bewertet werden.

In die monozentrische, longitudinale Beobachtungsstudie wurden 63 ältere (61 [57–65] Jahre) und 63 jüngere Patienten (30 [26–35] Jahre) aufgenommen. Die TU-Dosis wurde jährlich durch Verkürzen oder Verlängern der Injektionsintervalle angepasst. Behandlungsziele waren: (1) Freies Testosteron (FT) 0 bis -1 SD des altersadjustierten Mittels, (2) keine Testosteronmangel-Symptome und (3) Hämatokrit (Hkt) im Normalbereich. Die mediane Dauer des Follow-up betrug 12,1 Jahre.

### Beginn der TU-Behandlung

In den ersten 18 Wochen der TU-Behandlung stieg das Serum-T bei den älteren Patienten allgemein um 5,0% stärker an als bei den jüngeren Patienten. Nach 18 Wochen der TU-Behandlung gab es keine Unterschiede beim T oder FT zwischen den Gruppen.

### Anpassung der TU-Dosis

Die im Verlauf des Follow-up akkumulierte TU-Dosis war bei den älteren Patienten aufgrund eines längeren Intervalls zwischen den TU-Injektionen um 8% geringer als bei den jüngeren Patienten. Während des Follow-up wurden die Injektionen in Abständen von 8 bis 30 Wochen verabreicht. Keiner der älteren Patienten erhielt TU-Injektionen mit Intervallen unter 10 Wochen. Injektionsintervalle von mehr als 14 Wochen erhielten 24 jüngere und 36 ältere Patienten ( $p=0,03$ ). Bei den älteren Patienten wurden median drei und bei den jüngeren Patienten median 2 Dosierungsanpassungen vorgenommen ( $p=0,04$ ) – insgesamt 173 bzw. 120

Reduzierungen der TU-Dosis. Steigerungen der Dosierung waren anzahlmäßig vergleichbar.

### Polyzythämie

Der Hkt stieg während 13 Jahren Follow-up von 0,44 auf 0,46 ( $p<0,001$ ) – ohne signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen (0,9%). Ein jüngerer und zwei ältere Patienten hatten bereits bei der TU-Einleitung Polyzythämie. Während des Studienzeitraums erlitten 22 ältere und 18 jüngere Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt Polyzythämie, d.h. einen Hkt  $>0,50$ . Das relative Risiko (RR) für Polyzythämie war bei älteren Patienten nicht signifikant höher als bei den jüngeren (RR: 1,08). Bei den jüngeren Patienten wurde in 33 Fällen Polyzythämie festgestellt in denen der Hkt im Jahr davor innerhalb des normalen Bereichs lag. Für ältere Patienten traf das 41 Mal zu ( $p=0,78$ ). Bei 22 der jüngeren und 28 der älteren Patienten normalisierte sich der Hkt im darauffolgenden Jahr. Doch trotz entsprechender Dosierungsanpassungen hatten 11 jüngere und 13 ältere Patienten noch Polyzythämie.

### Risikofaktoren für Polyzythämie bei TU-Behandlung

Das relative Risiko für Polyzythämie unter TU-Behandlung war bei gegenwärtigen und früheren Rauchern verglichen mit Nie Rauchern um das 2,04-Fache erhöht. Bei Patienten mit einem BMI bei oder oberhalb der Mediane ( $26,7 \text{ kg/m}^2$ ) war das relative Risiko für Polyzythämie unter TU-Behandlung um das 2,88-Fache höher als bei den Patienten mit einem BMI unterhalb der Mediane.

### PSA und Prostatakrebs in Relation zur TU-Behandlung

Vor der TU-Behandlung hatten ältere und jüngere Männer vergleichbare PSA-Spiegel. Ein älterer Patient begann trotz eines PSA  $>4,0 \mu\text{g/l}$  mit der TU-Behandlung. Während des Follow-up veränderte sich der PSA-Spiegel bei den jüngeren Patienten nicht signifikant ( $-10\%$ ). Bei den älteren Patienten wurde ein PSA-Anstieg um 46% registriert. Im Studienverlauf hatten 15 ältere Patienten einen PSA-Anstieg auf  $>4,0 \mu\text{g/l}$  vs. keiner der jüngeren Patienten. In sieben Fällen lag das PSA beim wiederholten Test im Normbereich. Untersuchungen ergaben bei vier Patienten benigne Prostatahyperplasie und in zwei Fällen Prostatakrebs. Bei zwei Patienten im Alter von 61 und 67 Jahren wurde nach einem bzw. acht Jahren der TU-Behandlung Prostatakrebs diagnostiziert. In einem Fall wurde das Absetzen des TU als notwendig erachtet, während der andere Patient die Behandlung fortsetzte.

### Mortalität in Relation zur TU-Behandlung

Während des Follow-up verstarben 16 der älteren Patienten und keiner der jüngeren. Das mediane Alter beim Tod betrug 73 (65–79) Jahre. Die zu erwartende Anzahl Tode in der älteren Kohorte nach den altersangepassten jährlichen Todesraten in der Hauptstadtregion von Dänemark belief sich auf 15,7 Männer. Somit wurde die Mortalität in dieser Kohorte als nicht erhöht betrachtet. Red. ◀

Abildgaard J, Petersen JH, Bang AK, et al. 2022. Long-term testosterone undecanoate treatment in the elderly testosterone deficient male: An observational cohort study. *Andrology* 10:322–332.

• Bei älteren Patienten mit Testosteronmangel sind vermehrt Anpassungen der TU-Dosierung erforderlich.

Bei adäquater Anpassung der Behandlung anhand altersangepasster Referenzbereiche für T und FT besteht für ältere Patienten bei der TU-Behandlung kein höheres Risiko für Polyzythämie als für jüngere Patienten.

Die Studie verdeutlicht überdies die Bedeutung regelmäßiger klinischer Kontrollen und Dosisanpassungen unter der Behandlung mit langwirksamen Testosteron-Präparaten sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten mit Testosteronmangel.

## Hypogonadismus mit erhöhten Risiken für postoperative Komplikationen nach Hüfttotalendoprothetik assoziiert

Hypogonadismus war trotz seiner relativen Häufigkeit bei älteren Männern bislang nicht als ein potenzieller Risikofaktor für postoperative Komplikationen nach Hüfttotalendoprothetik (H-TEP) untersucht worden.

• **Hypogonadismus steht mit einem erhöhten Risiko für medizinische und operative Komplikationen nach Hüfttotalendoprothetik im Zusammenhang.**

• **Die Daten sollten die Diskussion zwischen dem Patienten und dem Orthopäden vor der Gelenkersatzoperation beeinflussen.**

Insgesamt 3.903 Männer mit der Diagnose eines Hypogonadismus, die sich zwischen 2006 und 2012 einer H-TEP unterzogen hatten, wurden in einer Versicherungsdatenbank identifiziert und im Verhältnis 20:1 mit nach präoperativer Medikamentenanwendung und vorbestehenden Komorbiditäten gematchten Kontrollen ohne Hypogonadismus verglichen.

### Neunzigtage postoperative Ergebnisse, Intensivbehandlung und Wiederaufnahme

Die Diagnose eines Hypogonadismus war verglichen mit den Kontrollen unabhängig mit einem erhöhten Risiko für wesentliche medizinische Komplikationen (3% vs. 3%; Odds Ratio [OR], 1,24,  $p=0,022$ ), Harn-

wegsinfektion (4% vs. 3%; OR, 1,43,  $p<0,001$ ), Wundheilungsstörungen (2% vs. 2%; OR, 1,33,  $p=0,011$ ), tiefer Venenthrombose (2% vs. 1%; OR, 1,64,  $p<0,001$ ), Intensivbehandlungen (12% vs. 10%; OR, 1,24,  $p<0,001$ ) und Wiederaufnahme (11% vs. 9%; OR, 1,14,  $p=0,015$ ) innerhalb von 90 Tagen assoziiert. Zwischen hypogonadalen Patienten und Kontrollen bestand kein Unterschied bezüglich des Risikos für postoperatives akutes Nierenversagen.

