

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

mCRPC

Erstlinie mit Olaparib plus
Abirateron

Neue Hormontherapien
und die Entwicklung von
Metastasen

Randomisierte Göteborg-
PCa-Screening-Studie

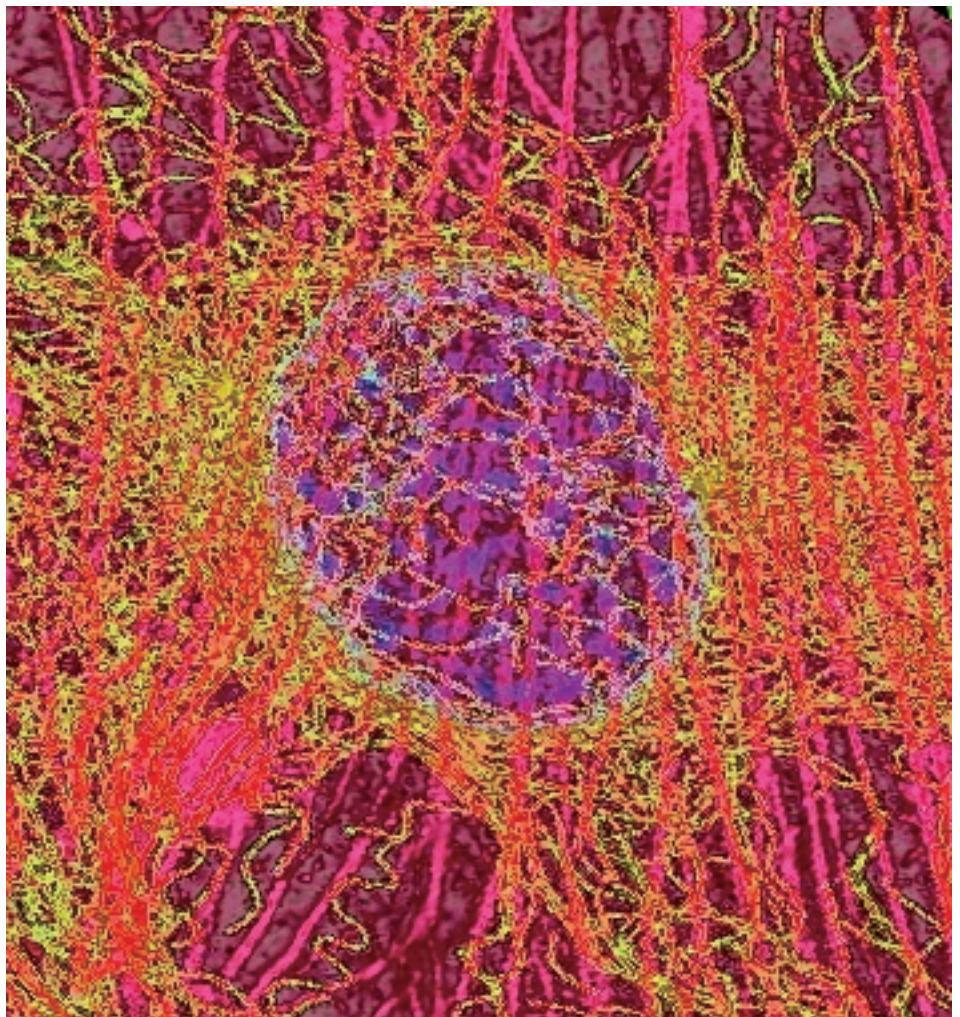
Urothelkarzinom

PD-L1-Inhibitoren nach
lokaler Therapie

Nierenzellkarzinom

Update der CLEAR-Studie:
Anhaltende Wirksamkeit
von Lenvatinib plus
Pembrolizumab

Bericht vom DGA-Kongress



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 184-204 **Prostatakarzinom**
 mCRPC: Erstlinie mit Olaparib plus Abirateron
 Aktualisierte Ergebnisse und Biomarker-Analyse in der PROpel-Studie
 Cabozantinib plus Atezolizumab: Ergebnisse einer Erweiterungskohorte in COSMIC-021
 Sicherheit und Effektivität der 177-Lutetium-PSMA-617 Radioligandtherapie
Randomisierte Göteborg-PCa-Screening-Studie
 - Mortalitätsreduktion nach 22 Jahren der PCa-Früherkennung
 - Zusammenhang zwischen Alter, PCa-Risiko und höherem Gleason-Score
 - Erhöhte PSA-Wert bedingen Magnetresonanztomographie
 Enzalutamid-Monotherapie vs. Active Surveillance
 Neue Hormontherapien und die Entwicklung von Viszeral- und/oder Hirnmetastasen
 Real-World-Anwendung von Cabazitaxel: Auswirkung des Ansprechens auf den ersten ARSI
 Einfluss der Enzalutamid-Therapie auf die Lebensqualität

Nierenzellkarzinom

- Update der CLEAR-Studie: Anhaltende Wirksamkeit von Lenvatinib plus Pembrolizumab
 Roboterassistierte Adrenalektomie
 Sicherheit und Effektivität von Nivolumab plus Ipilimumab: CheckMate 920
 CLEAR-Studie: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Urothelkarzinom

- PD-L1-Inhibitoren nach vorheriger lokaler Therapie
 Immuncheckpoint-Inhibitor mit oder ohne Chemotherapie in der Erstlinie bei Nichteignung für Cisplatin
 Antitumoraktivität von Enfortumab-Vedotin-Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab

UROLOGIE

- 205-206 Effekte einer systemischen Atherosklerose auf OAB-Symptome bei Männern mit BPH
 Abweichung des PSA-Spiegels bei BPH-Patienten während eines COVID-19-Verlaufs

ANDROLOGIE

- 206-209 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie
 Vielfalt der Andrologie: Von Azoospermie bis Zika-Viren
 Altersabhängige Beziehung zwischen Serum-Testosteronspiegel und Nierenstein-Risiko

PHARMAFORUM / Meldungen

- 210-215 Studie zur Wirksamkeit der DiGA bei erektiler Dysfunktion
 Digitale Gesundheitsanwendungen
 Höchste Standards für wissenschaftliche Nutzen-Nachweise
 Sport während und nach der Chemotherapie
 Hypogonadismus
 Testosteronersatztherapie zur Sekundärprävention eines Diabetes mellitus Typ 2
 Grünenthal übernimmt die Vermarktung und Lieferung von Nebido™
 Impressum

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Erstlinie mit Olaparib plus Abirateron vs. Placebo plus Abirateron PROpel: Aktualisierte Ergebnisse und Biomarker-Analyse

- Die Ergebnisse der Primäranalyse (DCO1) zeigten eine signifikante Verbesserung des rPFS durch die Kombination von Olaparib und Abirateron im Vergleich zu Placebo und Abirateron in der Erstlinientherapie bei mCRPC-Patienten unabhängig vom HRRm-Status.

- In der ITT-Population wurde eine klinisch bedeutsame Verbesserung des medianen rPFS um >8 Monate beobachtet.

- In den Biomarker-Subgruppen zeigte sich eine Verbesserung von mindestens 5 Monaten, die in der BRCAm-Subgruppe am stärksten ausgeprägt war.

- Aktualisierte Ergebnisse (DCO2) stimmen mit den Ergebnissen der DCO1 überein – es zeigte sich ein anhaltender Trend eines OS-Benefits in der ITT-Population (HR 0,83, $p=0,11$).

- Sicherheit und Tolerierbarkeit stimmen weitgehend mit der Primäranalyse und den bekannten Profilen für Abirateron und Olaparib überein.

- Die Ergebnisse von PROpel belegen einen anhaltenden Überlegenheitsvorteil von Olaparib + Abirateron vs. Placebo + Abirateron als Erstlinientherapie für mCRPC-Patienten.

In der doppelblinden Phase-3-Studie PROpel wird der Antitumoreffekt von Olaparib plus Abirateron (Ola+Abi) versus Placebo plus Abirateron (Pbo+Abi) in der Erstlinie bei Patienten mit mCRPC untersucht. Bei der Primäranalyse (DCO1) war das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) mit Ola+Abi vs. Pbo+Abi signifikant verlängert (HR 0,66, $p<0,0001$). Das Gesamtüberleben (OS) tendierte zu einem Benefit mit Ola+Abi vs. Pbo+Abi (28,6% Reife; HR 0,86). Auf dem ESMO 2022 wurden Biomarker-Analysen sowie aktualisierte OS- und Sicherheitsdaten einer geplanten OS-Interimsanalyse (DCO2) präsentiert.

In die PROpel-Studie wurden Patienten nach Versagen einer Androgendeprivationstherapie (Taxan Vorbehandlung erlaubt) – unabhängig des homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Mutationsstatus eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1 auf eine Behandlung mit Ola (300 mg bid; $n=399$) oder Pbo ($n=397$) jeweils zusammen mit Abi (1000 mg einmal täglich) + Prednison oder Prednisolon (5 mg bid). Primärer Endpunkt war das vom Untersucher bestimmte rPFS. Sekundäre Endpunkte schlossen das OS, die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein.

Aktualisierte Ergebnisse von einem zweiten Daten-Cutoff (DCO2: 14. März 2022) ergeben für das rPFS weitgehend mit dem DCO1 übereinstimmende Vorteile von Olaparib + Abirateron vs. Pbo+Abi (Abb. 1).

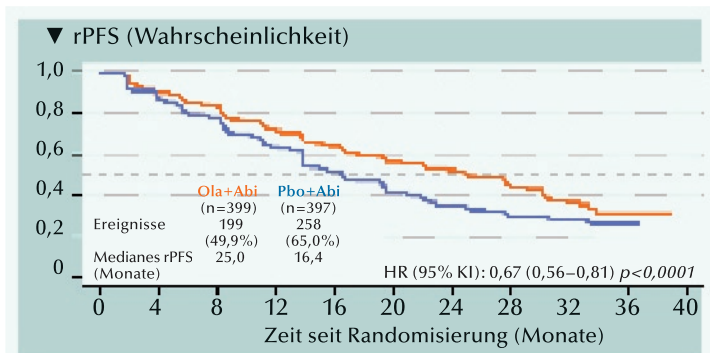


Abb. 1: Aktualisierte Ergebnisse (DCO2): Das rPFS mit der Kombination von Olaparib + Abirateron war 8,6 Monate länger als mit Placebo + Abirateron in der ITT-Population.

Der Trend zu einem verbesserten OS mit Olaparib + Abirateron vs. Pbo + Abi aus DCO1 hat sich in DCO2 verfestigt (Reife 40%; HR 0,83; 95% KI 0,66–1,03). Verstorben waren 148 vs. 171 Patienten.

Bei weiteren sekundären Endpunkten, der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und der Wahrscheinlichkeit einer zweiten Progression

oder von Tod (PFS2) profitierten jeweils Patienten des (Ola+Abi)-Arms (TFST: HR 0,86 95% KI [0,66–1,12]; $p=0,29$ und PFS2: HR 0,83 [0,66–1,03] $p=0,11$)

Die Anzahl Patienten mit HRRm inklusive BRCAm war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Der Vergleich des rPFS ergab für alle Biomarker-Subgruppen eindeutig einen Vorteil für die Therapie mit Ola+Abi (Abb. 2). Insbesondere Patienten mit und ohne HRRm-Status einschließlich des BRCAm-Status profitierten davon.

Die Ergebnisse zu Sicherheit und Tolerierbarkeit blieben unverändert, Anämie war das häufigste unerwünschte Ereignis. *jfs* ◀

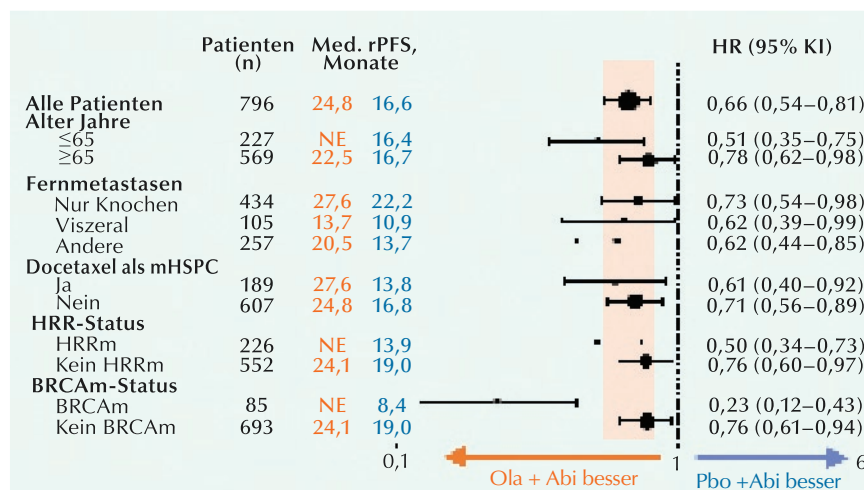


Abb. 2: PROpel: Subgruppen-Analyse des rPFS. Ein rPFS-Vorteil von Ola + Abi vs. Pbo + Abi wurde für alle Patienten-Subgruppen inklusive der HRRm- und BRCAm-Subgruppen festgestellt.

Saad F, Armstrong AJ, Thiery-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). Ann Oncol 33 (suppl_7): S616.

Hormone

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) Cabozantinib plus Atezolizumab: Ergebnisse einer Expansionskohorte in COSMIC-021

Patienten mit mCRPC haben nach den neuen Hormontherapien wenige Behandlungsoptionen. Diesbezüglich wurde Cabozantinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor mit immunmodulatorischen Eigenschaften, in Kombination mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab in einer Expansionskohorte von COSMIC-021 bewertet.

• Mit der Kombination von Cabozantinib plus Atezolizumab wird bei mCRPC-Patienten einschließlich denen mit Viszeralmetastasen oder messbarer extrapelviner Lymphadenopathie nach neuer Hormontherapie Antitumoraktivität erzielt.

In der fortlaufenden Phase-1b-Open-label-Studie COSMIC-021 wurden in der Expansionskohorte sechs mCRPC-Patienten mit radiographisch bestätigten Weichteilmetastasen nach der Behandlung mit Enzalutamid, Abirateron oder beiden und einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 mit Cabozantinib p.o. 40 mg/Tag und Atezolizumab i.v. 1200 mg alle 3 Wochen behandelt. Primärer Endpunkt war die vom Prüfarzt per RECIST 1.1 festgestellte objektive Ansprechrate (ORR).

Es wurden 132 mCRPC-Patienten aufgenommen, von denen 101 (77%) Viszeralmetastasen oder eine messbare extrapelvine Lymphadenopathie (Vomel) hatten. Bei den anderen 31 Patienten lagen eine messbare Beckenadenopathie oder Weichteilmetastasen vor. Zum Daten-Cutoff betrug die mediane Dauer des Follow-up 15,2 Monate.

Die vom Untersucher bei allen Patienten festgestellte ORR betrug 23% (31/132) mit drei (2%) bestätigten Komplettansprechen (CR) und 28 (21%) bestätigten partiellen Ansprechen (PR). Bei Patienten mit Vomel waren es 27% (27/101) mit zwei (2%) bestätigten Komplettansprechen und 25 (25%) partiellen Ansprechen.

Die Tumorlast bei den Respondern deckte sich zu Baseline mit der in der gesamten Studienpopulation. Die mediane Summe der Durchmesser von Zielläsionen betrug 51,4 mm bei Respondern vs. 43,6 mm bei allen Patienten. Die Regression der Zielläsionen wurde vom Prüfarzt bei 99 (77%) von 128 bewertbaren Patienten festgestellt (Abb.). Bei einer verblindeten unabhängigen Prüfungskommission waren es 84 (70%) von 120.

Die vom Prüfarzt ermittelte mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,7 Monate bei allen Patienten and 1,7 Monate in der Subgruppe mit

Vomel. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 8,3 Monate bei allen Patienten und 6,9 Monate in der Vomel-Subgruppe. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff hielt das Ansprechen bei vier Patienten mit Vomel weiterhin an.

Sicherheit

Grad 3/4 behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (bbUE) wurden bei 55% (72/132) der Patienten registriert. Die häufigsten bbUE waren Lungenembolie (11), Diarrhoe (9), Fatigue (9) und Hypertonie (9). Ein bbUE Grad 5 war auf Dehydrierung zurückzuführen. Bei 28 von 132 (21%) Patienten führten bbUE zum Abbruch von einer der Studienmedikationen.

Red. ◀

Agarwal N, McGregor B, Maughan BL, et al. 2022. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial (COSMIC-021). *Lancet Oncol* 23:899–909.

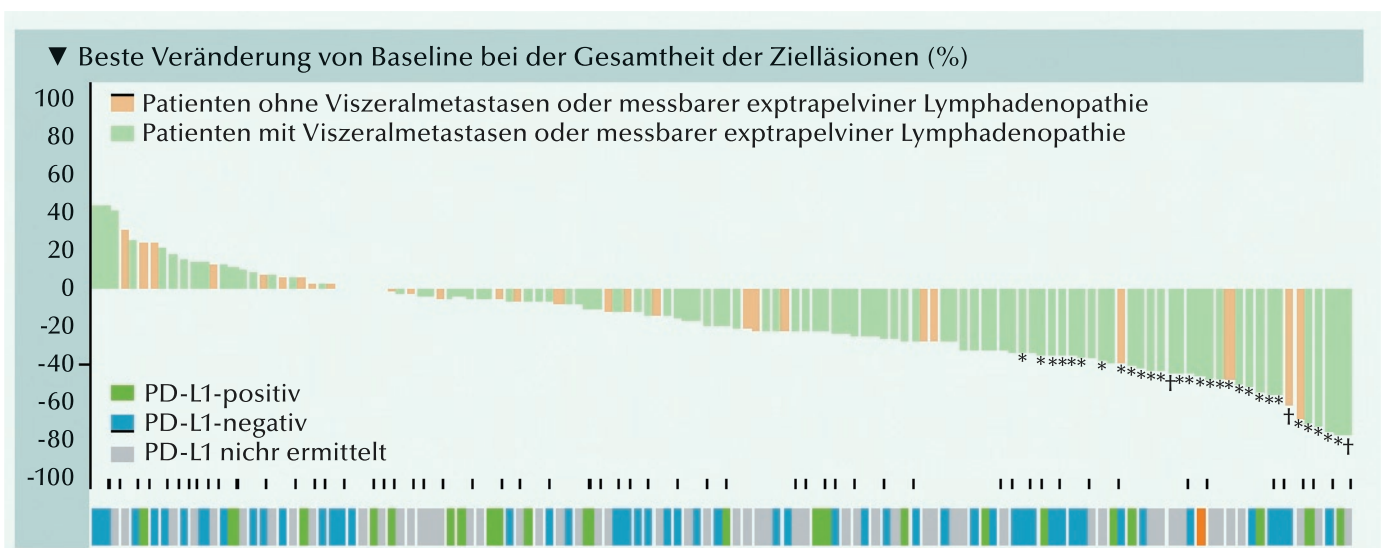


Abb.: Wasserfall-Plot der besten Veränderung der Tumorläsionen bei einzelnen Patienten gemäß Prüfarzt (n=128). Maximale prozentuale Reduktion oder minimale prozentuale Zunahme der Durchmesser der Zielläsionen. *Partielles Ansprechen. †Komplettansprechen.

Anzeige

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) Sicherheit und Effektivität der ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 Radio- ligandentherapie kurz nach dem Versagen von ²²³Radiumdichlorid

Mit dem prostataspezifischen Membranantigen (PSMA) als Ziel werden der Alphastrahler ²²³Radiumdichlorid (²²³Ra) und der Betastrahler ¹⁷⁷Lutetium (¹⁷⁷Lu) in der Therapie von fortgeschrittenem knochenmetastasiertem CRPC sequenziell eingesetzt. Auch wenn das üblicherweise praktiziert wird, ist nicht geklärt, ob Metastasenorte, die gegenüber der Alphastrahlung refraktär geworden sind, mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 effektiv weiterbehandelt werden können. Weiterhin sollte angesichts des jeweiligen myelotoxischen Potentials geklärt werden, ob die Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kurz nach ²²³Ra als sicher gelten kann.

- Bei progredienten knochenmetastasierten CRPC-Patienten ist der umgehende Beginn mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nach dem Versagen von ²²³Ra effektiv und hat ein hinnehmbares Toxizitätsprofil.

In der retrospektiven Studie wurden die Krankenakten von Männern (medianes Alter 73 Jahre, Bereich 63–89 Jahre) mit progressivem mCRPC analysiert, die innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Verabreichung von ²²³Ra mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 begonnen hatten. Ihnen waren median vier und insgesamt 120 Zyklen von ²²³Ra sowie median 4 Zyklen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verabreicht worden.

Bei 28 Patienten mit Knochenmetastasierung unter einer Radioligandentherapie (RLT) mit ²²³Ra, wurde mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 was innerhalb von 5±3 Wochen nach der letzten Verabreichung von ²²³Ra begonnen.

Ansprechen und Überleben

Insgesamt 131 Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 6 bis 8 Wochen durchgeführt. Die Patienten erhielten im Median vier Zyklen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit einer mittleren Aktivität von 6,5±1,2 GBq pro Zyklus und erreichten eine mittlere kumulative Aktivität von 30,7±23,4 GBq.

Einen PSA-Abfall von ≥50% erreichten 18 Patienten 12 Wochen nach dem ersten Behandlungszyklus. In sieben Fällen wurde ein PSA-Anstieg von >25% PSA registriert.

In der Bildgebung bestand das Ansprechen auf ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei 11 Patienten in partiellem Ansprechen, bei 8 Patienten in stabiler Krankheit und bei 9 Patienten kam es zum Progress.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der gesamten Studienkohorte betrug 10 Monate und das Gesamtüberleben (OS) 18 Monate. PSA-Responder (≥50% PSA-Abfall nach 12 Wochen) hatten ein signifikant längeres PFS als Non-Responder (12 vs. 6 Monate; *p*=0,001) wie auch ein längeres OS (22 vs. 15 Monate; *p*=0,047) (Abb. A).

Patienten mit objektivem bildgebungsbasiertem partiellem Ansprechen hatten ein signifikant längeres OS als Patienten mit stabiler Krankheit oder Krankheitsprogress (37, 18 bzw. 11 Monate; Abb. B).

Insgesamt 17 der 28 Patienten erhielten nach der Krankheitsprogression Folgetherapien. Sie lebten wesentlich länger als diejenigen, die keine weitere lebensverlängernde Behandlung erhielten (28 vs. 12 Monate; *p*=0,026).

Sicherheit

Im Verlauf der Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 kam es zu geringfügig aber signifikant verringerten Absolutwerten der Konzentration des Hämoglobins (Hb), der Leukozytenzahl und Thrombozyten. Das mittlere Hb sank von 12,1±1,4 auf 10,1±2,1 g/dl (*p*=0,001), die Leukozytenzahl von 5,2±1,9 auf 4,0±1,6×10⁹/l (*p*<0,001) und die Thrombozyten von 189±51 auf 125±74 10⁹/l (*p*=0,011).

Bei sechs der 28 Patienten entwickelte sich nach dem letzten Zyklus mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 eine Hämatoxizität der Grade ≥3 mit Anämie (5), Leukopenie (4) und Thrombozytopenie (6). Alle sechs Patienten mit wesentlicher Hämatoxizität kamen in den Krankheitsprogress, der den Behandlungsabbruch zur Folge hatte. Einer der sechs Patienten erhielt neue Hormontherapien und lebte 11 Monate nach dem letzten Zyklus. Ein weiterer der sechs Patient erhielt Docetaxel sowie wiederholte Transfusionen und lebte 13 Monate. Die anderen starben innerhalb von vier Monaten nach dem letzten Behandlungszyklus. Red. ◀

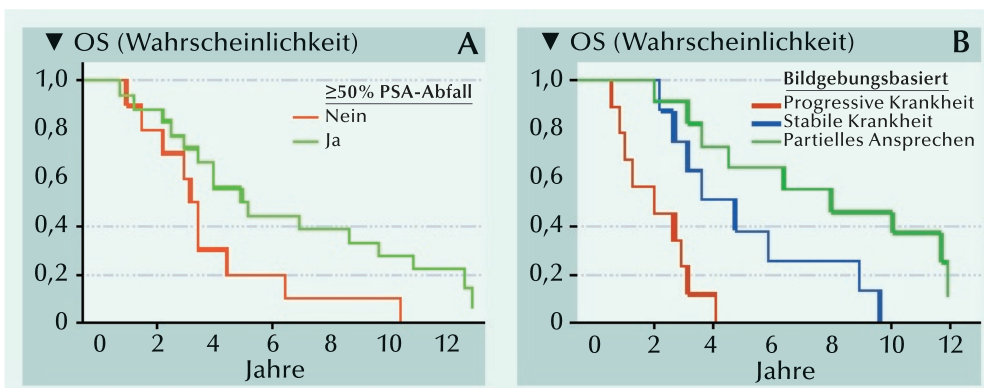


Abb.: Gesamtüberleben (OS) nach (A) PSA-Ansprechen und (B) bildgebungsbasiertem Ansprechen.

Baumgarten J, Groener D, Nguyen Ngoc C, et al. 2022. Safety and efficacy of ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617 radioligand therapy shortly after failing ²²³radium-dichloride. *Cancers* 14, 557.

Anzeige

Randomisierte Göteborg-Prostatakarzinom- (PCa)-Screening-Studie Mortalitätsreduktion nach 22 Jahren der PCa-Früherkennung

Die randomisierte Göteborg-Prostatakarzinom-Screening-Studie war mit 20.000 Männern (Geburtsjahr 1930–1944) ab 1994 durchgeführt worden. Von ihnen waren 10.000 Männer bis zum medianen Alter von 69 Jahren zweijährlich zum PSA-Test eingeladen worden. Dieser Screening-Gruppe (SG) waren 10.000 Männer als Kontrollgruppe (KG) zugeordnet. Nach 22-jährigem Follow-up wurde die Analyse publiziert.

- Mit regelmäßigem PSA-Testen ab 50 Jahren lässt sich die PCa-bedingte Mortalität deutlich senken.
- Bei einer gesteigerten Adhärenz, dem Screening bereits der Unter-60-Jährigen und die Fortführung über das 70. Lebensjahr hinaus wäre eine höhere Effektivität zu erwarten.
- Die zur Vermeidung eines Todesfalls benötigte Anzahl Screenings und Diagnosen spricht allerdings für ein hohes Maß an Überdiagnosen.

Im Verlauf von 22 Jahren waren 1.528 Männer in der SG mit PCa diagnostiziert – davon 482 außerhalb des Screening-Programms. In der KG waren es 1.124 Männer. An PCa-bedingten Todesfällen waren in der SG 112 gegenüber 158 in der KG aufgetreten. Das Verhältnis der Inzidenzraten (RR) von SG und KG betrug 1,42 und die RR der Mortalität 0,71. Die 22-Jahre kumulierte PCa-Mortalitätsrate betrug 1,55% in der SG und 2,13% in der KG. Die Adjustierung für Nichtteilnahme ergab ein RR der PCa-Mortalität von 0,59 (Abb.).

Es errechnete sich eine Anzahl von 221 Männern, deren Einladung

zum Screening erforderlich war und 9 dabei gestellte PCa-Diagnosen, um einen PCa-verursachten Tod zu verhindern.

Bei den zum Screening eingeladenen Männern war das Risiko für PCa-spezifischen Tod unter denen höher, die nie darauf angesprochen hatten oder erst im Alter über 60 damit begannen. Der positive Screening-Effekt auf die PCa-Mortalität verschwand ca. 10 Jahre nach der Beendigung des Programms mit 69 Jahren. Bei Nicht-Teilnehmern und Teilnehmern gab es 6,4% vs. 18,1%

PCa-Diagnosen und eine PCa-Mortalität von 2,0% bzw. 0,9%. Red. ◀

Fränlund M, Månsson M, Godtman RA, et al. 2022. Results from 22 years of followup in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. J Urol 13:915309.

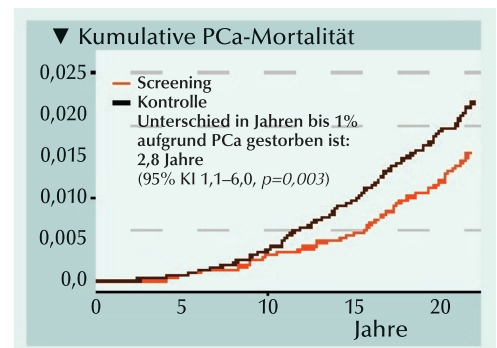


Abb.: PCa-Mortalität (19.894) bis 31.12.2016.

Zeitschrift und Internetportal für Urologie, Uro-Onkologie und Andrologie

urologen.info

Andrologie Uro-Onkologie Urologie

Göteborg-1 Prostatakarzinom-Screening-Studie

Zusammenhang zwischen Alter, Prostatakrebsrisiko und höherem Gleason-Score

Studien haben Zusammenhänge zwischen höherem Alter, erhöhtem Risiko für Prostatakrebs (PCa) und höherem Gleason-Score (GS) erkennen lassen. Die aktuelle Analyse hatte zum Ziel, diese Assoziationen in der randomisierten, bevölkerungsbasierten PCa-Screening-Studie Göteborg-1 zu untersuchen.

In den Screening- und Kontrollarm der Göteborg-1 Screening-Studie waren je 10.000 Männer im Alter von 50–64 Jahren randomisiert worden. Im Screeningarm waren sie zweijährlich bis zu einer Altersgrenze von 70 (67–71) Jahren zum PSA-Test eingeladen worden. Ein PSA-Wert ≥ 3 ng/ml veranlasste eine Prostatabiopsie (1995–2009 Sextantbiopsie, danach 10fach-Biopsie).

Es sollten die Hypothesen überprüft werden, (1) dass das Alter unabhängig mit dem Risiko einer PCa-Diagnose assoziiert sei, und (2) dass bei einer PCa-Diagnose, das Alter, die Screening-Runde und das Test-

jahr unabhängig mit dem Risiko eines PCa (GS ≥ 7) assoziiert seien.

Im Screeningarm wurden bei 7.625 Patienten mit zumindest einem PSA-Test insgesamt 1.022 PCa diagnostiziert (81% mit GS < 7 , 14% mit GS 3+4 und 5% mit GS 4+3); 54% wurden in den Runden 1–3 diagnostiziert und 66% bei ihrer ersten Biopsie.

Hypothese 1 bestätigte sich: Für das Risiko einer PCa-Diagnose, trug das Alter und darüber hinaus die Screening-Runde und das Testjahr signifikant zum Modell bei. Das relative Risiko unterschied sich je nach dem Testjahr vor und nach 2005. Vor 2005 stieg das Diagnoserisiko für nicht-signifikanten PCa vs.

kein PCa mit jedem höheren Lebensjahr um 9,8% und für signifikanten PCa vs. kein PCa um 20%. Nach 2005 waren es entsprechend 0,5% bzw. 8,2%.

Zur Hypothese 2 zeigte es sich, dass das Alter bei einer PCa-Diagnose wiederum signifikant zum Modell beitrug. Das Risiko für ein PCa GS 3+4 (vs. < 7) nahm bei jedem höheren Jahr um 11% zu. Für ein PCa GS 4+3 (vs. < 7) betrug der Risikoanstieg 8,5%. *Red. ◀*

Godtman RA, Kollberg KS, Pihl C-G, et al. 2022. The association between age, prostate cancer risk, and higher Gleason score in a long-term screening program: Results from the Göteborg-1 prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 82:311–317.

• Mit höherem Alter erhöhten sich sowohl das Risiko für Prostatakrebs als auch das Risiko für aggressiveren Prostatakrebs.

• Das erhöhte Risiko eines höheren Gleason-Scores bei älteren Männern sollte bei der Beratung bezüglich früher Diagnose und PCa-Behandlung berücksichtigt werden.

Göteborg-2 Prostatakarzinom-Screening-Studie Runde 2

Erhöhte PSA-Werte bedingen Magnetresonanztomographie

In der Göteborg-2-PCa-Screening (G2)-Studie wird ein PSA-Screening bewertet, bei dem auf einen erhöhten PSA-Spiegel zunächst eine Magnetresonanztomographie (MRT) folgt. Die Sicherheit eines 2-jährigen Intervalls sollte bei Männern untersucht werden, deren PSA zunächst positiv gescreent worden war, die aber eine negative MRT oder eine positive MRT mit negativer Biopsie hatten.

In G2 wurden 38.366 von 61.201 Männern (Alter 50–60 Jahre) randomisiert zum Screening eingeladen. Bei positiver MRT (PI-RADS-Score 3) war eine zielgerichtete Biopsie vorgesehen. Männer mit negativer MRT oder negativer Biopsie wurden nach 2 Jahren wieder eingeladen.

MRT-Ergebnisse Runde 2

Von 474 Männern mit erhöhtem PSA, die in Runde 1 entweder einen negativen MRI-Befund oder einen positiven MRI-Befund und eine negative Biopsie hatten, wiesen 383 beim Screening nach zwei Jahren einen anhaltend erhöhten

PSA-Wert auf. Von 376 in Runde 2 durchgeführten MRT-Scans wurden 335 als negativ bewertet.

Biopsie-Ergebnisse Runde 2

In Runde 2 wurden in zielgerichteten Biopsien bei 36 von 41 MRI-positiven Männern 14 PCa entdeckt (9 vom Gleason-Grad (GG) 1, 4 vom GG 2 und einer vom GG 3). Bei fünf Männern wurde die zielgerichtete Biopsie nach partizipativer Entscheidungsfindung verschoben. Weitere neun PCa (alle GG 1) wurden bei Männern mit systematischer Biopsie bei einem Cutoff-PSA von 3 ng/ml entdeckt. Sieben dieser Männer waren in beiden Runden MRI-negativ.

PRECISE-Scores

Die MRT-Scans (PI-RADS ≥ 3) beider Runden wurden bei Männern ohne PCa in Runde 1 durch zwei Radiologen nach PRECISE-Kriterien neu ausgewertet. Bei Männern mit fortgeschrittenen PRECISE-4-Läsionen wurden zwei PCa GG 1 entdeckt.