### Einjahres-Dislozierung, peri-prothetische Gelenkinfektion und Revisionseingriffe

Hypogonadismus war unabhängig mit einem erhöhten Risiko für peri-prothetische Gelenksinfektionen (PGI) (2% vs. 1%; OR, 1,37,

$p=0,008$ ), Dislozierung (2% vs. 2%; OR, 1,51,  $p<0,001$ ) und Revisionseingriff (3% vs. 2%; OR, 1,54,  $p<0,001$ ) innerhalb eines Jahres nach der Operation assoziiert.

### Zweijahres-Dislozierung, peri-prothetische Gelenksinfektion und Revisionseingriffe

Hypogonadismus war unabhängig mit einem erhöhten Risiko für PGI (2% vs. 1%; OR, 1,43,  $p<0,001$ ), Dislozierung (3% vs. 2%; OR, 1,48,  $p<0,001$ ) und Revisionseingriff (4% vs. 3%; OR, 1,56,  $p<0,001$ ) innerhalb von zwei Jahren nach der Operation assoziiert. *Red.* ◀

Sequeira SB, Chen DQ, Bell JE, 2020. Hypogonadism is associated with increased risks of postoperative complications following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 35:2495–2500.

## Akute Effekte von Glukagon auf die Sekretion reproduktiver Hormone bei gesunden Männern

Glukagon erhöht den Energieumsatz. Demzufolge sind Glukagonrezeptor-Agonisten zur Behandlung von Adipositas in der Entwicklung. Adipositas hat negative Auswirkungen auf die reproduktive Achse und durch Hypogonadismus kann die Gewichtszunahme verstärkt werden. Aktuell sollte der Effekt einer Glukagoninfusion auf die Sekretion reproduktiver Hormone bei gesunden jungen Männern untersucht werden.

• **Die Administration einer metabolisch aktiven Dosis Glukagon führt bei gesunden Männern zu keiner Veränderung der Sekretion reproduktiver Hormone.**

• **Diese Daten sind für die fortgesetzte Entwicklung Glukagon-basierter Behandlungen gegen Adipositas bedeutsam.**

In die kontrollierte Studie wurden 18 gesunde eugonadale Männer (Alter  $25,1\pm 1,0$  Jahre; BMI  $22,5\pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>; Testosteron  $21,2\pm 1,2$  nmol/l) aufgenommen. Alle erhielten über 8 Stunden intravenös 2 pmol/kg/min Glukagon und eine Lösungsmittelinfusion in randomisierter Reihenfolge.

### Biologische Aktivität der Glukagonadministration

Insulin und Glukose waren vor den jeweiligen Infusionen vergleichbar. Die Glukagoninfusion führte verglichen mit der Lösungsmittelinfusion beim Insulin zu einer höheren AUC (area under the curve) und Glukose-AUC. Von einer Glukagoninfusion

ist bekannt, dass sie Übelkeit verursacht, die (als eine Art von Stress) einen schädlichen Einfluss auf die Freisetzung reproduktiver Hormone haben könnte. Allerdings verursachte die in der Studie angewandte Dosis – obwohl metabolisch aktiv – keine Übelkeit und hatte keinen nachteiligen Effekt auf die Nahrungsaufnahme.

### Effekte von Glukagon auf reproduktive Hormone

Die Glukagoninfusion wirkte sich weder negativ auf die Anzahl der Luteinisierungshormon (LH)-Pulse noch auf die anhand der approximativen Entropie (ApEn) gemessenen Regelmäßigkeit der LH-Pulse aus (LH-

ApEn: Lösungsmittel  $0,53\pm 0,04$  vs. Glukagon  $0,51\pm 0,05$ ,  $p=0,73$ ). Außerdem veränderte sich das LH bei der Glukagoninfusion im Vergleich zur Lösungsmittelinfusion nicht signifikant.

Die Veränderung des Follikel-stimulierenden Hormons war während der Glukagon- und der Lösungsmittelinfusion vergleichbar. Auch für den Testosteronspiegel wurde kein signifikanter Unterschied bei der Veränderung von Baseline während der Glukagon- und der Lösungsmittelinfusion registriert. *Red.* ◀

Izzi-Engbeaya C, Jones S, Crustna Y, et al. 2021. Acute effects of glucagon on reproductive hormone secretion in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 105:1899–1905.



## Sicherheitsanalyse nach zweijähriger Anwendung eines oralen Testosteron-Undecanoat-Präparates bei hypogonadalen Männern

Bislang war das in den USA zugelassene Methyltestosteron die einzige orale Testosteronersatztherapie (TRT), die aufgrund starker Nebenwirkungen (u.a. Hepatotoxizität, Aromatisierung zu 17-Methylestradiol mit stark östrogenen Wirkung) aber keine große medizinische Bedeutung erlangte. Das neue orale Testosteron-Undecanoat (TU) hatte bereits Wirksamkeit und kurzfristige Sicherheit in der Behandlung von Männern mit niedrigem Testosteronspiegel auf Phase-III-Ebene unter Beweis gestellt. Ergebnisse einer Erweiterungsstudie mit Sicherheitsdaten über zwei Jahre waren auf dem Endocrine Society Meeting ENDO 2021 präsentiert worden.

**D**as Sicherheitsprofil von oralem TU wurde anhand von zwei offenen Dosistitrationsstudien mit hypogonadalen Männern (Serumtestosteron  $\leq 300$  ng/dl) analysiert: S1 war eine randomisierte, 2-armige, 12-monatige Studie. S2 war eine langfristige Erweiterung für diejenigen, die S1 absolviert hatten. Nur Teilnehmer die S1 absolviert und die Behandlung in S2 fortgesetzt hatten, wurden in den Analysen für volle zwei Jahre berücksichtigt. Die Sicherheit wurde mittels körperlicher Untersuchung, berichteten unerwünschten

Ereignissen und klinischen Laborparametern beurteilt.

An beiden Studien waren 86 Männer beteiligt. Der Testosteronspiegel erhöhte sich in 24 Monaten von 194 ng/dl auf 476 ng/dl. In 84% der Fälle wurde innerhalb von 90 Tagen ein Testosteronspiegel im eugonadalen Bereich erreicht. Er blieb über S2 in diesem Bereich

Über beide Studien hinweg gab es keine klinisch bedeutsamen Veränderungen bei den Leberfunktionstests – alkalische Phosphatase/Aspartat-Aminotransferase/Alanin-Transaminase und Bilirubin.

Der PSA-Spiegel und das Prostatavolumen erhöhten sich anfangs moderat. Beide prostatabezogenen Endpunkte stabilisierten sich mit der Zeit. Der International Prostate Symptoms Score veränderte sich nicht signifikant. Die mittleren Erhöhungen des Hämatokrits und des systolischen Manschettenblutdrucks waren moderat aber signifikant (von 44,3 auf 46,6%,  $p < 0,001$  bzw. von 127,1 auf 131,8 mmHg,  $p = 0,006$ ). Red. ◀

Swerdlhoff R, Kavoussi P, Gittelman M, et al. 2021. Safety analysis of an oral testosterone undecanoate (TU) formulation following 2 years of administration in hypogonadal men. J Endocr Soc 5(Suppl 1): A815–A816.

• Die orale TU-Formulierung ist eine Option für hypogonadale Männer und hat ein Sicherheitsprofil, das dem anderer zugelassener Testosteronpräparate entspricht.

• Insbesondere wurde keinerlei Lebertoxizität nachgewiesen.

## Assoziation der Sexualsteroidhormone mit der Mortalität bei Patienten mit COVID-19

Bei der Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) werden Männer gravierender in Mitleidenschaft gezogen als Frauen. Studien haben mehrfach erkennen lassen, dass Androgen bei der unterschiedlichen Schwere des Krankheitsgeschehens eine Rolle spielen könnte. Aktuell sollte bei Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf die Assoziation zwischen Sexualhormonspiegel und Mortalität bewertet werden.