Intervall-Krebsdiagnosen

Zehn Intervall-PCa wurden diagnostiziert. Zwei GG 5 PCa waren PI-RADS 4 und 5 mit negativer Biopsie in Runde 1. *Red. ◀*

Wallström J, Geterud K, Kohestani K, et al. 2022. Prostate Cancer Screening with Magnetic Resonance Imaging: Results from the Second Round of the Göteborg Prostate Cancer Screening 2 Trial. *Eur Urol Oncol* 5:54–60.

• Ein 2-jähriges Screening-Intervall scheint bei Männern mit negativer MRI hinreichend sicher zu sein.

• Andererseits sollten Männer mit Läsionen von PI-RADS 4 und 5 und negativer Biopsie enger nachverfolgt werden.

Lokalisiertes Prostatakarzinom Enzalutamid-Monotherapie vs. Active Surveillance

Patienten, die sich mit lokalisiertem Prostatakarzinom sehr leichter bis intermediärer Risikostufe der aktiven Überwachung (AS; Active Surveillance) unterziehen, benötigen pharmakologische Interventionen zur Verzögerung der Prostatakrebs-Progression nach wie vor der prospektiven Bewertung. In der randomisierten klinischen Studie ENACT wurden bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko-Prostatakarzinom die Effektivität und die Sicherheit einer Behandlung mit Enzalutamid-Monotherapie plus AS gegenüber einer AS alleine verglichen.

• Die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studie lassen erkennen, dass eine Enzalutamid-Monotherapie gut vertragen wurde, und ein beträchtliches Ansprechen bei Patienten mit lokalisiertem Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko-Prostatakrebs zu verzeichnen war.

• Enzalutamid könnte sich als eine alternative Behandlungsoption für Patienten anbieten, die sich der AS unterziehen.

In ENACT, einer klinischen Open-label-Studie der Phase 2, unterzogen sich Patienten mit der innerhalb von sechs Monaten nach dem Screening erfolgten Diagnose eines lokalisierten Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko-Prostatakrebses an 66 US-amerikanischen und kanadischen Zentren der AS. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) einer Monotherapie mit Enzalutamid (160mg) für ein Jahr plus AS oder der fortgesetzten alleinigen AS zugewiesen. Die Überwachung der Patienten erfolgte über ein Behandlungsjahr und bis zu zwei Jahren Follow-up.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur PCa-Progression. Als pathologische Progression galten eine Zunahme des primären oder sekundären Gleason-Grades ≥ 1 oder ein höherer Anteil positiver Biopsiestanzen; therapeutisch: Frühestes Auftreten der primären Therapie für Prostatakarzinom (Prostatektomie, Bestrahlung, fokale Therapie oder eine systemische Therapie). Sekundäre Endpunkte umfassten die Inzidenz eines negativen Biopsie-

Ergebnisses, den Anteil positiver Stanzungen und die Inzidenz eines sekundären Anstiegs des PSA-Spiegels nach 1 und 2 Jahren.

Primärer Endpunkt

Die Progression des Prostatakarzinoms wurde bei 32 mit Enzalutamid behandelten Patienten (28,1%) und bei 42 (37,2%) der sich der AS unterziehenden Patienten festgestellt. Die mediane Zeit bis zur pathologischen oder therapeutischen PCa-Progression war in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Abb.). Allerdings war das Risiko der PCa-Progression unter der Behandlung mit Enzalutamid gegenüber der AS signifikant um 46% reduziert (HR, 0,54; $p=0,02$). Nach einem Jahr war die Inzidenz der pathologischen oder therapeutischen PCa-Progression mit Enzalutamid (7,9%) niedriger als bei der AS (23,0%) (Odds Ratio [OR], 0,3; $p<0,01$). Nach 2 Jahren war die Inzidenz in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (16,0% mit Enzalutamid vs. 16,4% mit AS).

Sekundäre Endpunkte

Nach einem Jahr war die Wahrscheinlichkeit einer negativen Biopsie bei der Behandlung mit Enzalutamid gegenüber AS signifikant erhöht (OR, 3,5; $p<0,001$). Nach 2 Jahren war der Unterschied statistisch nicht signifikant, obwohl es im Enzalutamid-Arm mehr Patienten mit negativer Biopsie als im AS-Arm gab. Der mittlere Anteil positiver Stanzungen war nach ei-

nem Jahr mit Enzalutamid deutlich geringer als mit AS. Nach zwei Jahren gab es zwischen beiden Behandlungsarmen zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den positiven Stanzungen, doch zwischen Baseline und dem Jahr 2 mit Enzalutamid gab es eine statistisch signifikante Abnahme von 6,7%.

Die Zeit bis zur PSA-Progression war bei der Behandlung mit Enzalutamid gegenüber AS um sechs Monate verzögert (HR, 0,71; $p=0,03$). Die Wahrscheinlichkeit eines sekundären Anstiegs des Serum-PSA-Spiegels nach einem Jahr war bei der Behandlung mit Enzalutamid gegenüber AS deutlich reduziert (OR, 0,1; $p<0,001$). Die Behandlung mit Enzalutamid war nicht mit einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der von den Patienten berichteten Ergebnisse assoziiert. Eine Ausnahme bildeten die sexuellen und physischen Funktionen.

Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (AE) unter der Behandlung mit Enzalutamid waren Fatigue (62 [55,4%]) und Gynäkomastie (41 [36,6%]). Im Enzalutamid-Arm starben drei Patienten, von denen allerdings keiner zum Todeszeitpunkt die Studienmedikation erhalten hatte. Keiner der Todesfälle wurde als behandlungsbezogen in Betracht gezogen. Das einzige AE im AS-Arm, das $\geq 5\%$ der Patienten betraf, war Hypertonie (8 [7,1%]).

Red. ◀

Shore HD, Renzulli J, MD; Fleshner NE, et al. 2022. Enzalutamide monotherapy vs active surveillance in patients with low-risk or intermediate-risk localized prostate cancer the ENACT randomized clinical trial. JAMA Oncol 8: 1128–1136.

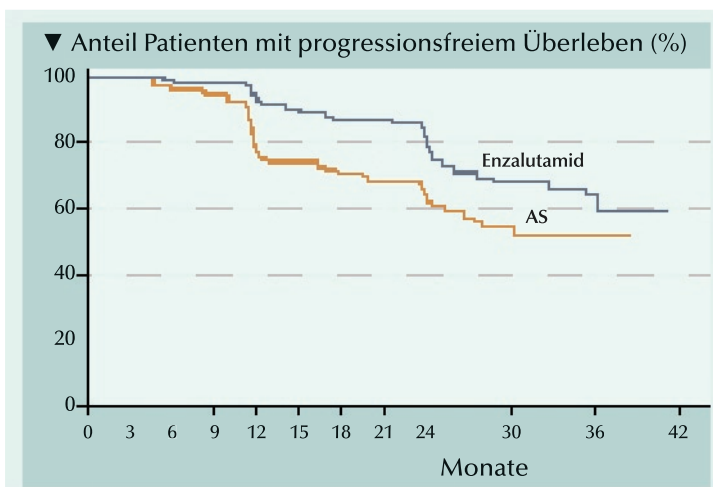


Abb.: Zeit bis zur pathologischen oder therapeutischen PCa-Progression.

Anzeige

Knochenmetastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (kmCRPC) Einfluss neuer Hormontherapien (Abirateron, Enzalutamid) auf die Entwicklung von Viszeral- und/oder Hirnmetastasen

• Die Ergebnisse der retrospektiven Analyse offenbaren bei knochenmetastasierten CRPC-Patienten nach 2011 eine erhöhte Inzidenz für Viszeral- oder Hirnmetastasen.

• Diese Erhöhung der Diagnosen von Viszeral- oder Hirnmetastasen stand allerdings nicht mit der Dauer einer Behandlung mit NHT im Zusammenhang.

• In der retrospektiven Real-World-Studie mit mCRPC-Patienten nach Progress unter Docetaxel wurde eine eindeutige Interaktion zwischen der Dauer eines ersten ARSI-Ansprechens und der Effektivität von Cabazitaxel ermittelt.

• Patienten mit Progress innerhalb von 12 Monaten mit dem ersten ARSI (schlechte ARSI-Responder), die mit Cabazitaxel behandelt wurden, hatten ein wesentlich längeres OS als vergleichbare Patienten, die kein Cabazitaxel erhalten hatten.

Seit 2004 hat sich mit Docetaxel-Chemotherapie die Inzidenz von Hirnmetastasen aber nicht die von Viszeralmetastasen erhöht. Aktuell wurde untersucht, ob die Anwendung der neuen Hormontherapien (NHT) das Risiko für die Entwicklung von Viszeral- oder Hirnmetastasen (VHM) erhöht.

In der Studie wurden kmCRPC-Patienten retrospektiv analysiert, die zwischen 2007 und 2015 behandelt worden waren. Primärer Endpunkt war die Frage, ob eine NHT-Behandlung mit einer erhöhten VHM-Inzidenz assoziiert war.

Von 187 in der Analyse berücksichtigten Patienten endete das Follow-up bei 61 vor Januar 2011 und bei 126 danach (Patienten der ersten bzw. zweiten Periode). In der Kohorte hatten 65 (34,8%) Patienten VHM entwickelt: 43 (23%) Leber-, 36 (19,3%) Lungen-, 15 (8%) Hirn- und 7 (3,7%) Nebennierenmetastasen.

VHM waren bei Patienten der zweiten Periode häufiger (39,7%) als bei Patienten der ersten Periode (24,6%, $p=0,04$). Patienten mit VHM-Entwicklung hatten davor häufiger und für längere Zeit NHT erhalten als Patienten ohne VHM. Responder auf NHT (>6 Monate) entwickelten seltener VHM als Patienten mit NHT für eine kürzere Zeitspanne ($p=0,007$). Je länger mit NHT behandelt worden war, desto geringer war das VHM-Risiko. Risikofaktoren für VHM waren ein Alter <70 (HR: 3,33) und ein niedriger PSA-Spiegel (<10 ng/ml) bei der Diagnose (HR: 1,58).

Das mediane OS war bei Patienten der zweiten Periode länger

als bei Patienten der ersten Periode (28,5 vs. 16,3 Monate; HR: 1,57). Das mediane OS seit der mCRPC-Diagnose betrug 24,7 Monate. Patienten der ersten Periode ohne VHM hatten ein medianes OS von 15,6 Monaten vs. 17,3 Monate bei denen mit VHM. Patienten der zweiten Periode ohne VHM hatten ein medianes OS von 25,5 Monaten vs. 31,8 Monate bei denen mit VHM. *Red. ◀*

Pobel C, Laurent E, Florence A-M, et al. 2022. Impact of novel hormonal agents (abiraterone, enzalutamide) on the development of visceral and/or brain metastases in patients with bone-metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 20:495.e1–495.e9.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) Real-World-Anwendung von Cabazitaxel: Auswirkung des Ansprechens auf den ersten ARSI

In der Behandlung des mCRPC nach Docetaxel hatte Cabazitaxel gegenüber Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (ARSI) ein überlegenes PFS und OS in der Drittlinie bei Patienten, die unter dem ersten ARSI innerhalb von 12 Monaten in den Progress kommen. Aktuell interessierte der Einfluss des Ansprechens auf den ersten ARSI bezüglich der Ergebnisse mit Cabazitaxel bei Real-World-Patientenpopulationen.

In der retrospektiven Studie wurden Fälle von mCRPC-Patienten hinsichtlich der Anwendung von Cabazitaxel begutachtet und diese mit den Charakteristika der Patienten in Beziehung gesetzt. Bei den Cabazitaxel-behandelten Patienten wurden Gesamt- und progressionsfreies Überleben (OS bzw. PFS) stratifiziert nach der Zeit bis zur Progression unter dem ersten ARSI bewertet (≤ 12 oder > 12 Monate d.h. schlechte bzw. starke Responder auf ARSI).

Von 592 mCRPC-Patienten mit Krankheitsprogress nach Docetaxel

hatten 403 (68%) einen weiteren Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten mit dem ersten ARSI (schlechte Responder). Diese schlechten ARSI-Responder hatten verglichen mit den starken Respondern ein kürzeres OS (12,3 vs. 24,8 Monate, $p < 0,001$). Ihr OS war allerdings bei denen, die Cabazitaxel erhielten deutlich länger als bei denen, die nicht mit Cabazitaxel behandelt wurden (16,9 vs. 10,3 Monate, $p=0,015$). Dagegen war bei den starken ARSI-Respondern mit Cabazitaxel kein Überlebensbenefit gegenüber den Nicht-Respondern

erzielt worden (17,1 vs. 32 Monate, $p=0,084$).

Die Anwendung von Cabazitaxel war bei starken Respondern auf ARSI in der Erstlinie nach Docetaxel gegenüber der Nicht-Anwendung von Cabazitaxel mit erheblich verkürztem PFS assoziiert (3,5 vs. 14,7 Monate, $p < 0,001$). Bei schlechten Respondern machte die Anwendung von Cabazitaxel hingegen keinen Unterschied. *Red. ◀*

Watson AS, Gagnon R, Batuyong E, et al. 2022. Real-World cabazitaxel use and outcomes in metastatic castrate-resistant prostate cancer: The impact of response to first ARPI. Clin Genitourin Cancer 20:496.e1–496.e9.

Anzeige

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Auswirkungen von Enzalutamid auf die Lebensqualität basierend auf der vorausgegangenen Therapie

In ARCHES hatte sich bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) bei Ergänzung der Androgendeprivationstherapie (ADT) plus Enzalutamid das radiographische progressionsfreie Überleben versus alleiniger ADT verbessert. Derweil die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in der Intent-to-Treat-Population allgemein erhalten blieb, wurde in bestimmten Subgruppen zudem noch der vom Patienten dokumentierte Therapieerfolg (PRO) analysiert.

• Bei bestimmten Subgruppen von Patienten bietet Enzalutamid plus ADT klinische Vorteile gegenüber einer ADT alleine.

• Dabei wird das Nichtvorhandensein von Schmerzen und eine hohe HRQoL mit verzögerter Verschlechterung bei mehreren HRQoL-Messgrößen aufrechterhalten.

A RCHES war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-3-Studie. Patienten mit mHSPC erhielten Enzalutamid (ENZA; 160 mg/d) plus ADT (n=574) oder Placebo plus ADT (n=576). Die zu Baseline, in Woche 13 und alle 12 Wochen bis zur Progression ausgefüllten Fragebögen umfassten den Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P), den Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) und den Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D-3L mit einer visuellen Analogskala (VAS). Die PRO-Endpunkte waren die Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (ZBEKV) der HRQoL oder der Schmerzen. Subgruppen beinhalteten das prognostische Risiko,

Schmerzen/HRQoL, vorausgegangene Docetaxel- und lokale Therapie (radikale Prostatektomie [RP] and/oder Strahlentherapie [RT]).

Vorausgegangene Therapie

Verzögerungen der medianen ZBEKV gemäß der EQ-5D-5L-VAS-Scores für ENZA plus ADT vs. PBO plus ADT wurden bei Patienten mit vorausgegangener lokaler Therapie ermittelt (17,1 vs. 11,1 Monate; Hazard Ratio [HR]: 0,62 – ferner bei vorheriger ST (nicht erreicht [NE] vs. 11,0 Monate; HR: 0,59), bei vorheriger RP (NE vs. 11,1 Monate; HR: 0,58), bei keiner vorherigen RP (16,8 vs. 13,9 Monate; HR: 0,81) sowie bei Patienten mit keiner vorherigen Docetaxel-Therapie (16,8 vs. 13,7 Monate; HR: 0,75). Eine Verzögerung der medianen ZBEKV mit ENZA vs. PBO wurde bei schlimms-

ten Schmerzen in der Gruppe mit vorheriger ST erreicht (NE vs. 14,1 Monate; HR: 0,56). Weitere Verzögerungen der ZBEKV zugunsten von ENZA wurden bei der Darmfunktion bei Patienten ohne vorherige lokale Therapie (22,3 vs. 17,0 Monate; HR: 0,74), ohne vorheriger ST (19,5 vs. 17,0 Monate; HR: 0,76) und ohne vorherige Prostatektomie (22,3 vs. 16,8 Monate; HR: 0,76) festgestellt. Ferner bestanden bei einigen Subgruppen Verzögerungen der ZBEKV bei emotionalen und dem sozialen/familiären Wohlbefinden.

Baseline-Prognoserisiko

Bei Hochrisiko-Patienten waren die mediane ZBEKV der schlimmsten Schmerzen und der Schwere der Schmerzen mit ENZA plus ADT numerisch länger als mit PBO plus ADT (**Abb.**). Zudem war die ZBEKV für Blasensymptome bei beiden Behandlungen nicht erreicht (HR: 0,68) (**Abb.**). Bei Niedrigrisiko-Patienten war die ZBEKV des EQ-5D-5L-VAS-Scores mit ENZA vs. PBO verzögert (17,1 vs. 13,9 Monate; HR: 0,76) (**Abb.**). Es gab keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Baseline-Schmerzen

Bei Patienten mit leichten Schmerzen zu Baseline war die ZBEKV mit ENZA plus ADT vs. PBO plus ADT verlängert (19,5 vs. 12,2 Monate; HR: 0,69). *Red. ◀*

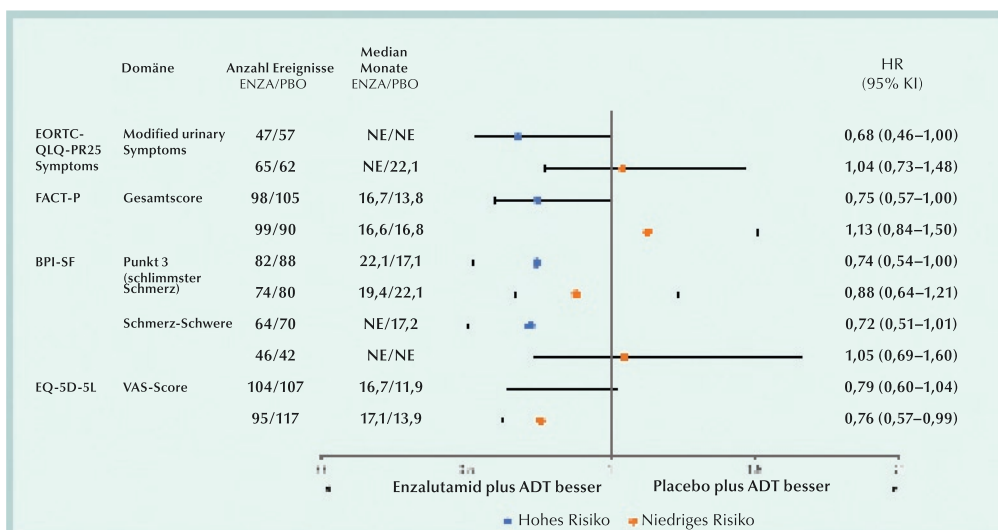


Abb.: Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung des EORTC-QLQ-PR25-Blasensymptom-Scores, des FACT-P-gesamt-, physisches Wohlbefinden- und Prostatakrebs Subskala-Schmerzdomänen-, BPI-SF-Scores und des EQ-5D-5L-VAS-Score bei Patienten mit Hochrisiko- oder Niedrigrisiko-Krankheit. BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC QLQ-PR25, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate-25; FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; NE, nicht erreicht.

Stenzl A, Szmulewitz RZ, Petrylak D, et al. 2021. The impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, risk, and symptom subgroups. *Prostate* 82:1237–1247.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (aRCC)

Anhaltende Wirksamkeit von Lenvatinib plus Pembrolizumab vs. Sunitinib sowie Einfluss von Folgetherapien: Update der CLEAR-Studie

In der Primäranalyse der randomisierten Open-label-Phase-3-Studie CLEAR hatten sich für aRCC-Patienten mit LEN + PEMBRO vs. SUN in der Erstlinie signifikant günstigere und klinisch bedeutsame Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens (PFS), des Gesamtüberlebens (OS) und der objektiven Ansprechrates (ORR) herausgestellt (Motzer, 2021, NEJM 384:1289).

In der deskriptiven Analyse des Follow-up wurden aktualisierte Ergebnisse für PFS, OS, ORR und Dauer des Ansprechens (DOR) nach unabhängigem Radiologie-Review (IRR) per RECIST v1.1 für LEN + PEMBRO vs. SUN wie auch eine exploratorische Subgruppenanalyse der Patienten, die nach 2 Jahren mit protokollgemäßem PEMBRO mit einer LEN-Monotherapie fortführen [1].

Nach einem medianen Follow-up von ~33 Monaten erreichte das mediane PFS im (LEN+PEMBRO)-Arm 23,3 Monate vs. 9,2 Monate im SUN-Arm (Abb. 1). Als 24-Monate OS-Rate errechneten sich 80,2% vs. 69,7%.

Für die vom IRR bewertete ORR ergaben sich 71% (252/

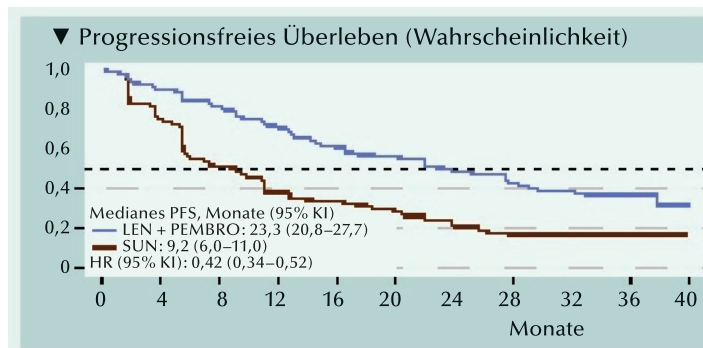


Abb. 1: Anhaltende Verbesserung des PFS mit LEN + PEMBRO vs. SUN.

355) für LEN + PEMBRO vs. 36,1% (129/357) für SUN. Als komplettes und partielles Ansprechen wurden 61/191 bzw. 15/114 eingestuft. Die DOR erreichte 26 Mo-

nate mit LEN + PEMBRO vs. 14,7 Monate mit SUN.

Patienten (101/355), die nach vollendeten 2 Jahren mit PEMBRO eine LEN-Monotherapie fortsetzten, hatten einen anhaltenden klinischen Benefit (Abb. 2).

In einer vorgegebenen Analyse wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jedweder Ursache unter der Nächstlinientherapie (PFS2) bei allen Patienten im (LEN+PEMBRO)-Arm vs. allen Patienten im SUN-Arm verglichen [2]. Bei ersteren war das PFS2 länger als im SUN-Arm (median: nicht erreicht vs. 28,7 Monate (Abb. 3). Der PFS2-Benefit war von der MSKCC- oder der IMDC-Risikogruppe unabhängig. Die häufigsten Folgetherapien waren Cabozantinib (14,9%) bzw. Nivolumab (39,8%).

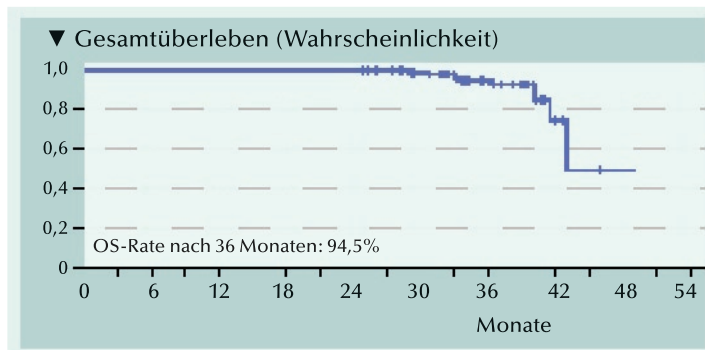


Abb. 2: OS nach 2 Jahren mit Pembro und Fortsetzung mit LEN-Monotherapie.

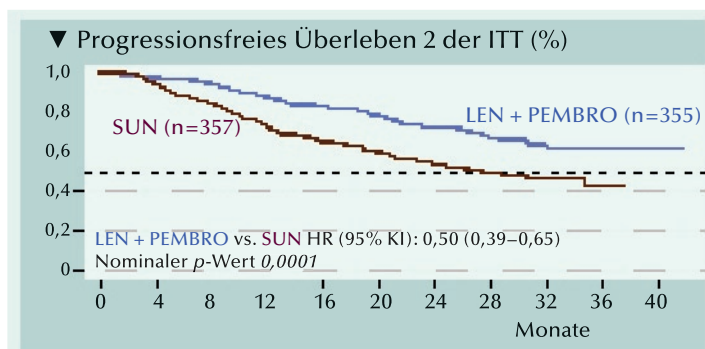


Abb. 3: Längeres PFS2 im (LEN+PEMBRO)-Arm vs. SUN-Arm. PFS2 = Zeit von Randomisierung bis zum Ereignis (Progression oder Tod) unter der Folgetherapie.

• Das verlängerte (median ~ 33 Monate) Follow-up der CLEAR-Studie bestätigt den klinisch bedeutsamen Benefit der Primäranalyse für LEN + PEMBRO vs. SUN durch anhaltende Wirksamkeit von PFS, OS und ORR.

• Im (LEN+PEMBRO)-Arm war die CR-Rate von 16,1% (n=57) in der Primäranalyse auf 17,2 (n=61) gestiegen.

• Ein hoher Anteil Patienten (101/355) absolvierte 2 Jahre mit PEMBRO und blieb mit fortgesetztem klinischem Benefit auf einer LEN-Monotherapie.

• Patienten mit aRCC, die dem Erhalt von LEN + PEMBRO zugewiesen worden waren, hatten eine 50%ige Risikoreduktion für Progression oder Tod unter einer Zweitlinientherapie gegenüber jenen, die dem SUN-Arm zugewiesen worden waren.

• Der PFS2-Vorteil mit LEN + PEMBRO vs. SUN ist unabhängig von der MSKCC- oder IMDC-Risikogruppe.

• Die Therapie mit LEN + PEMBRO hat einen langfristigen Effekt auf den gesamten Krankheitsverlauf. Rezidive werden reduziert, treten später auf und nur halb so viele Patienten benötigen eine Zweitlinientherapie.

[1] Porta CG, Eto M, McGregor FY, et al. 2022. Updated efficacy of lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma in the CLEAR study. Ann Oncol 33(suppl_7) DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.1552.

[2] Voss MH, Powles T, Motzer RJ, et al. 2022. Impact of subsequent therapies in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) receiving lenvatinib plus pembrolizumab (LEN + PEMBRO) or Sunitinib (SUN) in the CLEAR study. J Clin Oncol 40(16_suppl) 4514-4514.

Roboterassistierte Adrenalektomie – Update einer Fallserie

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



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

Einleitung

Mit einer Häufigkeit von 8,7% in Sektionsstudien gehören Raumforderungen der Nebennieren (NN) zu den häufigsten Tumoren des Menschen [1]. Durch Weiterentwicklung der radiologischen Bildgebung ist die Prävalenz von Nebennierentumoren in den letzten Jahrzehnten erheblich angestiegen [2]. In den meisten Fällen werden diese Tumore jedoch per Zufall entdeckt. In 2020 hat unsere Arbeitsgruppe bereits über zwei Fälle mit erheblicher Tumorgroße und vermuteter Hormonaktivität berichtet, welche minimalinvasiv operiert werden konnten [3]. Dies sollte exemplarisch zeigen, was heutzutage durch die Entwicklung auf dem Gebiet der robotischen Chirurgie möglich ist. Mittlerweile konnten weitere Patienten operiert werden. Die aktuelle Arbeit fasst nun diese Erfahrung in einer kleinen Fallserie zusammen.

Fallserie

Bisher wurden insgesamt 8 Patienten zwischen April 2019 und August 2022 an unserer urologischen Klinik operiert. Diese Operationen wurden ausnahmslos minimalinvasiv-laparoskopisch, roboterassistiert

durchgeführt. Hierfür wird das Da Vinci®-System (Intuitive Surgical) genutzt. Von den 8 Patienten waren drei weiblich und fünf männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 65,3 Jahren (48–78). Der durchschnittliche BMI bei 27,25 kg/m² (21–32). Vier Patienten hatten einen ASA-Score von II und vier einen ASA-Score III. In 5 Fällen betraf es die linke Seite und in 3 Fällen die rechte Seite. Die präoperativen Parameter sind nochmals in **Tabelle 1** dargestellt.

Die **Abbildungen 1 bis 2** zeigen exemplarisch zwei intraoperative Bilder eines Nebennierentumors und die Situation nach Resektion. Die **Abbildung 3** zeigt den Tumor nochmals nach Bergung.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Tumorgroße lag bei 6,36 cm (2,6–12,0). Die Operationsdauer lag durchschnittlich bei 137 min (97–194), wovon die Konsolenzeit 88,5 min (58–123) betrug. Der durchschnittliche Hb-Abfall innerhalb der ersten 24 Stunden nach Operation wurde mit 2,0 g/dl (0,9–2,9) ausgewertet. Signifikante Komplikationen nach Clavien-Dindo traten nicht

auf und nach durchschnittlich 5,6 Tagen (4–8) wurden die Patienten entlassen. Betrachtet man die endgültige Histologie, so fanden sich 6 Nebennierenrinden-Adenome, ein Schwannom und ein Myolipom. Die Ergebnisse sind tabellarisch in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Diskussion

Seit unserem Fallbericht 2020 [3] mit der Veranschaulichung des Standes der minimalinvasiven Chirurgie im Bereich des Retroperitoneum, hat sich unserer Erfahrung nach die roboterassistierte Adrenalektomie in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht deutlich weiterverbreitet. Dies steht im Kontrast zu einer 2017 publizierte Analyse des Skandinavischen Qualitätsregisters SQRTPA, wonach dort bereits die Hälfte der minimal-invasiven Nebennierenoperationen in Schweden roboterassistiert erfolgte [4].

Die Erfahrung aus der dargestellten Fallserie bestätigt die mittlerweile vorliegende Studien-Evidenz der letzten Jahre. So konnte in retrospektiven Studien mit über 1.000 Patienten, gezeigt werden, dass die Hospitationszeit und die Komplikationsraten nach einem roboterassistierten Verfahren signifikant niedriger sind, als bei der konventionellen Laparoskopie [5, 6]. Ein systematisches Review aus 27 Studien kam zu dem Ergebnis, dass die roboterassistierte Adrenalektomie, im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie, mit einer signifikant kürzeren Hospitationszeit, trotz längerer Operationszeit einhergeht [7].

Wir sehen weiterhin die Vorteile des minimalinvasiven-roboterassistierten Vorgehens. Es gilt jedoch unverändert der Grundsatz, dass eine genaue präoperative Diagnostik und

Tab. 1: Präoperative Parameter

	OP-Datum	Geschlecht	BMI (kg/m ²)	ASA-Score	Alter (Jahre)	Seite
1	04/2019	M	21	II	67	li
2	03/2020	M	27	II	78	li
3	10/2020	M	26	III	70	li
4	07/2021	F	29	II	52	re
5	08/2021	M	28	II	68	re
6	10/2021	M	32	III	76	re
7	08/2021	F	28	III	48	li
8	08/2022	F	27	III	64	li

Planung des operativen Vorgehens, sowie eine entsprechend fundierte Expertise unabdingbar sind. Makay et al. [8] bestätigt diese Ansicht. So konnte seine Arbeitsgruppe in einer Übersicht zeigen, dass die Operationszeiten stark variieren können und dass dies von der Erfahrung des Operateurs, des Assistenten und der Tumorgroße abhängig ist.

Schlussfolgerung

Die roboterassistierte, laparoskopische Adrenaektomie ist eine sichere Technik zur Resektion verschiede-

Tab. 2: Ergebnisübersicht

	OP-Zeit (Min.)	Tumorgroße (cm)	Histologie	Hb-Abfall (mg/dl)	Stat. Aufenthalt (Tage)	Konsolenzeit (Min.)	Zusätzliche Operation
1	194	12	Schwannom	2,9	5	123	Perineale Prostatabiopsie
2	119	6,5	Rindenadenom	2,1	5	76	keine
3	153	6	Myolipom	1,5	6	118	keine
4	111	7	Rindenadenom	1,5	5	91	keine
5	131	4,5	Rindenadenom	2,3	4	86	keine
6	164	8	Rindenadenom	2,2	7	85	keine
7	97	2,6	Rindenadenom	0,9	5	71	keine
8	130	4,3	Rindenadenom	2,6	8	58	TUR-Blase

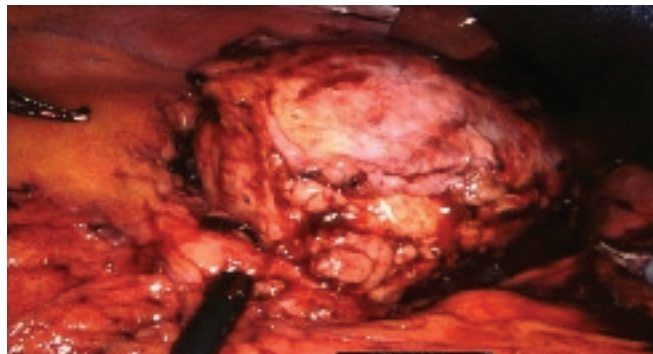


Abb. 1: Nebennierentumor.

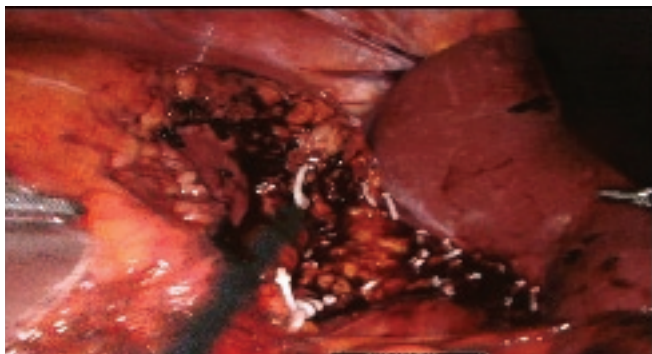


Abb. 2: Nebennierenloge nach Tumorresektion.