**F**ür die Analyse wurden Patienten mit einer mittels reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion abgesicherten akuten schweren Infektion mit SARS-CoV-2 gewählt, die im März und April 2020 ins Krankenhaus eingewiesen worden und von der Amsterdam University Medical Centers COVID-19 Biobank prospektiv erfasst worden sind. Es handelte sich um postmenopausale Frauen ( $> 55$  Jahre) und gleichaltrige Männer, mit einer Mortalität von 50% in beiden Gruppen. Zurückgelegte Plasmaproben wurden zur Bestimmung von Testosteron, Östradiol, Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Albumin verwendet. Nach As-

soziationen dieser Hormone mit der Mortalität bei Männern und Frauen wurde gefahndet.

Die Analyse umfasste 16 Frauen und 24 Männer, von denen 7 (44%) bzw. 13 (54%) gestorben waren. Bei Männern waren sowohl das Gesamt- als auch das freie Testosteron bei den gestorbenen Patienten signifikant niedriger als bei den überlebenden (median 0,8 nmol/l vs. 3,2 nmol/l bzw. 33,2 pmol/l vs. 90,3 pmol/l). Der SHBG-Spiegel war sowohl bei Männern als auch bei Frauen, die gestorben waren, signifikant niedriger als der bei den überlebenden (18,5 nmol/l vs. 34,0 nmol/l). Bei Frauen und Männern wurden zwischen verstorbenen und überleben-

den Patienten keine unterschiedlichen Östradiolspiegel gefunden.

Die mediane Anzahl Tage seit dem ersten Auftreten von Krankheitssymptomen bis zum Tag der Blutabnahme betrug 11 (Interquartilbereich [IQR] 8,5–14), und die mediane Anzahl Tage zwischen Krankenhauseinlieferung und Blutabnahme war 2 (IQR 1–3). Die mediane Anzahl Tage von der Probenentnahme bis zum Sterbetag war 5 (IQR 2–9). Zwischen den Hormonspiegeln und dem Tag der Probenacquisition ließ sich keine Assoziation erkennen. Red. ◀

van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, et al. 2021. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 Patienten. Medicine 100:34(e27072).

• Ein niedriger SHBG-Spiegel war bei Patienten mit COVID-19 mit der Mortalitätsrate assoziiert, und bei Männern waren auch niedrige Spiegel an Gesamt- und freiem Testosteron mit der Mortalität assoziiert.

• Die Rolle von Testosteron und SHBG wie auch die Möglichkeit einer Hormonersatztherapie bei COVID-19 bedarf weiterer Untersuchungen.



## Urologische Tumoren

### Studienhighlights vom Genitourinary Cancers Symposium 2022

**D**as Genitourinary Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology (ASCO GU) fand in diesem Jahr als Hybrid-Veranstaltung in San Francisco und weltweit online an den Bildschirmen statt. In den Oral Sessions wurden zum Prostatakarzinom wichtige Ergebnisse aus vier großen Phase-III-Studien zu Kombinationen von hormoneller mit zielgerichteter Therapie präsentiert. Auch zum Nierenzell-, Urothel- und Peniskarzinom konnten wesentliche Erkenntnisse aus klinischen Studien gewonnen werden.

#### Prostatakarzinom Darolutamid und Docetaxel beim mHSPC

Die Einführung der AR-gerichteten Hormontherapie hat die Prognose von Patienten mit Prostatakarzinom in verschiedenen Stadien deutlich verbessert. In der ARASENS-Studie wurde der Effekt von Darolutamid in Kombination mit einer Androgendepriationstherapie (ADT) und Docetaxel auf das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) untersucht [1]. Dazu erhielten 1.305 Patienten 6 Zyklen Docetaxel plus ran-

domisiert Darolutamid (600 mg, bid) plus ADT oder Placebo plus ADT. Die Patienten waren median 67 Jahre alt. Der Gleason Score lag bei 78% der Patienten  $\geq 8$ .

Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Das Risiko zu Versterben reduzierte sich um 32,5% (HR=0,68;  $p < 0,001$ ) (Abb. 1). Nach 48 Monaten lebten im Darolutamid-Arm 62,7% der Patienten vs. 50,4% im Placeboarm. Dieser Unterschied wurde erreicht, obwohl 56,8% vs. 75,6% der Patienten eine potenziell lebensverlängernde Folgetherapie erhielten. In Subgruppenanalysen wurde ein Überlebensvorteil unter Darolutamid für alle untersuchten Subgruppen festgestellt. Die Zeit bis zum kastrationsresistenten Stadium (CRPC) war unter Darolutamid verlängert (HR=0,36;  $p < 0,001$ ). Die mediane Dauer war im Darolutamid-Arm noch nicht erreicht und betrug im Placeboarm 19,1 Monate. Die mediane Zeit bis zum Schmerzprogress lag im Placeboarm bei 27,5 Monaten und war im Darolutamid-Arm ebenfalls noch nicht erreicht (HR=0,79;  $p=0,01$ ). In beiden Studienarmen lag der Median bezüglich der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis noch nicht vor (HR=0,71;  $p=0,02$ ). Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie wurde signifikant ver-

längert (HR=0,39;  $p < 0,001$ ). Der Median war im Darolutamid-Arm noch nicht erreicht und betrug 25,3 Monate im Placeboarm.

#### Erstlinientherapie mit Olaparib plus Abirateron

In der Phase-III-Studie PROpel wurden Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unabhängig vom HRR (homologe Rekombinationsreparatur)-Mutationsstatus mit einer PARP-Inhibitor-Kombination behandelt [2]. In der doppelblinden Studie erhielten 796 Patienten in der ersten Therapielinie randomisiert Olaparib plus Abirateron oder Placebo plus Abirateron. Als primärer Endpunkt wurde das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) geprüft.

Die Patienten waren im Median 69-70 Jahre alt und wiesen in etwa 86% der Fälle Knochenmetastasen auf. 22,5% der Patienten hatten im hormonsensitiven Stadium Docetaxel erhalten. Der PSA-Wert lag im Median bei etwa 17  $\mu\text{g/l}$ . Bei 28-29% der Patienten wurden Mutationen im *BRCA1/2*- oder *ATM*-Gen identifiziert (definiert als HRR-mutiert). Bei 69-70% der Patienten war der HRR-Mutationsstatus negativ.

Das Risiko für ein rPFS-Ereignis war durch Olaparib um 34% reduziert (HR=0,66;  $p < 0,0001$ ). Das mediane rPFS wurde mit zusätzlichem Olaparib von 16,6 auf 24,8 Monate verlängert. Nach 12 Monaten lebten 71,8 versus 63,4% der Patienten ohne radiographischen Progress. Nach 24 Monaten waren es 51,4 versus 33,6%. Von der zusätzlichen Olaparib-Therapie profitierten alle untersuchten Subgruppen. Bei Patienten mit HRR-Mutation war das Risiko für einen radiographischen Progress um 50% (HR=0,50) und bei Patienten ohne HRR-Mutation um 24% (HR=0,76) reduziert. Mit Ereignissen

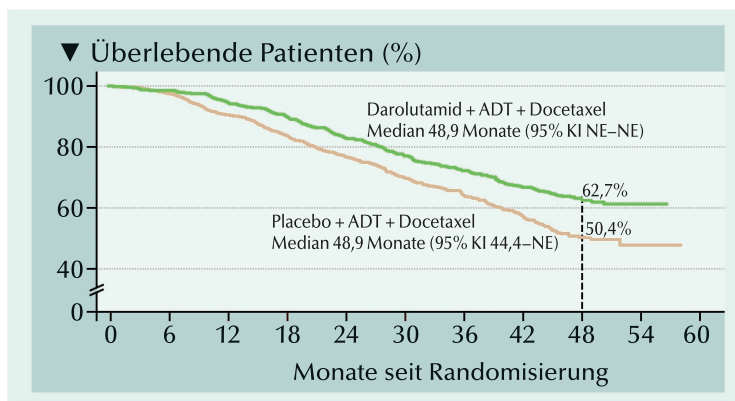


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) unter Darolutamid versus Placebo, jeweils in Kombination mit ADT und Docetaxel. NE = nicht erreicht (mod. nach [1])

bei 28,6% der Studienteilnehmer deutete sich ein Trend zu verbessertem OS im Olaparib-Arm an (HR=0,86;  $p=0,29$ ). Weitere sekundäre Endpunkte, wie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (HR=0,74) und die Zeit bis zum Progress unter der Nachfolgetherapie (HR=0,69), wiesen auf einen langfristigen Therapievorteil durch die Olaparib-Gabe hin. 40,3% der Patienten hatten bei Therapiebeginn messbare Läsionen nach RECIST v1.1-Kriterien.

### Erstlinientherapie mit Niraparib plus Abirateron

Auch der PARP-Inhibitor Niraparib wurde bei mCRPC-Patienten mit oder ohne HRR-Mutationen (in diesem Fall definiert als Mutationen in den Genen *ATM*, *BRCA1/2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2* oder *PALB2*) in der ersten Therapielinie untersucht. Die Patienten der doppelblinden Phase-III-Studie MAGNITUDE wurden 1:1 in einen Behandlungsarm mit Niraparib 200 mg einmal täglich + Abirateronacetat und Prednison (AAP) und einen Arm mit Placebo + AAP randomisiert. Vorgesehen war der Einschluss von 400 Patienten mit positivem und 600 Patienten mit negativem HRR-Mutationsstatus. Angesichts der Ergebnisse einer vordefinierten Zweckmäßigkeitprüfung wurde der Studienarm für Patienten ohne HRR-Mutation frühzeitig geschlossen. Beim ASCO GU wurden Auswertungen für die HRR-positive Kohorte präsentiert [3]. In ihr bildeten 53% von insgesamt 423 Patienten mit positivem HRR-Mutationsstatus (HRR+) eine BRCA1/2-Subgruppe

Im Median waren die Patienten 69 Jahre alt. Im Niraparib-Arm hatten 61,3% und im Placeboarm 69,2% (Placebo) der Männer einen sehr guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0). Bei der Aufnahme in die Studie wiesen 86,3 bzw. 80,6% der Patienten Knochenmetastasen und 24,1 bzw. 18,5% Viszeralmetastasen auf. Der PSA-Wert lag bei 21,4 bzw. 17,4 µg/l. Etwa ein Fünftel der Patienten hatte im nicht metastasierten oder hormonsensiti-

ven Stadium bereits eine Chemotherapie erhalten.

Der primäre Endpunkt wurde sowohl in der BRCA1/2-Subgruppe wie auch in der HRR+ -Kohorte erreicht: Im Median wurde das rPFS durch die Niraparib-Gabe bei BRCA1/2-mutierten Patienten von 10,9 auf 16,6 Monate (HR=0,53;  $p=0,0014$ ) und in der HRR+ -Kohorte von 13,7 auf 16,5 Monate (HR=0,73;  $p=0,0217$ ) verlängert. Der Therapievorteil durch Niraparib spiegelte sich auch in den sekundären Endpunkten wider. Die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie war sowohl für die BRCA1/2-mutierten wie auch die HRR+ -mutierten Patienten verlängert (HR=0,58 bzw. HR=0,59). Der symptomatische Progress wurde mit der zusätzlichen Niraparib-Gabe für beide Patientenkohorten verzögert (BRCA1/2: HR=0,68; HRR+: HR=0,69). Das Risiko für einen PSA-Progress wurde um 54% (BRCA1/2: HR=0,46) bzw. 43% (HRR+: HR=0,57) reduziert. Bezüglich des OS war mit 27% Ereignissen noch kein Unterschied erkennbar (HR=0,94). Es sprachen 52 versus 31% der Patienten mit BRCA1/2-Mutation und 60 versus 28% der Patienten mit HRR+ -Mutationen auf die beiden Studienmedikationen an. Eine Komplettremission erreichten 18 versus 14% bzw. 22 versus 11% der Patienten unter Niraparib plus Abirateron versus Placebo plus Abirateron.

### Chemotherapie mit kontinuierlicher Enzalutamid-Gabe

Mit der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIIb-Studie PRESIDE wurde der Effekt einer kontinuierlichen Behandlung mit Enzalutamid plus Androgendeprivationstherapie (ADT) und Docetaxel plus Prednisolon bei chemotherapienaiven mCRPC-Patienten untersucht, die nach Enzalutamid plus ADT einen Progress erlitten hatten [4]. Die Studienhypothese war, dass mit der kontinuierlichen Enzalutamid-Gabe darauf ansprechende Tumorkläsionen weiterhin kontrolliert werden, während mit Docetaxel proliferierende klonale Subpopulationen reduziert werden können. Im ersten Teil der Stu-

die erhielten 687 mCRPC-Patienten mit leichten oder keinen Symptomen Enzalutamid als Monotherapie. Von 392 Patienten mit Progress erhielten im zweiten Studienabschnitt 271 Patienten randomisiert Enzalutamid (n=136) oder Placebo (n=135) zusammen mit Docetaxel und Prednisolon. Primärer Studienendpunkt war das PFS.

Die eingeschlossenen Patienten waren im Median 70 Jahre alt und zeigten bei Eintritt in den zweiten Teil der Studie einen PSA-Wert von median 36,9 µg/l im Enzalutamid- und 28,1 µg/l im Placebo-Arm. Der Gleason Score lag bei 56 bzw. 57% der Patienten  $\geq 8$ .

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Das mediane PFS betrug 9,53 versus 8,28 Monate (HR=0,72;  $p=0,027$ ). Es profitierten insbesondere Patienten  $< 75$  Jahre und Patienten mit einem Gleason Score  $\geq 8$  von der kontinuierlichen Enzalutamid-Gabe. Patienten profitieren unabhängig vom PSA-Wert zu Therapiebeginn. Patienten mit reiner Knochenmetastasierung zeigten keinen zusätzlichen Effekt durch die weitergeführte Enzalutamid-Gabe. Bezüglich der sekundären Endpunkte wurde durch kontinuierlich gegebenes Enzalutamid die Zeit bis zum PSA-Progress von median 6,24 auf 8,44 Monate verlängert (HR=0,58;  $p=0,002$ ), die Ansprechrate von 25,9 auf 31,6% sowie die Rate an Komplettremissionen (CR) von 12,6 auf 19,1% erhöht.

### Nierenzellkarzinom Avelumab plus Axitinib in der Neoadjuvanz

Inwieweit eine 12-wöchige neoadjuvante Therapie mit Avelumab plus Axitinib das Ergebnis der Nephrektomie bei Patienten mit Hochrisiko-NZK verbessern kann wurde in der einarmigen Phase-II-Studie NeoAvAx untersucht [5]. Eingeschlossen wurden 40 Patienten mit nicht-metastasiertem NZK und hohem Rückfallrisiko. Die Patienten waren im Median 63 Jahre alt und befanden sich in einem sehr guten (ECOG PS 0: 75%) oder guten (ECOG PS 1: 25%) Allgemeinzustand. Am häu-

figsten waren die Tumore im Stadium T3a (60%) mit Grad 1-2 (67,5%) und Lymphknotenbefall bei 42,5% der Patienten. Der Tumordurchmesser betrug durchschnittlich 10,3 cm. Nahezu ein Drittel der Patienten (30%) zeigte eine partielle Remission (PR) des Primärtumors. Im Median wurden die Primärtumoren um 20% verkleinert. Von den 12 Patienten mit PR waren 10 (83%) nach der neoadjuvanten Therapie krankheitsfrei. Es wurde bei keinem der Studienteilnehmer als bestes Ansprechen ein Tumorprogress laut RECIST 1.1-Kriterien beobachtet. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,5 Monaten kam es bei 32,5% der Patienten zum Krankheitsrückfall und 3 Patienten verstarben an der Erkrankung. Der Median war für das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das OS noch nicht erreicht. Für die Kohorte ohne PR betrug das mediane DFS 18 Monate. Durch die neoadjuvante Therapie kam es zu keinen ungewöhnlichen Komplikationen bei der Operation. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale für Avelumab oder Axitinib beobachtet.

In einer explorativen Biomarkernalyse wurde festgestellt, dass in Tumorproben von Patienten nach der Behandlung, die ein Rezidiv erlitten hatten, signifikant geringere Dichten der gesamten, intraepithelialen und stromalen CD8-positiven und intraepithelialen CD8- und CD39-positiven Zellen im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv vorlagen. In Tumorproben vor der Behandlung war kein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne späterem Rezidiv zu erkennen.