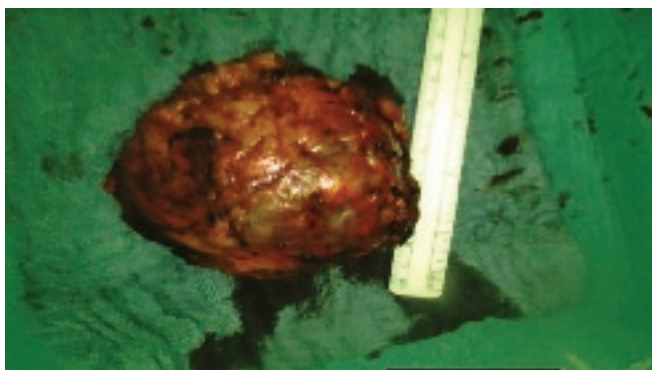


Abb. 3: Nebennierentumor ex vivo.

ner Entitäten von Nebennierentumoren. Entsprechend der derzeitigen Studienlage scheint sie der konventionellen Laparoskopie überlegen zu sein. Die zunehmende Verfügbarkeit der roboterassistierten Technologie wird zur weiteren Verbreitung beitragen. Eine entsprechende Expertise in der Nieren- und Nebennierenchirurgie ist jedoch essentiell.



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

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

Literatur:

- [1] Young WF, Jr. 2007. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356: 601-610.
- [2] Hammarstedt L, Muth A, Wangberg B, et al. 2010. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol* 51: 1149-1156.
- [3] Hager B, Kliebisch S, Weingärtner K, Seggewiß-Bernhardt R, Zugor V. 2020. Roboterassistierte Adrenaektomie – aktuelle Berichte aus der Klinik. *urologen.info* 3: 94-95.
- [4] Thompson LH, Nordenstrom E, Almquist M, et al. 2017. Risk factors for complications after adrenalectomy: results from a comprehensive national database. *Langenbecks Arch Surg* 402: 315-322.
- [5] Vatasever S, Nordenstrom E, Raffaelli M, et al. 2022. Robot-assisted versus conventional laparoscopic adrenalectomy: Results from the EUROCRINE Surgical Registry. *Surgery* 171: 1224-1230.
- [6] Zhu W, Wang S, Du G, et al. 2019. Comparison of retroperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: a single-center retrospective study. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 111.
- [7] Economopoulos KP, Mylonas KS, Stamou AA, et al. 2017. Laparoscopic versus robotic adrenalectomy: A comprehensive meta-analysis. *Int J Surg* 2017; 38: 95-104.
- [8] Makay O, Erol V, Ozdemir M. 2019. Robotic adrenalectomy. *Gland Surg* 8: S10-S16.

Fortgeschrittenes nicht klarzelliges Nierenzellkarzinom Sicherheit und Effektivität von Nivolumab plus Ipilimumab: Ergebnisse der CheckMate 920

• Bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem nicht klarzelligem NZK mit Nivolumab plus Ipilimumab erschienen im Sicherheitsprofil keine neuen Signale.

• Die Antitumoraktivität, das Überleben sowie anhaltenes Ansprechen bei Patienten mit papillärer und nicht klassifizierter Histologie waren vielversprechend.

• Insgesamt sprechen die Daten von CheckMate 920 für Nivolumab plus Ipilimumab als Option für eine Erstlinienbehandlung selektierter Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem nicht klarzelligem NZK.

In CheckMate 920, einer klinischen Multi-Kohortenstudie der Phase 3b/4, wurden Sicherheit und Effektivität von Nivolumab plus Ipilimumab bei Patienten mit zuvor nicht behandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) und Merkmalen, die in klinischen Phase-3-Studien zumeist ausklammert sind, bewertet.

In Kohorte 2 von CheckMate 920 erhielten Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem/metastasiertem nicht klarzelligem NZK, einem Karnofsky Performance-Status $\geq 70\%$ und jedweden IMDC-Risikos bis zu vier Dosen Nivolumab 3 mg/kg plus Ipilimumab 1 mg/kg alle 3 Wochen und danach Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen für ≥ 2 Jahre oder bis zum Progress/nicht erträglicher Toxizität. Primärer Endpunkt war die Inzidenz immunvermittelter unerwünschter Ereignisse (AE) der Grade ≥ 3 . Hauptsächlich sekundäre Endpunkte enthielten die objektive Ansprechrates (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS; beide vom Prüfarzt ermittelt) und die Dauer des Ansprechens (DOR).

Patienten und Exposition

Die Kohorte 2 umfasste 52 Patienten mit dem medianen Alter von 64 (23–86) Jahren. In 82,7% Fällen war das IMDC-Risiko intermediär/ungünstig. Bei 28,8% Patienten lagen sarkomatoide Merkmale vor. Die meisten Patienten hatten einen histologischen Subtyp „nicht

klassifiziert“ (42,3%) oder papillär (34,6%). Von den 15 Patienten mit sarkomatoiden Merkmalen zu Baseline hatten acht eine nicht klassifizierte Histologie, drei papillären, drei chromophoben und einer Sammelrohrkrebs.

Median wurde 3,5 (0,0–25,8) Monate mit Nivolumab und 2,1 (0,0–3,9) Monate mit Ipilimumab behandelt. Die mediane Anzahl erhaltener Dosen Nivolumab betrug 4,5 (1–28) und von Ipilimumab 4,0 (1–4).

Sicherheit

Immunbezogene AE der Grade 3/4 waren Diarrhoe/Colitis, Ausschlag, Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nebenniereninsuffizienz, Hepatitis und Hypophysitis. Patienten mit immunvermittelten AE der Grade 3–4 kamen zumeist darüber hinweg.

Behandlungsbezogener AE aller Grade traten bei 92,3% der behandelten Patienten auf. Am häufigsten waren Fatigue (48,1%), Diarrhoe (30,8%) und Erbrechen (26,9%).

Es gab keine behandlungsbezogenen Tode. Behandlungsbezogener AE der Grade 3/4 kamen bei

36,5% aller behandelten Patienten vor. Am häufigsten waren erhöhte Lipase (7,7%) und makulopapulöser Ausschlag (5,8%). Zum Abbruch führende AE jeden Grades und der Grade 3–4 traten bei 26,9% bzw. 21,2% der Patienten auf.

Effektivität

Eine Reduktion der Summe des Durchmesser von Zielläsionen kam bei $>50\%$ der Patienten vor. Die vom Prüfarzt ermittelte ORR per RECIST v.1.1 betrug 19,6%.

Zwei Patienten (4,3%) erreichten ein Komplettansprechen (papillär, $n=1$; nicht klassifiziert, $n=1$). Bei sieben Patienten (15,2%) war es ein partielles Ansprechen (papillär, $n=4$; nicht klassifiziert, $n=3$) und 17 Patienten (37,0%) hatten stabile Krankheit.

Die vom Prüfarzt gemäß RECIST v.1.1 ermittelte bestätigte ORR betrug bei Patienten mit und ohne sarkomatoide Merkmale 35,7% bzw. 12,5%. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,8 (2,1–14,8) Monaten. Die mediane DOR war nicht erreicht.

Das mediane PFS aller Patienten betrug 3,7 Monate (Abb. A). Bei den Patienten der günstigen, intermediären und ungünstigen IMDC-Risikokategorie waren es 3,6 ($n=9$), 4,3 ($n=27$) bzw. 2,8 ($n=16$) Monate.

Als medianes OS wurden 21,2 Monate registriert. Die Wahrscheinlichkeit nach 12 und 18 Monaten am Leben zu sein betrug 72,6% bzw. 64,5% (Abb. B). Red. ◀

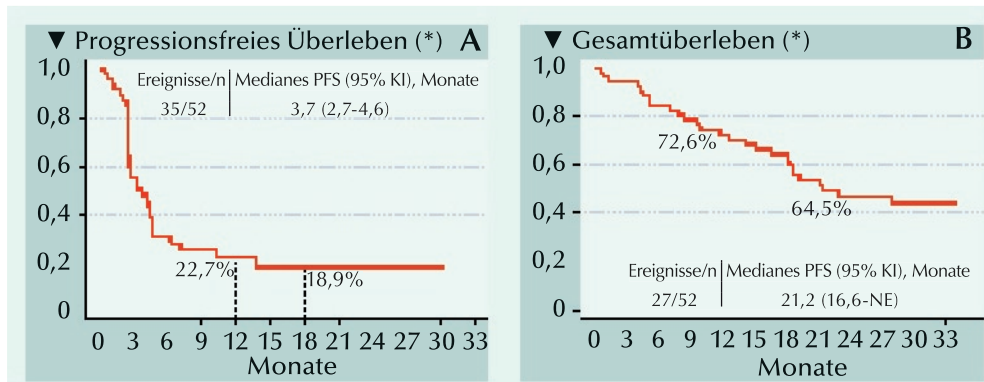


Abb. A, B: Kaplan-Meier-Diagramme (A) der vom Prüfarzt ermittelten PFS bei allen behandelten Patienten und (B) des OS bei allen behandelten Patienten. * Wahrscheinlichkeit; NE, nicht schätzbar.

Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, et al. 2022. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. J Immunother Cancer 10:e003844.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom HRQOL-Ergebnisse der CLEAR-Studie: Lenvatinib plus Pembrolizumab versus Sunitinib

Ergebnisse der CLEAR-Studie hatten ergeben, dass sich das progressionsfreie- und Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) mit Lenvatinib plus Pembrolizumab (Lenva + Pembro) im Vergleich zu Sunitinib (Sun) verbessert. Die Ergebnisse der Patientenbewertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) aus der CLEAR-Studie wurden auf dem ESMO 2022 berichtet.

In der Phase-3-Open-label-Studie Clear waren Patienten mit fortgeschrittenem NZK, und einem Karnofsky Performance-Status $\geq 70\%$ 1:1 auf Behandlungsarme mit Lenva plus Pembro, Lenva plus Everolimus und Sun randomisiert worden. Ein sekundärer Endpunkt war die HRQOL. Zu deren Bewertung dienten folgende Fragebögen: Der Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS), der European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D (EQ-5D-3L und EQ-5D VAS [visuelle Analogskala]).

Das mediane Follow-up für die HRQOL-Analyse betrug 12,9 Monate (IQR

5,6–22,3). Aufgrund der günstigen Ergebnisse für Effektivität und Sicherheit mit Lenva+Pembro beziehen sich die vorgestellten HRQOL-Ergebnisse auf diese Kombination vs. Sun.

Im (Lenva+Pembro)-Arm betrug die mittlere Veränderung für FKSI-DRS im Vergleich zum Sun-Arm $-1,75$ vs. $-2,19$, für EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität (GHS/QOL) $-5,93$ vs. $-6,73$ und für EQ-5D VAS $-4,96$ vs. $-6,64$.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Scores betrug im (Lenva+Pembro)-Arm 9,14 Wochen und 12,14 Wochen im Sun-Arm; HR 1,13], Log-rank $p=0,20$). Für EORTC QLQ-C30 GHS/QOL waren es 12,00 vs. 9,14 Wochen; HR 0,88, Log-rank $p=0,17$) und 9,43 Wochen vs. 9,14 Wochen; 0,83, Log-rank $p=0,041$) für die EQ-5D VAS.

Als mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung für FKSI-DRS im (Lenva+Pembro)-Arm wurden 134,14 Wochen vs. 117,43 Wochen im Sun-Arm registriert (HR 0,70, Log-rank $p=0,0081$; **Abb.**). Für EORTC QLQ-C30 GHS/QOL waren es 114,29 Wochen vs. 75,14 Wochen (0,60, Log-rank $p<0,0001$; **Abb.**) und für die EQ-5D VAS 124,86 Wochen vs. 74,86 Wochen (0,67, Log-rank $p=0,0012$; **Abb.**). Auf keinem der vorgelegten Instrumente wurden Ergebnisse von Sun gegenüber Lenva plus Pembro signifikant begünstigt. Red. ◀

Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. 2022. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:768–80.

• Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die mit Lenvatinib plus Pembrolizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Sunitinib erhielten, ähnliche oder günstige Werte aufwiesen, insbesondere in Bezug auf die Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung.

• Das Effektivitäts- und Sicherheitsprofil von Lenvatinib plus Pembrolizumab untermauert die Anwendung als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

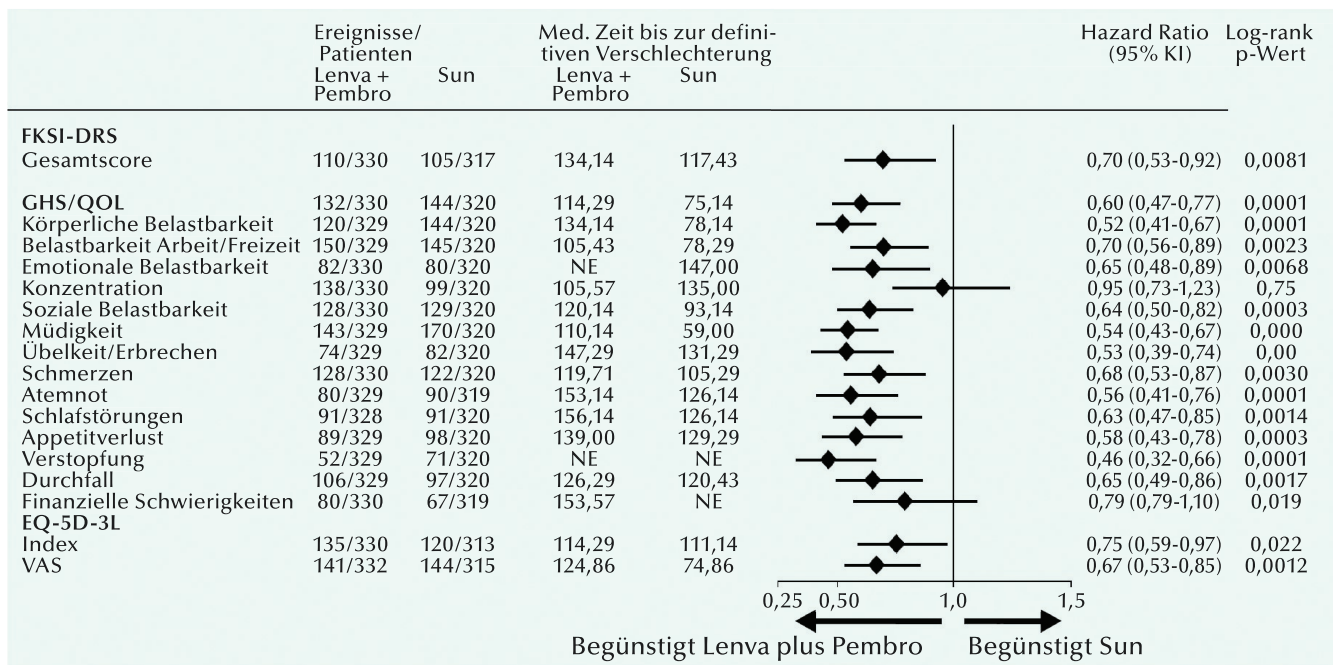


Abb.: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung für Lenva plus Pembro vs. Sun. GHS/QOL = Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom PD-L1-Inhibitoren nach vorheriger lokaler Therapie

Anders als beim fortgeschrittenen Nierenkarzinom – bei dem retrospektive Daten erkennen ließen, dass eine Immuncheckpoint Inhibitor (ICI)-Behandlung bei Patienten mit vorheriger Nephrektomie gegenüber denen ohne vorherige Nephrektomie ein längeres Gesamtüberleben zur Folge hat – ist ein möglicher Einfluss des vorhandenen Primärtumors auf das ICI-Ansprechen und das Ergebnis bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (aUC) weiterhin ungeklärt. Die klinischen Ergebnisse mit einem ICI sollte bei aUC-Patienten untersucht werden, die sich der radikalen Operation (RO) oder einer Strahlentherapie (ST) bzw. keinem von beiden unterzogen hatten, bevor sie in das metastasierte Stadium übergegangen waren.

• Eine radikale Operation vor der Metastasierung stand bei aUC-Patienten mit verbesserten Ergebnissen einer ICI-Behandlung in der zweiten oder höheren Linie nicht aber in der Erstlinie im Zusammenhang.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden bei aUC-Patienten mit oder ohne vorausgegangene lokoregionale Therapie die Ergebnisse einer Behandlung mit ICI (Gesamtansprechrate [ORR], progressionsfreies Überleben [PFS], Gesamtüberleben [OS]) verglichen. Angestellt wurden Vergleiche zwischen Patienten mit vs. ohne vorheriger RO, und nach Art der vorherigen lokoregionalen Behandlung (Drei-Faktor-Modell: RO vs. ST vs. keine lokoregionale Behandlung). Die Analysen wurden nach Erstlinien (1L)- und Zweit-/höherlinien (2+L)-Behandlung stratifiziert.

Patientencharakteristika

Für die Analyse der ORR (n=537), des OS (n=537) und des PFS (n=554) standen Daten von 537, 537 bzw. 554 Patienten zur Verfügung. Unter 342 Patienten mit 1L-ICI-Behandlung hatten 230 (67%) zuvor eine RO. Bei den in der 2+L mit ICI behandelten 220 Patienten waren es entsprechend 144. Das mediane (Interquartilbereich) Zeitintervall von

der RO bis zur Rezidivierung betrug in der 1L-Situation 255 (101–479) Tage und in der 2+L-Subgruppe 422 (187–852) Tage. Bei den Patienten ohne vorherige RO hatten 38 eine lokoregionale ST erhalten.