### Urothelkarzinom Kombination von Sacituzumab Govitecan und Pembrolizumab

Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom haben immer noch begrenzte Therapieoptionen und eine schlechte Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 15%. In der offenen Phase-II-Studie TROPHY-U-01 wurde Sacituzumab Govitecan, das

erste Trop-2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), in 5 Patientenkohorten geprüft. Beim ASCO GU wurden die Ergebnisse für 41 Patienten der Kohorte 3, Checkpoint-Inhibitor-naive Patienten mit Progress nach vorangegangener platinbasierter Therapie, präsentiert [6]. Patienten der Kohorte 3 erhielten Sacituzumab Govitecan in Kombination mit Pembrolizumab bis zum Krankheitsprogress oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen. Die Patienten waren im Median 67 Jahre alt und wiesen in 78% der Fälle Fernmetastasen auf. Bei 68% der Patienten wurden Viszeralmetastasen festgestellt und 29% der Patienten hatten bei der Studienaufnahme Lebermetastasen. 68% der Patienten wurden im Vorfeld der Studie mit einer cisplatinbasierten und 29% mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt.

Im Ergebnis sprachen 34% der Patienten auf die Studienmedikation an, bei 27% der Patienten wurde eine stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen festgestellt, welche bei 10% der Patienten für  $\geq 6$  Monate anhielt. In Subgruppenanalysen wurden für Patienten mit und ohne Viszeralmetastasen Ansprechraten von 41,7% bzw. 31,0% ermittelt. Für Patienten zwischen 50 und 64 Jahren lag die Ansprechrate bei 42,9% und bei Patienten  $\geq 65$  Jah-

re bei 30,8%. 63% der Patienten erreichten eine Tumorschrumpfung jedweden Ausmaßes (Abb. 2). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,8 Monaten war die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Das mediane PFS betrug 5,5 Monate. Für das OS war der Median noch nicht erreicht.

Patienten wurden über eine mediane Therapiedauer von 4 Monaten mit Sacituzumab Govitecan und von 3,5 Monaten mit Pembrolizumab behandelt. Ein Drittel der Patienten war zur Zeit der beim ASCO GU präsentierten Auswertung noch unter Studienmedikation. Hauptgründe für das Abbrechen der Therapie war der Krankheitsprogress. Nur ein Patient brach die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

### Neoadjuvante Therapie mit Enfortumab Vedotin

Ergebnisse in der neoadjuvanten Situation wurden für das gegen Nectin-4 gerichtete Enfortumab Vedotin gezeigt [7]. In die Kohorte H der Phase-I/IIb-Studie EV-103 wurden 22 Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom aufgenommen, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet waren. Sie wurden vor der radikalen Zystektomie neoadjuvant mit 3 Zyklen

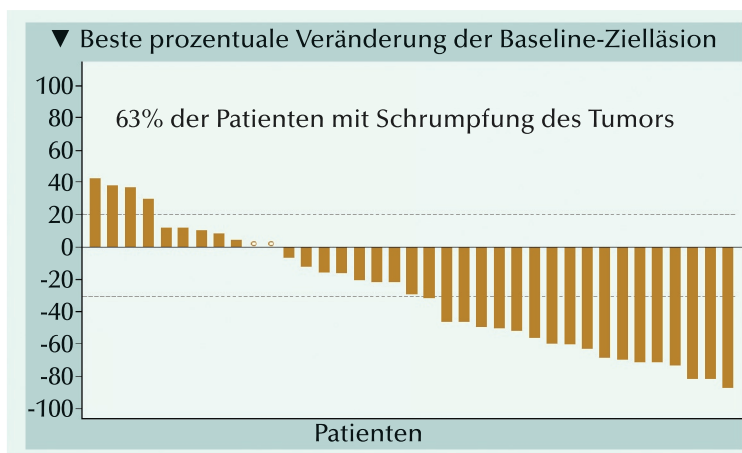


Abb. 2: Beste prozentuale Veränderung der Target-Läsionen ab Therapiebeginn unter Sacituzumab Govitecan (mod. nach [6])



Enfortumab Vedotin behandelt. Das mediane Alter der Patienten betrug 74,5 Jahre. Bei 95,5% der Patienten handelte es sich um (ehemalige) Raucher. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (68,2%) befand sich im Stadium cT2N0, 27,3% im Stadium cT3N0 und 4,5% im Stadium cT4aN0. Am häufigsten wurden Patienten aufgrund der Kreatinin-Clearance als nicht für Cisplatin geeignet eingestuft, gefolgt von einem Hörverlust/Schwerhörigkeit Grad  $\geq 2$ . 19 der 22 Patienten komplettierten die 3 Zyklen mit Enfortumab Vedotin und konnten ohne Verzögerung der Operation durchgeführt werden. Drei Patienten verstarben vor Komplettierung des 3. adjuvanten Therapiezyklus. Die pathologische Rate an komplettem Ansprechen (CR) betrug 36,4%. Die pathologische Rate an Downstaging (definiert als ypT0, ypTis, ypTa, ypT1 und N0) erreichte 50%.

Insgesamt erfuhren 18% der Patienten therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$ . Drei Patienten (13,6%) brachen die Studienmedikation aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen ab.

### Rucaparib als Erhaltung nach Chemotherapie

Auch PARP-Inhibitoren wurden für die Therapie von Urothelkarzinompatienten geprüft. In der Phase-II-Studie ATLANTIS wurde in einem von drei experimentellen Studienarmen die Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Rucaparib nach Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom untersucht [8]. Als Kontrolle wurde randomisiert gegen Placebo verglichen, primärer Endpunkt war das PFS. Beim ASCO GU wurden die finalen Daten für den Rucaparib-Arm präsentiert [9].

Die Rekrutierung für Rucaparib- und den Vergleichsarm wurde nach 40 Patienten aufgrund verminderter Möglichkeiten mit Ausbruch der Coronapandemie und den guten Ergeb-

nissen für Avelumab in der Erhaltung abgebrochen. Von den eingeschlossenen Patienten zeigten 27,5% eine DNA-Reparatur-Defizienz (DRD) und 55% einen Verlust der Heterozygotie ( $\geq 10\%$  LOH) auf. Beide Biomarker wurden bei 17,5% der Patienten identifiziert. Das mediane Alter der Patienten lag bei 70 Jahren und bei 65% der Patienten handelte es sich um (ehemalige) Raucher. 40-50% der Patienten hatten Viszeralmetastasen.

Das mediane PFS wurde von 15,1 auf 35,5 Wochen verlängert (HR=0,53;  $p=0,07$ ). Das OS unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht signifikant (HR=1,22). Die Patienten erhielten im Median 10 Zyklen Rucaparib bzw. 6 Zyklen Placebo. Es wurde bei einem Patienten unter Rucaparib eine partielle Remission beobachtet. Es traten im Rucaparib-Arm häufiger Nebenwirkungen auf – insbesondere Anämie, Fatigue und Übelkeit.

### Kombination von Olaparib und Durvalumab

Auch die doppelblinde Phase-II-Studie BAYOU untersuchte die Gabe eines PARP-Inhibitors – in diesem Fall Olaparib – zusätzlich zu Durvalumab als Erstlinientherapie bei nicht für Pla-

tin geeigneten Patienten mit nicht resektablem Urothelkarzinom im Stadium IV [10]. 150 Patienten erhielten randomisiert Durvalumab plus Olaparib oder Durvalumab plus Placebo. Als primärer Endpunkt wurde das PFS registriert. Die Nachbeobachtungszeit der präsentierten Auswertung betrug median 9,8 Monate für den Olaparib- und 10,7 Monate für den Placeboarm.

Die Patienten waren median 79 (Olaparib-Arm) bzw. 72 (Placebo-Arm) Jahre alt und in 44 bzw. 37% der Fälle in einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG PS 2). 22 bzw. 18% der Patienten wiesen einen mutierten HRR-Status auf und bei 44 bzw. 42% der Patienten lag eine hohe PDL1-Expression vor.

Für die ITT-Population konnte kein Unterschied bezüglich des PFS ermittelt werden (HR=0,94;  $p=0,789$ ). Für die Subgruppe der HRR-mutierten Patienten verlängerte sich das mediane PFS bei Olaparib-Gabe von 1,8 auf 5,6 Monate (HR=0,18;  $p<0,001$ ) (Abb. 3). In den Subgruppenanalysen gab es zudem Hinweise auf einen besseren Therapieerfolg mit Olaparib für Patienten mit dem Bajorin-Risiko-Index 0 (HR=0,42). Das OS war sowohl für die ITT-Population (HR=1,07) als auch für die HRR-mutierte Subgruppe (HR=0,56) nicht signifikant verschie-

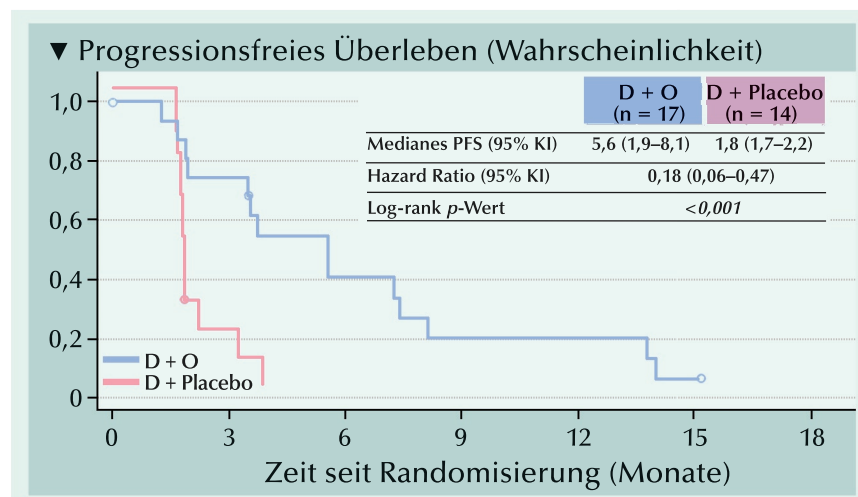


Abb. 3: Progressionsfreies Überleben (PFS) in der Subgruppe der HRR-mutierten Patienten (mod. nach [10])



den. Ein Ansprechen wurde bei 28,2 versus 18,4% der Patienten der ITT-Population sowie bei 35,3% versus 0 Patienten der HRR-mutierten Population registriert. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 8,9 Monate im Olaparib-Arm versus 14,8 Monate im Placebo-Arm für Patienten der ITT-Population sowie 6,7 Monate für Patienten mit HRR-mutierten Tumoren unter Olaparib plus Durvalumab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale für die Kombination von Durvalumab plus Olaparib beobachtet.

### Immuntherapie zeigt mäßigen Erfolg beim Peniskarzinom

Patienten mit Peniskarzinom im Stadium IV haben bei begrenzten Behandlungsmöglichkeiten eine sehr schlechte Prognose. Aufgrund der PDL1-Expression auf 40-60% der Tumorzellen, einer Hochrisiko-HPV-Infektion bei 25-50% der Patienten und einer hohen Dichte intratumoraler CD8-T-Zellen war die Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor hinreichend begründet. In der zweiarmligen Phase-II-Studie PERICLES wurde die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Penis mit dem PDL1-Inhibitor Atezolizumab untersucht [11]. Insgesamt 32 Patienten erhielten entweder Atezolizumab (1.200 mg, q3w) (n=12) für die Dauer von maximal einem Jahr

oder in einem zweiten Studienarm Atezolizumab und zusätzlich eine lokale Radiotherapie mit 33 x 1,5-1,8 Gy (n=20). Das primäre Studienziel war ein progressionsfreies Überleben (PFS) von  $\geq 35\%$  der Patienten nach einem Jahr. Die Männer waren im Median 67 Jahre alt. In 70% der Fälle hatten sie sich bereits einer Operation unterzogen, 22% waren therapienativ und 59% wiesen Fernmetastasen auf.

Atezolizumab-bezogene Nebenwirkungen der Grade 3-4 traten bei 3 Patienten und Grad 3-4-Toxizitäten der Strahlentherapie (hauptsächlich verminderte Lymphozytenzahl) bei 13 Patienten auf. Ein Ansprechen zeigten 17% der Patienten unter Atezolizumab-Monotherapie und 44% der Patienten mit Atezolizumab plus Radiatio. Bei insgesamt 3 Patienten handelte es sich um eine Komplettremission. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt nicht, die 1-Jahres-PFS-Rate betrug 12,5% (95% KI 5,0-31,3) und das mediane PFS 2,5 Monate (95% KI 2,6-5,3). Für das Gesamtüberleben (OS) wurde ein Median von 11,5 Monaten (95% KI 5,5-19,7) berichtet, mit einer 1-Jahres-OS-Rate von 43,4% (95% KI 28,4-66,1). Es wurde kein synergistischer Effekt mit der Strahlentherapie festgestellt. Möglicherweise sind der hrHPV- und PDL1-Status Biomarker, die auf eine bessere Prognose unter Atezolizumab-Therapie hindeuten (Abb. 4). Zur inkomplet-

ten immunologischen Aktivität und frühen Resistenzen gegenüber Atezolizumab laufen Auswertungen der Studiendaten. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: ASCO Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU), 17.-19. Februar 2022, San Francisco und virtuell.

### Referenzen

- [1] Smith MR et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. ASCO GU 2022, Abstr. #13
- [2] Saad F et al. PROpel: Phase III trial of olaparib and abiraterone versus placebo and abiraterone as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. ASCO GU 2022, Abstr. #11
- [3] Chi KN et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib with abiraterone acetate and prednisone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with or without homologous recombination repair gene alterations. ASCO GU 2022, Abstr. #12
- [4] Merseberger AS et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study of the efficacy and safety or continuing enzalutamide in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel plus prednisolone who have progressed on enzalutamide alone – PRESIDE. ASCO GU 2022, Abstr. #15
- [5] Bex A et al. Efficacy, safety and biomarker analysis of neoadjuvant avelumab/axitinib in patients with localized renal cell carcinoma who are at high risk of relapse after nephrectomy (NeoAvAx). ASCO GU 2022, Abstr. #289
- [6] Grivas P et al. TROPHY-U-01 cohort 3: Sacituzumab govitecan in combination with pembrolizumab in patients with metastatic urothelial cancer who progressed after platinum-based regimens. ASCO GU 2022, Abstr. #434
- [7] Petrylak DP et al. Study EV-103 cohort H: Antitumor activity of neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin monotherapy in patients with muscle invasive bladder cancer who are cisplatin-ineligible. ASCO GU 2022, Abstr. #435
- [8] Fulton et al. ATLANTIS: A randomised multi-arm phase II biomarker-directed umbrella screening trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in patients with advanced or metastatic urothelial cancer. Trials 2020; 21: 344
- [9] Crabb SJ et al. A randomized, double blind, biomarker selected, phase II trial of maintenance PARP inhibition following chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma: Final analysis of the ATLANTIS rucaparib arm. ASCO GU 2022; Abstr. #436
- [10] Rosenberg JE et al. BAYOU: A phase II, randomized, multicenter, double-blind, study of durvalumab in combination with olaparib for the first-line treatment of platinum-ineligible patients with unresectable, stage IV urothelial carcinoma. ASCO GU 2022, Abstr. #437
- [11] de Vries HM et al. Clinical results of PERICLES: A phase II trial investigating atezolizumab +/- radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the penis. ASCO GU 2022, Abstr. #3.