Im Rahmen der 1L-ICI-Behandlung waren Patienten mit vorausgegangener RO geringfügig jünger (median 70 vs. 74 Jahre), hatten signifikant häufiger ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (UTUC), das Vorliegen von Lebermetastasen und zuvor eine platinbasierte Chemotherapie im neoadjuvanten oder adjuvanten Rahmen. In der 2+L-Population hatte ein signifikant größerer Anteil mit vorheriger RO ein UTUC und Lebermetastasen.

Gesamtansprechrate

Die ORR-Analyse erfolgte mit 324 Patienten die im 1L-Rahmen und 213 Patienten die im 2+L-Rahmen mit ICI behandelt worden waren. Bei ersteren bestand in der ORR zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Bei den Patienten mit ICI im 2+L-Rahmen betrug die

ORR für diejenigen mit und ohne vorherige RO 32% bzw. 15% (adjustiertes Odds Ratio [aOR] 2,61). Beim Vergleich im Drei-Faktor-Modell blieb die ORR mit ICI für diejenigen mit vorheriger RO in der 2+L-, aber nicht in der 1L-Subgruppe signifikant höher.

Progressionsfreies Überleben

Die PFS-Analyse der ICI-Behandlung wurde anhand von 339 Patienten in der 1L- und 215 Patienten in der 2+L-Situation durchgeführt. Das mediane PFS für Patienten mit und ohne vorherige RO betrug 4 und 6 Monate in der 1L- bzw. 5 und 3 Monate in der 2+L-Subgruppe. Eine vorherige RO war in der 2+L- aber nicht in der 1L-Situation mit längerem PFS assoziiert (aHR 0,63; **Abb.**).

Gesamtüberleben

In die OS-Analyse waren 330 Patienten mit 1L- und 207 Patienten mit 2+L-ICI-Behandlung eingeschlossen. In der 1L-Subgruppe wurde ein vergleichbares OS bei Patienten mit und ohne vorherige RO registriert (10 vs. 11 Monate). In der 2+L-Subgruppe, hatten Patienten mit vorheriger RO ein längeres medianes OS als ohne vorherige RO (11 vs. 5 Monate; HR 0,61; **Abb.**). Auch beim Vergleich der Patienten im Drei-Faktor-Modell blieb eine vorherige RO im 2+L-Rahmen signifikant mit längerem OS assoziiert. *Red. ◀*

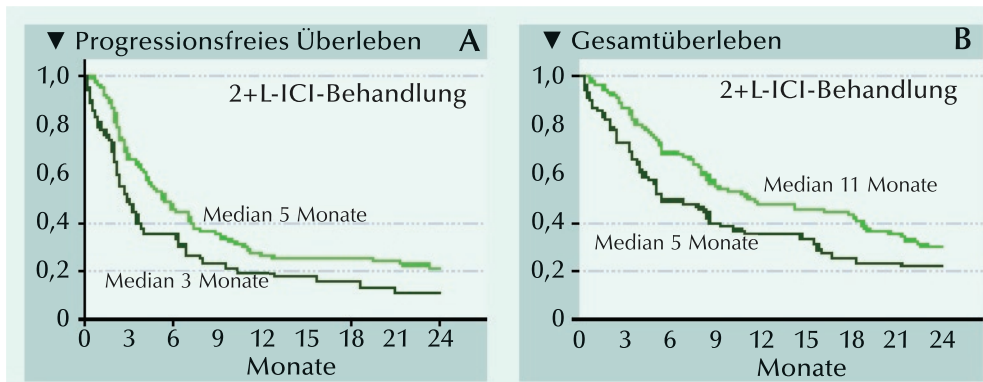


Abb. A, B: Progressionsfreies Überleben (A) und Gesamtüberleben (B) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) in der zweiten oder höheren Therapielinie.

Makrakis D, Talukder R, Diamantopoulos LN, et al. 2022. Association of prior local therapy and outcomes with programmed-death ligand-1 inhibitors in advanced urothelial cancer. *BJU Int* 130:592–603.

Metastasiertes Urothelkarzinom

Immuncheckpoint-Inhibitor mit oder ohne Chemotherapie in der Erstlinie bei Nichteignung für Cisplatin: Real-World-Analyse

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) werden häufig bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC), die für eine Cisplatin-Chemotherapie nicht geeignet sind, in der Erstlinie eingesetzt. Doch ob ICI als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden sollten ist noch zweifelhaft. Das sollte mit einer retrospektiven Analyse anhand von nicht für Cisplatin geeigneten mUC-Patienten aus zwei taiwanesischen Zentren, die sich von 2016 bis 2021 in der Erstlinie einer ICI-Monotherapie oder einer ICI plus Chemotherapie unterzogen hatten, untersucht werden.

Die Behandlungsunterlagen von Patienten mit der histopathologischen Diagnose eines Urothelkarzinoms des Nierenbeckens, des Ureters oder der Harnblase wurden an zwei akademischen Zentren retrospektiv nach klinisch bedeutsamen Parametern begutachtet und analysiert. Alle Patienten hatten als Erstlinienbehandlung zumindest einen Zyklus einer ICI-Therapie mit oder ohne einer kein Platin enthaltenden Chemotherapie erhalten.

Behandlungsregime

Von 2016 bis 2021 gingen 130 Patienten (75 Männer) mit mUC in die Analyse ein. Von ihnen hatten 101 eine ICI-Monotherapie (IO)-Gruppe und 29 eine ICI plus Chemotherapie (IC)-Gruppe. Das mediane Follow-up betrug 21,8 Monate. In 78 Fällen (56,2%) lag ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts vor. Von den Patienten mit IC-Behandlung erhielten 14 Gemcitabin-Monotherapie, 12 Gemcitabin/Carboplatin und 3 ein Taxan.

Behandlungsansprechen und Überlebensergebnisse

Ein bestätigtes Komplettansprechen hatten 13 Patienten in der IO-Gruppe und einer in der IC-Gruppe. Die partiellen Ansprechraten unterschieden sich nicht signifikant (31,0% vs. 21,8%). Bei Patienten mit PD-L1-exprimierendem Tumor, war die ORR in der IO-Gruppe signifikant höher als in der IC-Gruppe (64,0% vs. 22,2%, $p=0,03$). Ohne PD-L1-Expression war die ORR ähnlich.

Das mediane OS der Patienten in der IO-Gruppe betrug 19,5 Monate vs. 9,7 Monate in der IC-Gruppe ($p=0,33$). Das mediane PFS der Patienten in der IO- und IC-Gruppe erreichte 3,5 bzw. 5,5 Monate.

In der Subgruppe Patienten mit hoch PD-L1 exprimierendem Tumor, war das mediane OS in der IO-Gruppe gegenüber der IC-Gruppe signifikant verbessert (nicht erreicht (NE) vs. 6,3 Monate; **Abb. A**). Kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen bestand hingegen bei den Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (17,5 Monate für IO vs. NE für IC; **Abb. B**).

Ferner wurden die ORR, das PFS und das OS bei Patienten verglichen die mit einer IO, einer IC mit einzelner Chemotherapie (IC-Einzel) oder einer IC mit Doppel-Chemotherapie (Gemcitabin/Carboplatin [IC-GCa]) behandelt worden waren.

Patienten in der IC-GCa-Gruppe hatten die höchste ORR (54,5%) vs. 34,7% in der IO-Gruppe und 22,2% in der IC-Einzel-Gruppe. Die IC-GCa-Gruppe hatte eine Krank-

heitskontrollrate (DCR) von 90,9%, die signifikant höher war als die DCR von 48,5% in der IO-Gruppe und von 38,9% in der IC-Einzel-Gruppe ($p=0,016$). Das mediane OS der IO-, der IC-Einzel- und der IC-GCa-Gruppe betrug 19,5 Monate, 6,3 Monate bzw. NE ($p=0,11$). Patienten in der IC-GCa-Gruppe hatten im Vergleich zur IC-Einzel-Gruppe ein signifikant verlängertes PFS (10,9 vs. 2,7 Monate, $p=0,005$). Andere mittels Kaplan-Meier-Analyse ausgewiesene signifikante Prognosefaktoren für OS waren ECOG-PS ≥ 2 , Lebermetastasen, Knochenmetastasen, eine Leukozytenzahl $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$, ein Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) ≥ 5 und eine Hämoglobin (Hb)-Konzentration < 10 g/dl. Die unabhängigen Prädiktoren für OS waren ECOG PS ≥ 2 , Lebermetastasen, Leukozytose und eine Hb-Konzentration < 10 g/dl. *Red. ◀*

Lin C-T, Su P-J, Huang SY, et al. 2022. First-line immune checkpoint inhibitor versus immune checkpoint inhibitor with chemotherapy for cisplatin-ineligible metastatic urothelial carcinoma: Evidence from a real-world, multicenter analysis. *J Immunother* 45:407–414.

- Nicht für Cisplatin-geeignete mUC-Patienten hatten bei einer Erstlinientherapie mit ICI alleine und ICI plus Chemotherapie vergleichbare Ergebnisse bezüglich ORR, PFS und OS.

- Bei Patienten mit hoch PD-L1 exprimierendem Tumor, wurden mit einer ICI-Monotherapie im Vergleich mit einem ICI plus Chemotherapie signifikant verbesserte Gesamtüberlebensergebnisse erreicht.

- Das PFS und das OS waren bei einer Behandlung mit einem ICI plus Einzel-Chemotherapie signifikant ungünstiger als bei einer ICI-Monotherapie oder einem ICI plus Gemcitabin/Carboplatin.

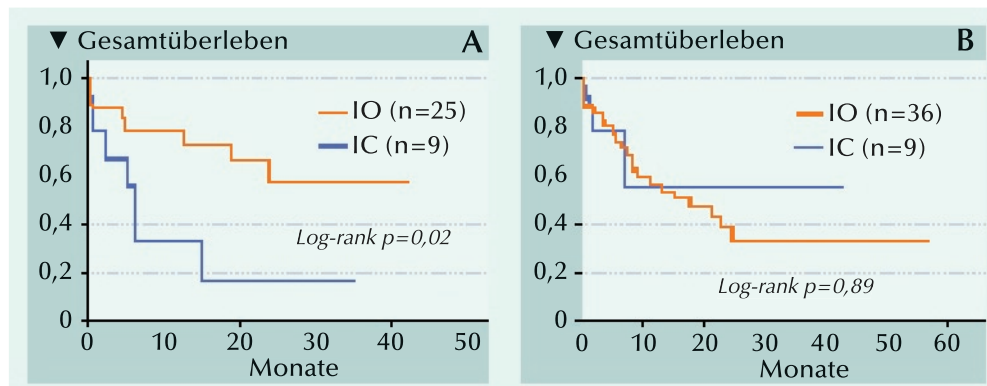


Abb. A, B: Gesamtüberleben nach IO- oder IC-Behandlung bei Tumoren mit hoher PD-L1-Expression (A) und niedriger PD-L1-Expression (B). IO = Immunmonotherapie; IC = Immuntherapie plus Chemotherapie.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom Antitumoraktivität von Enfortumab-Vedotin-Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab

- Mit EV+Pembro wurde in der Erstlinie bei für Cisplatin ungeeigneten Patienten eine bisher nicht erreichte hohe ORR, Einsetzgeschwindigkeit und mediane Ansprechdauer erreicht.

- Das Sicherheitsprofil war erträglich und stimmte allgemein mit dem bekannten Profil für EV+Pembro überein.

- Die EV-Monotherapie stand im Einklang mit Vorerfahrungen.

- Die Daten stützen fortlaufende Untersuchungen mit EV+Pembro in der Erstlinie bei Patienten mit la/mUC, für die hoher Bedarf besteht.

Effektive und verträgliche Optionen einer Erstlinienbehandlung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (la/mUC) sind weiterhin dringend vonnöten. Sowohl Enfortumab Vedotin (EV) als auch Pembrolizumab (Pembro) haben unabhängig voneinander einen OS-Benefit bei zuvor behandelten la/mUC-Patienten erbracht. Präklinische Studien mit EV lieferten Kennzeichen des immunogenen Zelltods, der möglicherweise durch PD-1/PD-L1-Inhibitoren verstärkt wird. Als Begründung für die randomisierte Kohorte K dienten Ergebnisse einer vorherigen Kohorte.

In der Studie (EV-103) zur Behandlung von Urothelkrebs mit Enfortumab Vedotin alleine oder mit anderen Therapien wurde die Kohorte K aus zuvor unbehandelten, nicht für Cisplatin geeigneten Patienten mit la/mUC 1:1 in einen Arm mit EV (1,25 mg/kg) als Monotherapie an den Tagen 1 und 8 und in einen Arm kombiniert mit Pembro (200 mg) am Tag 1 von dreiwöchigen Zyklen randomisiert.

Primärer Endpunkt war die durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR) per RECIST v1.1 bestätigte objektive Ansprechrate (ORR). Als sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Ansprechens (DOR) und Sicherheit (behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse, TRAE).

Kohorte K

In die Kohorte K wurden 149 Patienten aufgenommen, von denen 76 mit der Kombination von EV und Pembro und 73 alleine mit EV behandelt wurden. Nierenfunktionsstörung war

der Hauptgrund auf dessen Patienten nicht für Cisplatin geeignet gehalten wurden (63% mit EV+Pembro und 60% mit EV-Monotherapie). Krankheitsprogression war in beiden Armen Hauptgrund für einen Therapieabbruch.

Therapieansprechen

Die bestätigte ORR (95% KI) für EV+Pembro betrug 64,5% (52,7–75,1). Für EV alleine waren es 45,2%. Als Komplett- und partielle Ansprechen wurden acht und 41 bzw. drei und 30 bestätigt. Die Zeit bis zum objektiven Ansprechen betrug in beiden Behandlungsarmen 2,07 Monate.

Die mediane DOR war im Kombinationsarm nicht erreicht. Mit EV-Monotherapie die mediane DOR (95% KI) 13,2 Monate (6,1–16,0).

Überlebensergebnisse

Im (EV+Pembro)-Arm waren nach 12 Monaten 55,1% der Patienten progressionsfrei (Abb. A). Im EV-Arm waren es 35,8%. Nach einem medianen Follow-up von 18,4 Mo-

naten waren im (EV+Pembro)-Arm 20 Patienten gestorben. Die 12-Monate OS-Rate betrug 80,7 (Abb. B). Bis dato sind die Überlebensdaten ziemlich unreif.

Zwischen den Behandlungsarmen waren offiziell zwar keine statistischen Vergleiche vorgesehen, doch andererseits lässt sich bei den mit dem Kombinationsregime behandelten Patienten gegenüber denen im EV-Monotherapiearm ein längeres medianes progressionsfreies Überleben erahnen. Dagegen sind keine Unterschiede des Gesamtüberlebens zu erwarten.

Weiterhin hatten 97,1% der mit EV plus Pembro behandelten Patienten ein reduziertes Tumorumfolumen.

Sicherheit

Die TRAE von besonderem Interesse waren im Kombinationsarm etwas häufiger als im EV-Arm. Sie umfassten Hautreaktionen (EV+Pembro, n=51 [67,1%]; EV, n=33 [45,2%]), periphere Neuropathie (EV+ Pembro, n=46 [60,5%]; EV, n=40 [54,8%]), Augenerkrankungen (z. B. Augentrockenheit und verschwommenes Sehen; EV+ Pembro, n=20 [26,3%]; EV, n=21 [28,8%]) und Hyperglykämie (EV+ Pembro, n=11 [14,5%]; EV, n=8 [11,0%]). Mehrheitlich handelte es sich um TRAE der Grade ≤2.

Red. ◀

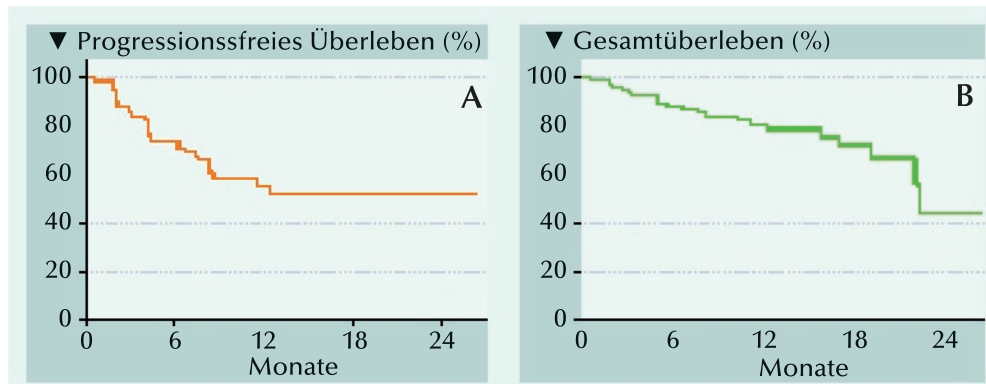


Abb. A, B: Sekundäre Endpunkte progressionsfreies Überleben nach BICR (A) und Gesamtüberleben (B) für den Behandlungsarm EV + Pembro. Mit dem Follow up wird eine Entwicklung der Daten erwartet.

Rosenberg JE, Milowsky M, Ramamurthy C, et al. 2022. LBA73 - Study EV-103 Cohort K: Antitumor activity of enfortumab vedotin (EV) monotherapy or in combination with pembrolizumab (P) in previously untreated cisplatin-ineligible patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). Ann Oncol 33(suppl_7):S1441.

Effekte einer systemischen Atherosklerose auf OAB-Symptome bei Männern mit benigner Prostatahyperplasie

Symptome einer überaktiven Blase (OAB) bei Männern können eher durch mehrere systemische pathophysiologische Faktoren als durch eine Einzelätiologie verursacht sein. Die klinischen, mit der Schwere von OAB-Symptomen im Zusammenhang stehenden Faktoren wurden bei behandlungsnaiven Männern mit koexistierender benigner Prostatahyperplasie (BPH) untersucht.

In der Studie wurden Einträge von männlichen Patienten aus der Datenbank eines Zentrums für Gesundheitsförderung analysiert. Männer ohne vorausgegangene Behandlung von Symptomen des unteren Harntrakts wurden anhand des International Prostate Symptom Score (IPSS), dem Overactive Bladder Symptom Score (OABSS), transrektaler Ultrasonografie, der Ätiologie und Duplex-Ultraschall der Carotis zur Evaluierung von Atherosklerose bewertet. Als BPH/LUTS galt ein IPSS ≥ 8 .

Von 764 Patienten wurden 627 als ohne OAB und 137 als mit OAB charakterisiert. Bei 386 Patienten lagen BPH/LUTS vor. Eine BPH/LUTS-Di-

gnose, die Lebensqualität (QoL) und der HDL-C-Spiegel wurden als prädiktive Risikofaktoren für eine OAB-Diagnose identifiziert.

Von den 137 Patienten mit OAB hatten 112 (81,8%) zugleich auch BPH/LUTS. Bei 25 lagen keine BPH/LUTS vor. Männer in der OAB-Gruppe mit gleichzeitigen BPH/LUTS hatten öfter einen höheren Gesamt-OABSS, Gesamt-IPSS, IPSS Entleerungssubscore, IPSS Storage-Subscore, QoL-Score, Miktionshäufigkeit tagsüber, Nykturie, Harndrang und eine zurückliegende zerebrovaskuläre Krankheit als Männer in der OAB-Gruppe ohne BPH/LUTS. In univariabler Analyse war die QoL der einzige prädiktive Faktor für die Diagnose von

BPH/LUTS bei Männern mit OAB (OR = 3,27, $p < 0,001$). Für Männer in der OAB-Gruppe ohne BPH/LUTS ergab die multivariable Analyse, dass die QoL und eine Atherosklerose der Carotis signifikant mit der Schwere von OAB-Symptomen korrelierten. In multivariabler Analyse zeigte es sich, dass die QoL wie auch die Behandlung von Hypertonie- und Hyperlipidämie bei Männern mit OAB und BPH/LUTS signifikant mit der Schwere der OAB-Symptome korrelierten.

Red. ◀

Lee D, Koo KC, Yoo JW, Lee KS, et al. 2022. Effect of systemic atherosclerosis on overactive bladder symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Low Urin Tract Symptoms* 14:35–40.

• Männer mit OAB-assozierten Faktoren weisen in Abhängigkeit vom Vorliegen von BPH/LUTS eine unterschiedliche Pathophysiologie in der Symptomschwere auf.

• Die Behandlung von Atherosklerose und begleitenden systemischen pathophysiologischen Faktoren könnten die Schwere von OAB-Symptomen bei männlichen Patienten ohne BPH/LUTS lindern.

Abweichung des PSA-Spiegels bei Patienten mit BPH während einer COVID-19-Erkrankung

Es wurde hypothesiert, dass bei BPH-Patienten mit COVID-19 das PSA (ACE2-begründet) erhöht sei, und sein Vorkommen im Serum während der Zeitspanne des akuten COVID-19-Verlaufs ein unverlässlicher Tumormarker sein könne. Der Effekt von COVID-19 auf den Serum-PSA-Spiegel sollte untersucht werden.

In der Studie wurden die PSA-Spiegel im Serum von BPH-Patienten mit COVID-19 vor während und nach der Krankheit verglichen. Bei den in Frage kommenden Teilnehmern musste ein PSA-Test zwischen 3 und 6 Monate vor der COVID-19-Diagnose vorgelegen haben.

Für die Studie waren 91 Patienten im mittleren Alter von $68,1 \pm 9,08$ Jahren geeignet. Ihr mittlerer Body Mass Index betrug $23,6 \pm 1,94$ kg/m². Der mittlere Krankenhausaufenthalt der Patienten dauerte $7,92 \pm 6,97$ Tage. Die am häufigsten aufgetretenen Symptome waren Fieber (59,2%), Husten (55,1%), Kurzatmigkeit (45,6%), Schnellatmung (48,3%), Schwäche-

Fatigue (47,2%), Myalgie (43%), Kopfschmerzen (39,1%), Halsentzündung (36,9%), gastrointestinale Symptome (31%) und Anosmie (21%).

Im gesamten Kollektiv lag der Serum-PSA-Spiegel vor der Erkrankung bei $1,58 \pm 1,09$ ng/ml. Während des

Verlaufs von COVID-19 stieg er auf $4,34 \pm 3,78$ ng/ml an und ging nach der Krankheit wieder auf $2,09 \pm 2,70$ ng/ml zurück. Die Veränderungen waren jeweils höchst signifikant ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$). Zwischen dem PSA-Spiegel vor und nach COVID-19 bestand kein signifikanter Unterschied.

Von den 91 COVID-19-Patienten hatten 30 einen leichten, 35 einen moderaten und 26 einen schweren Verlauf. Zwischen diesen Gruppen bestand vor während und nach der Erkrankung kein signifikanter Unterschied des PSA-Spiegels.

Red. ◀

Cinislioglu AE, Demirdogen SO, Cinislioglu N, et al. 2022. Variation of serum PSA levels in COVID-19 infected male patients with benign prostatic hyperplasia (BPH): A prospective cohort study. *Urology* 159:16–21.

• Bei SARS-CoV-2-infizierten Männern mit BPH ist der PSA-Spiegel während eines Zeitraums mit COVID-19 deutlich erhöht und normalisiert sich nach der Erkrankung wieder.

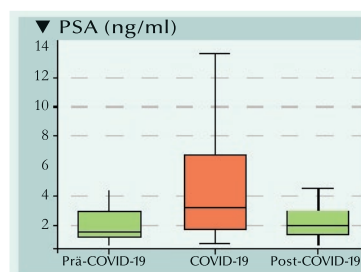


Abb.: Einfluss von COVID-19 auf die PSA-Spiegel bei Männern mit BPH.

Bericht von der 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie

Vielfalt der Andrologie: Von Azoospermie bis Zika-Viren

Mehrere der neueren Viren können im männlichen Genitaltrakt stumm persistieren und sich sogar vermehren. So sind Zika-Viren noch ein Jahr nach systemischer Clearance im Seminalplasma infektiös, Ebola-Viren sogar noch fünf Jahre nach überstandener Infektion. Diese überraschende Erkenntnis war ein Höhepunkt beim diesjährigen Andrologie-Kongress in Gießen.

Diese Befunde kamen laut Dr. Nathalie Dejuçq-Rainsford aus Rennes völlig unerwartet und bergen ein hohes Risiko der sexuellen Transmission – mit der Gefahr eines (Wieder-)Ausbruchs der Infektion außerhalb der Endemiegebiete.

Fallbeschreibungen einer prolongierten Ausscheidung im Seminalplasma und der sexuellen Transmission liegen nach Angaben der Referentin auch zu anderen neu aufgetretenen Viren vor (West-Nil-Virus, Hantavirus, Dengue-Virus, Marburg-Virus, Erreger des Lassa- und Rift-Valley-Fiebers). Denkbar, aber nicht bewiesen, ist dies für die Affenpocken-Viren.

Hoden als Viren-Reservoir

Da sich Viren in den Hoden effizient vermehren können ohne deren Funktion wesentlich einzuschränken, sollte sich das Augenmerk bei Männern nach Infektion mit neuen Viren auf stumme Persistenz richten. Dass der Hoden als Reservoir und „Brutstätte“ dienen kann, ist eine Folge des Immunprivilegs, so die Referentin: Die Interferone werden nicht wie bei Infektionen in anderen Organen „hochgefahren“, weil sonst die Keimzellen in die Apoptose getrieben würden.

Corona-Virus: Samen nach Akutphase nicht infektiös

Die akuten Auswirkungen einer SARS-CoV2-Infektion auf die männliche Fertilität sind abhängig von der Schwere der Erkrankung, so Professor Falk Ochsendorf aus Frankfurt. Bei der Hodenfunktion ist ein negativer Effekt auf die Spermienzahl dokumentiert, im

männlichen Genitaltrakt eine hohe Entzündungsaktivität. Eine Infektiosität ist eventuell in der Akutphase gegeben, danach nicht mehr. Langfristig sind die Auswirkungen reversibel. Die Impfung wirkt sich nicht negativ aus.

Positive Folgen in diesem Zusammenhang wurden aus Italien gemeldet: Während des dreimonatigen Lockdowns sind 34 von 431 Paaren mit terminierter ART-Behandlung spontan schwanger geworden (Villani MT et al., *Andrology* 2021; 9(4):1038). Sie waren überwiegend jünger und wiesen eine kürzere Dauer der Infertilität auf – und hatten einfach häufiger Sex.

Im Deutschen IVF-Register ist für den Lockdown im März/April 2020 ein Einbruch der Zyklen um rund ein Drittel dokumentiert. Dies wurde jedoch bis Ende des Jahres kompensiert, wie Prof. Jan Krüssel aus Düsseldorf ausführte. In Zeitraum 2020/2021 sind als Folge keine Unterschiede in den Ergebnissen – vor allem auch keine vermehrten Aborte – im Register erfasst.

Long Covid durch hohes Estradiol?

Niedrige Testosteronwerte waren schon in Zeiten der Vogelgrippe (H7N9) assoziiert mit einer erhöhten Mortalität. Auch bei der SARS-CoV-2-Infektion sind sie bei schweren Verläufen dokumentiert. Autopsien von H7N9-Opfern zeigten einen gestörten Testosteron-Metabolismus im Sinne einer verstärkten Aromatisierung zu Estradiol, vor allem im Lungengewebe. Es könnte deshalb nicht das niedrige Testosteron, sondern das erhöhte Estradiol sein, das Long-Covid in der Lunge unterhält, spekulierte die Virologin Professor Gülsah Gabriel aus Berlin. Und zumindest im Hamstermodell führte die Gabe des Aromatase-Inhibitors Letrozol bei infizierten männlichen Tieren zu einer verbesserten Lungenfunktion – bei weiblichen war kein Effekt zu sehen.

Fetale Ursachen für Hodenkarzinome

Hodenkarzinome haben weltweit deutlich zugenommen. Bei Keimzelltumoren

geht man davon aus, dass Gonozysten in der fetalen Periode nicht normal differenzieren, wobei á la longue Keimzell-Neoplasmen in situ (GCNIS) resultieren können.

Die fetale Steroid-Produktion kann durch maternale und plazentare Faktoren, exogene Steroide (Medikamente) und Umweltfaktoren beeinflusst werden. Nach der Arbeitshypothese des Teams von Professor Kate Loveland in Melbourne reagiert die fetale testikuläre Steroidogenese zudem empfindlich auf veränderte Aktivin-Level.

Aktivin A als Zünglein an der Waage

Aktivin A ist der Schlüssel für die korrekte Balance zwischen der Proliferation von Sertoli- und Keimzellen im fetalen Hoden: Hohe Konzentrationen (maternale Infektion, Medikation) fördern das Wachstum von Sertoli-, niedrige Bioaktivität das von Keimzellen. Beide Zelltypen haben Aktivin-Rezeptoren.

In den fetalen Hodenanlagen wird Aktivin produziert durch die fetalen Leydig-Zellen, die auch Androgene bis zur Stufe des DHEA synthetisieren. Erst in den Sertoli-Zellen des fetalen Hodens wird daraus Testosteron gebildet. Das verantwortliche Enzym für die Metabolisierung von Androstendion in Testosteron (HSD17b1/3) ist Aktivin-empfindlich.

Wenn die fetale Hodenentwicklung gestört wird, dürfte dies im schlimmsten Fall den Boden für Karzinome bereiten, so die Referentin. Bei diskreteren Störungen ist mit negativen Auswirkungen auf die reproduktive Gesundheit des Mannes zu rechnen, von eingeschränkter Fertilität bis zur Infertilität.

Klinefelter-Kalkulator besteht erste Tests

Klinefelter-Patienten werden nicht selten erst spät diagnostiziert. Ein spezieller Kalkulator erlaubt bei Männern mit Azoospermie anhand von zwölf Parametern eine Aussage zum Vorliegen des Syndroms mit

hoher Sensitivität (<https://klinefelter-score-calculator.uni-muenster.de>). Nach Angaben von Dr. Andrea Sansone aus Rom erwies sich der Algorithmus bei einem ersten Test als sensitiver im Vergleich mit Experten aus Italien und Deutschland, die weniger Klinefelter-Patienten korrekt identifizierten. Für die gesicherte Diagnose bleibe jedoch eine Karyotypisierung unabdingbar, so der Referent.

Hypogonadismus und Kinderwunsch

Alternativen zur Testosterontherapie sind bei hypogonadalen Patienten nur bei Kinderwunsch angezeigt. Zur Induktion der Spermatogenese wird hCG – oft kombiniert mit rFSH – eingesetzt, bei rund drei Viertel der Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus erfolgreich.

Als negative Prädiktoren nannte Privatdozent Thorsten Diemer, Gießen, neben Kryptorchismus und geringem Hodenvolumen (<4ml/Seite) ein niedriges Inhibin B. Bei normogonadotropem oder hypergonadotropem Hypogonadismus kann hCG allein oder Clomifencitrat eingesetzt werden, um den Testosteronspiegel unter Therapiepause natürlich zu heben.

Clomifenzitrat erhöht das freie und Gesamttestosteron sowie LH und FSH, ist sicher und effektiv und sollte im Portfolio der Andrologen bleiben, zitierte der Urologe ein aktuelles Review (Wheeler KM et al., *Sex Med Rev* 2019; 7: 272). Bei Aromatase-Inhibitoren besteht das Problem der Sicherheit, da die Knochendichte abnimmt, weshalb sie längerfristig nicht empfohlen werden.

hCG initial nicht zu hoch dosieren

Beim Einsatz von hCG beim hypogonadotropen Hypogonadismus des Mannes wies Professor Hermann Behre aus Halle darauf hin, anfangs nicht zu hoch zu dosieren. Anderenfalls könne der massive Anstieg von Estradiol über die negativen Rückkoppelungs-Mechanismen die Gonadotropin-Ausschüttung inhibieren und letztlich zur Azoospermie führen.

Der Zusatz von rFSH behebt nicht den Testosteronmangel – das gelingt besser

als mit hCG mit dem physiologischen LH, das beim Mann die Leydig-Zellen stimuliert. Für die Behandlung mit LH oder LH-Analoga existieren allerdings bisher keine ausreichenden klinischen Studien. Vermutlich müsste bis dahin hCG niedriger dosiert werden, spekulierte der Androloge.

Was POI und Azoospermie verbindet

Die vorzeitige Ovarialinsuffizienz (POI) ist möglicherweise das weibliche „Gegenstück“ zur Azoospermie. Diese Spekulation legen genetische Untersuchungen zum Meiosearrest bei Spermien von Männern nahe, für den inzwischen bei rund einem Drittel die beteiligten Gene entschlüsselt sind und zum Teil denjenigen von Patientinnen mit POI entsprechen.

Nach Worten von Prof. Frank Tüttelmann, Münster, reicht bei den azoospermen Männern mit Meiosearrest das Spektrum der Phänotypen vom kompletten Arrest bis zur Kryptozoospermie. Wie der Reproduktionsgenetiker weiter ausführte, deckt die Exom-Diagnostik im Einzelfall auch Fehldiagnosen auf. So wurde bei einem vermeintlichen Asthma-Patienten mit immotilen Spermien eine primäre ziliäre Dyskinesie als Ursache ermittelt – mit der Folge einer komplett anderen Therapie.

Gestaffelte Immunantwort im Nebenhoden

Uropathogene *E. coli*-Bakterien sind mit 60 % häufige Erreger einer Nebenhoden-Infektion. Diese geht bei 44 % der Betroffenen mit Schmerzen in der Cauda und einem vergleichbar hohen Anteil an Fertilitätsstörungen einher.

Im Mausmodell haben die Forscher um Prof. Andreas Meinhardt in Gießen bei diesen Infektionen „portable“ lymphähnliche Organe nachgewiesen – transiente Strukturen mit multiplen Immunzellen, berichtete Hiba Hassan.

Offenbar ist die Intensität der Immunantwort auf eine bakterielle Epididymitis in den verschiedenen Regionen in spezifischen Verteidigungslinien geregelt. Im

murinen Modell hat Dr. Christine Pleuger zwölf Untergruppen von Immunzellen mit unterschiedlicher Verteilung entlang der Passage nachgewiesen. In der Mehrzahl handelte es sich um Makrophagen, wobei im proximalen und distalen Teil des Organs unterschiedliche Subtypen residierten:

Im „Flaschenhals“ der Immunkontrolle, der proximalen Region als initialem Segment, stehen intraepitheliale Makrophagen über „zelluläre Ausläufer“ in engem Kontakt mit den Bestandteilen des Lumens. Im distalen Teil wurde eine pro-inflammatorische Situation mit häufigem „Umschlag“ der Makrophagen gesichert.