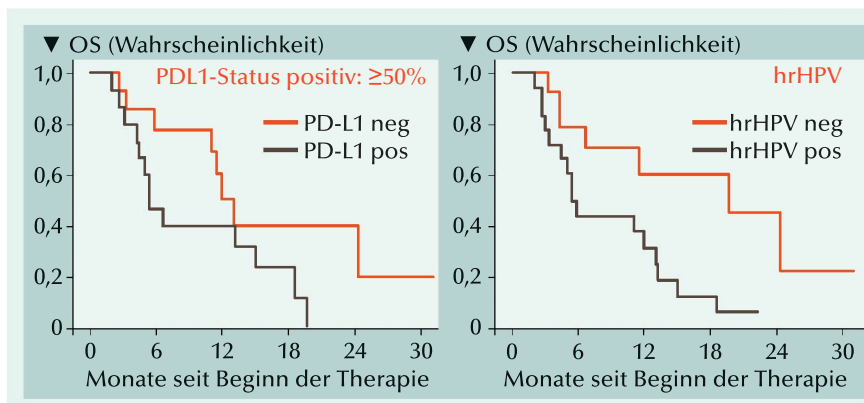


Abb. 4: Gesamtüberleben (OS) unter Atezolizumab  $\pm$  Strahlentherapie in Abhängigkeit vom PDL1- bzw. hrHPV-Status (mod. nach [11])

## Nierenzellkarzinom

### Immuncheckpoint-Monotherapie im adjuvanten Setting zugelassen

Mit dem PD1-Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab steht für Patienten mit Nierenzellkarzinom nun erstmals eine adjuvante Therapie zur Verfügung. Im Rahmen der Launch-Presskonferenz diskutierten Prof. Dr. Axel Merseburger, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, und Prof. Dr. Peter J. Goebell, Universität Erlangen-Nürnberg, die zulassungsrelevante Phase-III-Studie KEYNOTE-564.

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten KEYNOTE-564-Studie wurden insgesamt 994 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (RCC) und erhöhtem Rezidivrisiko für die Dauer von einem Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität mit Pembrolizumab (200 mg, q3w) oder Placebo behandelt [1]. Die Patienten waren einer partiellen nephroprotektiven oder radikalen Nephrektomie unterzogen worden und wiesen  $\geq 4$  Wochen vor Studieneinschluss negative Resektionsränder auf. Das erhöhte Rezidivrisiko wurde als intermediär-hohes oder hohes Rezidivrisiko oder M1 (kein Nachweis des Tumors nachdem der Primärtumor plus Weichteilmetastasen vollständig reseziert  $\leq 1$  Jahr seit der Nephrektomie; no evidence of disease) NED-Status definiert. „Das Grading spielt beim Nierenzellkarzinom ohnehin eine wichtige Rolle in der Risikoeinschätzung eines Tumorrezidivs und bekommt mit der Zulassung von Pembrolizumab nun eine noch größere Bedeutung bei der Entscheidung über den weiteren Therapieverlauf“, kommentierte Merseburger. Laut Zulassungstext ist Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des RCC mit erhöhtem Risikorisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen indiziert.

Primärer Studienendpunkt der Studie KEYNOTE-564 war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,1 Monaten wurde eine Reduktion des Rezidivrisikos um 32% nachgewiesen ( $HR=0,68$ ,  $p=0,002$ ). Nach 2 Jahren lebten 77,3% vs. 68,1% der Patienten krankheitsfrei. Der Median war bezüglich des DFS zum Zeitpunkt der Auswertung in keinem der beiden Studienarme erreicht. „Die signifikante Verbesserung des DFS spricht meines Erachtens für sich“, erklärte Merseburger. In der Subgruppe der Patienten mit M0 und intermediär-hohem Rezidivrisiko betrug das Hazard-Ratio 0,68, in der Subgruppe der Patienten mit M0 und hohem Rezidivrisiko 0,60 und in der Subgruppe der Patienten mit M1-NED-Status 0,28.

Auch bezüglich des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben (OS) konnte bereits ein Unterschied beobachtet werden, der allerdings mit 3,6% Ereignissen im Pembrolizumab-Arm und 6,6% Ereignissen im Placeboarm die vordefinierte Signifikanzgrenze noch nicht erreicht hatte ( $HR=0,54$ ;  $p=0,0164$ ). Die 12-Monats-OS-Rate betrug 98,6% versus 98,0%, die OS-Rate nach 24 Monaten 96,6% versus 93,5%.

„In der adjuvanten Therapie sind gerade Sicherheit und Verträglichkeit wichtige Kriterien, wenn es bei der Bewertung von Nutzen/Risiko darum geht, einen Patienten, der aktuell „krankheitsfrei“ ist, einer Therapie zuzuführen“, bemerkte Goebell. In der KEYNOTE-564-Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. 20,7% der Patienten im Pembro-Arm versus 2,0% im Placebo-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die in Patientenfragebögen erhobenen Daten zur Lebensqualität und möglichen Einschränkungen unter der Therapie waren weder unter Pembrolizumab noch unter Placebo klinisch relevant.

„Mit Pembrolizumab steht für Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko neben der Nachsorge jetzt erstmals eine adjuvante Therapie zur Verfügung. Bis dato war es schwierig, für diese Patienten eine sinnvolle zugelassene Behandlungsoption zu finden“, resümierte Merseburger. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Launch-Presskonferenz der MSD Immunonkologie „Neue Perspektiven für RCC-Patienten durch eine erste Immuntherapie für die adjuvante Behandlung“ am 15. Februar 2022, virtuell.

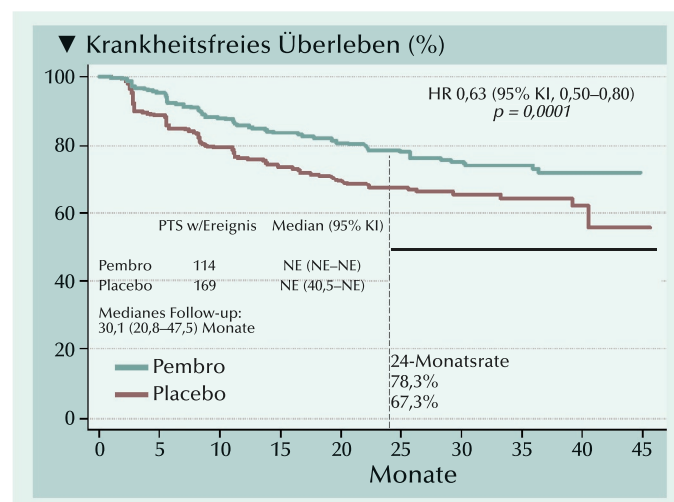


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen des krankheitsfreien Überlebens nach Behandlungsarmen. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall. [1] Choueiri TK, et al. 2022. Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma. J Clin Oncol 40(6\_suppl):290.

## Ein Jahr Avelumab beim Urothelkarzinom

**B**eim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom kann eine Behandlung mit dem Checkpoint-Inhibitor Avelumab (Bavencio®) Leben verlängern. Dies belegen die Daten der Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100.

Das Urothelkarzinom (UC) macht etwa 90% aller Blasenkrebsfälle aus. Mit fortschreitender Erkrankung wird die Behandlung schwieriger, da sich der Tumor durch die Schichten der Blasenwand hindurch auf umliegende Bereiche wie z.B. Harnleiter, Harnröhre und Nierenbecken ausbreitet. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei fortgeschrittenem UC liegt bei 6,4%.

Oberflächlich wachsende Tumore können transurethral reseziert werden (TUR), und je nach Tumorklassifikation und Risikoeinstufung des aggressiven Wachstums werden zur Rezidivprophylaxe zusätzlich Instillationen mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) oder Chemotherapeutika empfohlen, bei hohem oder metastasiertem Risiko u.U. eine Zystektomie. Letztere jedoch nicht im metastasierten Stadium. Hier empfiehlt sich

eine cisplatin- bzw. carboplatinhaltige Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben nach Erstlinien-Chemotherapie beträgt bis zu 16 Monate, nach Immuntherapie 15,9 Monate. Nur ca. 29% der Patienten erhalten nach der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie. Dafür ist derzeit neben der erneuten Chemotherapie mit platinhaltigen Zytostatika oder Vinflunin auch die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren praxisrelevant. Nach der Zulassung von Avelumab kann das UC nach einem völlig neuen Schema behandelt werden.

Der humane monoklonale Antikörper Avelumab richtet sich gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) und blockiert die Bindung zwischen PD-L1 und PD-1. Dadurch bleiben tumorspezifische T-Zellen aktiviert und können eine entsprechende Immunantwort einleiten.

Grundlage der Zulassung von Avelumab zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms war die Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100. Die Patienten (n=700) mit fortgeschrittenem Uro-

thelkarzinom erhielten entweder die bestmögliche supportive Behandlung (BSC) plus Avelumab 10 mg/kg i.v. alle 2 Wochen oder eine alleinige BSC-Behandlung.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) in der Gruppe, die BSC plus Avelumab erhielten, betrug 22,1 Monate, in der Gruppe mit BSC alleine nur 14,6 Monate. Nach einem Jahr lag die OS-Rate in der BSC plus Avelumab-Gruppe bei 71,3%, in der Kontrollgruppe mit nur BSC bei 58,4%. Selbst in der Nachbeobachtungszeit der JAVELIN Bladder-Studie von 2 Jahren konnte noch eine signifikant höhere OS-Rate ermittelt werden: Nach 30 Monaten 43,7% im Avelumab-Arm und 33,5% in der Kontrollgruppe.

Die häufigsten unerwünschte Ereignisse unter Avelumab waren Harnwegsinfekte (17,2%), Pruritus (17,2%) und Diarrhoe (16,6%). ◀

*Helga Vollmer, M.A., München*

*Quelle: Virt. Pressekonferenz „1 Jahr Avelumab beim Urothelkarzinom: Merck-Pfizer-Allianz Update“ am 9. März 2022.*

## Mit Apalutamid PSA unter Nachweisgrenze

**I**nnerehalb der TITAN-Studie hatten 11% von insgesamt über 1.000 Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) eine erlaubte Vorbehandlung mit ≤6 Zyklen Docetaxel. Es zeigte sich, dass eine vorherige Upfront-Behandlung mit der Chemo die Wirksamkeit der nachfolgenden Therapie mit Apalutamid + ADT nicht verbessert, berichtete Prof. Axel Merseburger, Lübeck. Beim Gesamtüberleben (OS) zeigte sich kein Unterschied mit oder ohne Docetaxel-Vortherapie, die Chemotherapie nimmt jedoch Patienten sicher Lebensqualität. „Ich schlussfolgere daraus, dass es nicht zwingend die Sequenz sein muss, Docetaxel Upfront und dann die Hormontherapie, ich habe meine Patienten am liebsten bei bester Lebensqualität auf der längsten Therapie, lieber 1 Jahr Hormon-Hormon-Therapie als 1 Jahr Chemotherapie“, rät Merseburger. In der TITAN-Studie profitierten Patienten, die mit Apalutamid +

ADT (n=525) behandelt wurden, gegenüber Placebo + ADT (n=527) mit einer signifikanten Verbesserung des OS um 35%.

„PSA-Ansprechen ist ein früher Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder lokal begrenztem Prostatakrebs“, stellte Merseburger fest. Eine auf dem ASCO-GU präsentierte neue Post-hoc-Analyse (n=1.052) ergänzt Ergebnisse einer früheren: Sie hatte bereits auf einen schnellen und stärkeren Abfall des PSA-Wertes unter Apalutamid/ADT im Vergleich zu Placebo/ADT hingewiesen, was verbessertes OS, bessere Lebensqualität und weniger Stress für den um seinen unberechenbaren PSA-Wert besorgten Patienten bedeutet. Die Ergebnisse der damaligen Post-hoc-Analyse zeigten einen schnelleren PSA-Abfall unter Apalutamid (Erleada®) + ADT vs. Placebo + ADT nach 3 Monaten auf unter 0,2 ng/ml für 51% vs. 18% der Patienten. „Den über 90%igen

Abfall des PSA-Wertes erreichten 68% der Patienten mit Apalutamid + ADT, während mit ADT allein nur 20% der Patienten erzielen“, kommentierte Merseburger. Die aktuelle Post-hoc-Analyse belegt genauso, dass ein früher PSA-Abfall unter Apalutamid + ADT positiv auf OS, Lebensqualität, Schmerz und Fatigue wirkt. An Fatigue leiden 73% der Männer und 75% derjenigen mit Knochenmetastasen haben Schmerzen. TITAN liefert den Hinweis, dass eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit unter Apalutamid/ADT vs. Placebo/ADT für eine Verbesserung des stärksten Schmerzes (BPI-SF) und für keine Verschlechterung von Fatigue-Endpunkten besteht. ◀

*Dr. med. Nana Mosler, Leipzig*

*Quelle: Online-Fachpressekonferenz anlässlich des ASCO-GU 2022 „Update ERLEADA® in der Therapie des mHSPC: PSA-Ansprechen und Lebensqualität sowie Wirksamkeit nach Docetaxel/ADT – aktuelle Analysen der TITAN-Studie und US-Daten aus der Praxis“ am 30. März 2022. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.*



## Post-ASCO-GU-Update: News zum Prostata- und Blasenkarzinom

**B**is zu 30% der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) weisen HRR (Homologe-Rekombinations-Reparatur)-Genveränderungen auf. Sie profitieren von der PARP-Inhibition mit Niraparib, meinte Prof. Jürgen E. Gschwend, München. In der MAGNITUDE-Studie konnte für die BRCA1/2-Subgruppe eine Reduktion des Risikos für radiologischen Progress oder Tod um 47% gezeigt werden. Zudem wurde eine signifikante Verlängerung des medianen rPFS um 5,7 Monate für die Kombination von Niraparib plus Abirateron/Prednison belegt (16,6 vs. 10,9 Monate mit Abi plus Prednison). Die Zeit bis zur Chemotherapie wurde für alle Patienten mit der neuen Kombination um 41% verbessert. Die Gesamtansprechrate hatte sich durch Niraparib plus Abirateron (Zytiga®)/Prednison verdoppelt (von 28 auf 60%). Eine erste multivariate Interimsanalyse des Gesamtüberlebens

(OS) zeigte einen klaren Trend zugunsten der neuen Kombination.

Dr. med. Eva Hellmis, Duisburg berichtete zu neuen Behandlungsmöglichkeiten des Urothelkarzinoms. „Die Blase ist für die lokale Verabreichung von Medikamenten gut geeignet“, sagte Hellmis. Das TARIS-Device (TAR-200) ist ein System zur intravesikalen Verabreichung von Medikamenten, welches mit einem Katheter transurethral platziert wird. „Man nennt es auch Brezel, weil es so aussieht und es kann 3 Wochen in der Blase verbleiben“, erklärte Hellmis. Es enthält sowohl Gemcitabin als auch osmotische Minitabletten (Harnstoff), da Gemcitabin allein nicht die erforderlichen osmotischen Eigenschaften aufweist, um die gewünschte Freisetzungsrates zu erreichen. Das Taris-Device kann somit eine wirksame lokale Behandlung mit minimaler systemischer Exposition und damit weniger verbundenen unerwünschten Ereignissen sein. Bei älteren,

gebrechlichen Patienten mit muskel-invasivem Blasenkarzinom, die für eine kurative Therapie nicht geeignet waren oder diese ablehnten, zeigte sich TAR-200 als sicher und gut verträglich.

Eine zweite vielversprechende Therapieoption bei NMIBC-Patienten könnte die Kombination von TAR-200 plus Checkpoint-Inhibitor Cetrelimab sein. Ergebnisse des SunRISe-1-Trials, der die neue Kombinationstherapie untersuchte, wurden gerade auf dem ASCO-GU präsentiert. In der Studie werden NMIBC-Patienten mit high risk CIS, bei denen BCG versagte oder kein Ansprechen vorlag, untersucht. Aktuell rekrutiert die Studie Patienten aus etwa 16 Studienzentren in 16 Ländern. ◀

*Dr. med. Nana Mosler, Leipzig*

*Digitaler Pipeline-Presseworkshop, Post-ASCO-GU-Update „Neues zu patientenindividuellen Therapie-strategien bei uroonkologischen Tumoren“ am 10. März 2022. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH*

### urologen.info

20. Jahrgang 2022

[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info)

[www.urologen-infoportal.de](http://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](http://www.securait.de)

#### Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



#### Lektorat:

Martin Werner

#### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2022

#### 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](mailto: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