Adipositas verändert Fluidität der Spermienmembran

Spermien brauchen einen gewissen Gehalt von Phospholipiden in der Plasmamembran, um mit der Eizelle zu fusionieren. Die Fluidität der Spermien-Membran ist spezie-spezifisch festgelegt und – zumindest bei Tieren – wenig abhängig von der Nahrung.

Phospholipide sind unterschiedlich empfindlich gegenüber oxidativem Stress, der zur Bildung schädlicher Lyso-Phospholipide (LPL) führt. Bei Spermien von Schwein, Pferd und Löwe finden sich wenig dieser LPL. Bei humanen Spermien wurde der höchste Gehalt der LPL ermittelt, obwohl die Phospholipide weniger „empfindlich“ sind und das Seminalplasma relativ gut vor oxidativem Stress schützt, erklärte Dr. Karin Müller vom Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung in Berlin (Jakob U et al., 2022, *PLoS ONE* 17(3):e0264675).

Zudem scheint (Über)Gewicht ungünstig: Bei stark adipösen Männern (BMI > 35) wurde eine erheblich höhere Akkumulation der schädlichen LPL nachgewiesen – für die Referentin vermutlich eine Konsequenz erheblicher metabolischer Störungen, die zu massivem oxidativem Stress führen (Saez F et al., *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019:4521786). ◀

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie, 8.-10. September 2022, Gießen

FREI ANZEIGE

Altersabhängige Beziehung zwischen Serum-Testosteronspiegel und Nierenstein-Risiko bei Männern

Unter den Harnsteinbildnern finden sich überwiegend Männer. Ihr Anteil ist zwei- bis dreimal höher als der der Frauen. Dieser Genderunterschied lässt unweigerlich an einen Zusammenhang mit Testosteron denken. Doch die Rolle des Serum-Testosteronspiegels bei der Steinbildung bleibt umstritten. Aktuell sollte die Beziehung zwischen Serum-Testosteronspiegel und der Prävalenz von Nierensteinen bei Männern bewertet werden.

In der Querschnittsstudie wurde auf Daten der amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zurückgegriffen. Aus den Jahren 2011–2016 standen 6.633 männliche Teilnehmer für die Untersuchung der Assoziation zwischen dem Testosteronspiegel und der Prävalenz von Nierensteinen bei verschiedenen Altersstufen zur Verfügung.

Charakterisierung der Studienpopulation

In der Studienpopulation betrug die Prävalenz an Nierensteinen 10,4%. Diese 688 Teilnehmer waren eher adipös, Raucher, Diabetiker, Hypertoniker und hatten vermehrt Gicht, Arthritis, Herzkrankheit, Angina, Herzinfarkt und Schlaganfall.

Die Steinbildner unter den Teilnehmern hatten signifikant niedrigere Serum-Testosteronspiegel als diejenigen ohne Steine ($377,7 \pm 175,7$ vs. $419,2 \pm 187,1$ ng/dl, $p < 0,001$).

Nierenstein-Inzidenz und Serumtestosteron

Die Nierenstein-Inzidenz sank mit höherem Quartil des Serum-Testosteronspiegels (ng/dl): Q1 ($\leq 287,4$), Q2 (287,4–386,0), Q3 (386,1–510,5) und Q4 ($> 510,5$) mit einem Anteil Steinbildner von 31,5%, 26,7%, 25,1% bzw. 16,6% ($p < 0,001$). Die Verteilung bei den Nicht-Steinbildnern war dagegen weitgehend ausgeglichen 24,3%, 24,8%, 25,0% bzw. 26%.

Zwischen den Quartilen des Testosteronspiegels und einer Anamnese von Nierensteinen bestand eine starke negative Korrelation. In einem nicht adjustierten logistischen Regressionsmodell hatten Männer mit zurückliegender Steinbildung

und einem Testosteronspiegel im unteren Quartil (Q1) ein erhöhtes Quotenverhältnis (Odds Ratio; OR) von 2,04 gegenüber Q4 als Referenz ($p < 0,001$).

Dieser Trend ist insbesondere in der Altersgruppe der 41–60-jährigen Steinbildnern ausgeprägt. Das OR des niedrigsten Testosteron-Quartils betrug das 2,391-Fache des obersten Quartils ($p < 0,001$). In der Altersgruppe der 20–40-jährigen Steinbildner ist der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,178$).

In der Altersgruppe der 41–60-jährigen war das OR des Nierenstein-Risikos bei einem Testosteron im ersten, zweiten und dritten Quartil gegenüber Q4 als Referenz 1,904, $p = 0,005$, 1,599, $p = 0,040$ und 1,734, $p = 0,015$; (p für den Trend = $0,001$). Dagegen war dieser Trend in der Gruppe der 61–80-jährigen Männer nicht signifikant (p für den Trend = $0,966$). Das OR für Nierenstein-Risiko war im zweiten (OR: 1,471, $p = 0,041$) und dritten (OR: 1,466, $p = 0,039$) Quartil des Serumtesto-

sterons noch erhöht. Allerdings war das OR des Nierenstein-Risikos bei der Gruppe der 61–80-jährigen im untersten Quartil des Serum-Testosteronspiegels nicht signifikant vom obersten Quartil des Serumtestosterons unterschieden (OR: 1,169, $p = 0,436$).

Assoziationskurven

Geglättete Kurven der Abhängigkeit des Risikos für Nierensteine (logarithmiertes OR) vom Serum-Testosteronspiegel (in acht Quantilen) lassen bei allen Teilnehmern (Abb. A) und den 61–80-jährigen Männern eine nicht-lineare Beziehung erkennen. Dagegen ergab sich für die Altersgruppe der 41–60-jährigen Männer eine signifikant negative Beziehung (Abb. B, OR: 0,921, $p = 0,0193$). Keine Korrelation resultierte in der Altersgruppe 20–40 Jahre.

Red. ◀

Huang F, Li Y, Cui Y, et al. 2022. Relationship between serum testosterone levels and kidney stones prevalence in men. Front Endocrinol 13:863675.

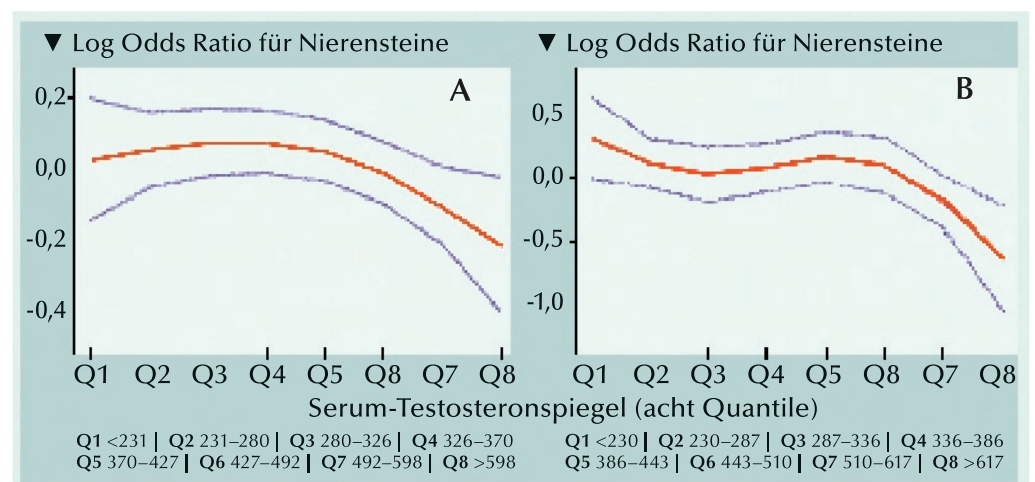


Abb. A, B: Assoziationskurve zwischen dem Serum-Testosteronspiegel (ng/dl) und dem Log der Wahrscheinlichkeit für Nierensteine. A gesamte steinbildende Population; B Altersgruppe der 41- bis 60-jährigen Steinbildner.

- Die Serum-Testosteronspiegel waren bei über 40-jährigen Männern mit der Prävalenz von Nierensteinen signifikant invers assoziiert.

- Keine solche Korrelation ließ sich in der Altersgruppe von 20- bis 40-jährigen Männern nachweisen.

- Die Rolle des Testosterons bei der Steinbildung sollte überdacht und sein Effekt weiter verifiziert werden.

Studie zur Wirksamkeit der DiGA bei erektiler Dysfunktion

Die digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) Kranus Edera* unterstützt die Betroffenen über einen digitalen und multimodalen Therapieansatz bei der Krankheitsbewältigung [1,2]. Im Rahmen des dauerhaften Zulassungsverfahrens wurde die EDDIG-Studie ins Leben gerufen, eine prospektive randomisierte Studie zur multimodalen Selbstbehandlung der erektilen Dysfunktion mit einer digitalen Gesundheitsanwendung. Alle primären Endpunkte der Studie wurden erreicht.

Die deutschen und europäischen Leitlinien empfehlen bei erektiler Dysfunktion einen multimodalen Behandlungsansatz, bestehend aus medikamentöser Behandlung, Lebensstilanpassungen sowie einer Reduktion von Risikofaktoren [3,4]. Die Umsetzung dieser Empfehlungen gestaltet sich im urologischen Praxisalltag jedoch oftmals schwierig [5]. Mit Kranus Edera steht seit Dezember 2021 die erste digitale Therapie, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur ganzheitlichen Behandlung der erektilen Dysfunktion auf Grundlage erster Wirksamkeitsdaten [5] zugelassen wurde, für Betroffene zur Verfügung [1,2].

Studiendesign

Die EDDIG Studie ist eine prospektive randomisierte Studie zur multimodalen Selbstbehandlung der erektilen Dysfunktion mit einer digitalen Gesundheitsanwendung. Männer mit erektiler Dysfunktion (ICD-10: N48.4 Impotenz organischen Ursprungs) konnten sich über urologische Praxen, online oder telefonisch für die Studienteilnahme bewerben. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Beratung und ggf. Aufklärung geeigneter Patienten über das Universitätsklinikum Münster. Im nächsten Schritt wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen randomisiert (Interventionsgruppe [Arm A] und Kontrollgruppe [Arm B]).

Die Studiendauer betrug 12 Wochen, in denen die Patienten je nach zugeteilter Gruppe entweder eine Behandlung mit Kranus Edera starteten oder nicht. Die Patienten, die Kranus Edera nutzten, erhielten über die App Zugang zu einem 12-wöchigen Therapieprogramm mit wöchentlich wechselnden Inhalten und individuell steigender Komplexität in den Gebieten kardiovaskuläres Training, physiotherapeuti-

sche Übungen und Beckenbodentraining, mentale und sexualtherapeutische Übungen sowie zusätzliche Informationen über Erektionsstörungen und gesunden Lebensstil. Vor Beginn und nach dem Ende der Studie füllten die Patienten validierte Fragebögen (IIEF-5 [International Index of Erectile Function], QoL-MED [Lebensqualität bei Patienten mit erektiler Dysfunktion], PAM-13 [Patient Activation Measure]) aus, anhand derer die Verbesserung der Erektionsfähigkeit, der Lebensqualität und die Patientensouveränität bewertet wurde (primäre Endpunkte). Sekundärer Endpunkt war unter anderem die Verbesserung relevanter Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen (z.B. Hypertonus, Bauchumfang, BMI).

Alle primären Endpunkte wurden erreicht

An der Studie beteiligten sich 241 Patienten im Alter von 24-81 Jahren mit einer erektilen Dysfunktion (IIEF \leq 21), die ein Smartphone oder Tablet besaßen, 235 Patienten beendeten die Studie. Nach Auswertung der Fragebögen zeigte sich, dass alle primären Endpunkte – Verbesserung der Krankheitssymptome (IIEF), Verbesserung der Lebensqualität (QoL-Med) und Patientenaktivierung (Pam-13) – erreicht wurden. Detaillierte Studienergebnisse werden für Anfang 2023 erwartet. ◀

* Kranus Edera ist ein Klasse I Medizinprodukt nach Regel 11 in Appendix VIII der EU-Verordnung 2017/745 (MDR). UMDNS Code: 16-361

Quelle: Kranus Health GmbH, München

Referenzen:

- [1] Kranus Edera Gebrauchsanweisung, Stand der Information: Juni 2022.
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Für DiGA-Nutzer.
- [3] Salonia A, et al. 2022. EAU guidelines on sexual and reproductive health. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>; Zugriff September 2022.
- [4] Haensch CA, et al. 2022. Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion, S1-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien; Zugriff September 2022.
- [5] Wiemer L, et al. 2022. Erste Daten aus einer digitalen Gesundheits-App für Erektionsstörungen. Urologie 61:971-981.

Grünenthal übernimmt die Vermarktung und Lieferung von Nebido™

Die Übernahme von Nebido™ von Bayer ist erfolgreich abgeschlossen und die Vermarktung und Lieferung des Medikamentes hat das Unternehmen Grünenthal GmbH mit Sitz in Aachen übernommen. Ausreichende Lagerbestände für den Wechsel sind bereits angelegt und der neue Vermarkter ist in der Lage, Patienten in allen Märkten zu versorgen. Hinsichtlich der Verordnung von Nebido™ ändert sich nichts. Das Produkt bleibt weiterhin verordnungs- und erstattungsfähig.

Nebido™ ist ein Testosteronpräparat zur Behandlung von Hypogonadismus bei Männern und die einzige zugelassene Injekti-

onsbehandlung bei Testosteronmangel mit Langzeitwirkung. Das Produkt wird zur Behandlung von klinischen Symptomen eingesetzt. Dazu gehören die Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Asthenie, verminderte Libido oder erektile Dysfunktion aufgrund eines Testosteronmangels. Die Testosteronspritze wird alle 10 bis 14 Wochen von einem Arzt verabreicht. Nebido™ weist ein solides Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil auf, das durch Langzeitdaten gestützt wird.

Nebido™ ist in über 80 Ländern zugelassen und wird dort erfolgreich vermarktet. Der Patentschutz besteht in der EU bis März 2024 und in den USA bis Mai 2027. ◀

Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) Höchste Standards für wissenschaftliche Nutzen-Nachweise

Rund zwei Jahre nach Einführung der Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) für gesetzlich Versicherte sind derzeit 34 dieser speziellen Gesundheits-Apps im Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gelistet. Allerdings besitzen viele der dort aufgeführten Produkte nur eine vorläufige Zulassung, vier wurden bereits wieder gestrichen. Dauerhaft zugelassen werden DiGA erst, wenn sie in Studien ihren medizinischen Nutzen oder eine patientenrelevante Struktur- und Verfahrensverbesserung in der Versorgung nachgewiesen haben. Diese Vorgabe stellt besondere Anforderungen an das Studiendesign [1]. Für die Publikation, die kürzlich in der Fachzeitschrift „Die Innere Medizin“ erschienen ist, wurden die Designs verschiedener laufender DiGA-Zulassungsstudien ausgewertet und mit methodischen Überlegungen abgeglichen.

Kann eine DiGA wirklich helfen, den Bauchumfang zu verringern, einen Langzeit-Blutzucker abzusenken oder Schwere der Reizdarm-Symptome zu reduzieren oder wirkt allein die Verschreibung einer solchen Gesundheits-App als Placebo? Dies ist eine der Fragestellungen, der das Team der AG „Digitale Gesundheitsanwendungen/KI in Leitlinien“ nachgegangen ist. Die Untersuchung von DiGA in wissenschaftlichen Studien ist eine Herausforderung, da bei ihrer Anwendung viele Aspekte ineinandergreifen. Dazu zählen beispielsweise die Motivation und die technischen Fähigkeiten der Anwendenden oder aber die Fähigkeit der Verordnenden, die DiGA und ihren Nutzen zu erklären.

Damit das BfArM eine digitale Anwendung dauerhaft für eine Verordnung an ge-

setzlich Versicherte zulässt, muss sie einen medizinischen Nutzen oder eine patientenrelevante Struktur- oder Verfahrensverbesserung anhand belastbarer Outcome-Parameter nachweisen. Dies kann laut der Digitale-Gesundheitsanwendungen-Verordnung auch eine Verkürzung von Wartezeiten, einen vereinfachten Zugang zu medizinischen Leistungen, eine Steigerung der Therapietreue und weitere Aspekte umfassen.

Der Nutznachweis kann mit bestimmten Studientypen erfolgen. Am ehesten eignen sich prospektive, idealerweise randomisierte und kontrollierte Interventionsstudien, um unmittelbare Effekte einer DiGA nachzuweisen. Bei diesem Studientyp erhält eine sogenannte Interventionsgruppe Zugang zu einer bestimmten Gesundheits-App. Ihr gegenüber steht eine Vergleichsgruppe, die nach den Vorgaben entweder eine Behandlung ohne digitale Unterstützung, gar keine Behandlung oder eine vergleichbare DiGA erhält. Je nach Konstruktion der Interventions- und der Kontrollgruppe werden dabei unterschiedliche Effekte geprüft. Für die Interpretation der Ergebnisse ist es wichtig, dass die Methodik präzise berichtet und diskutiert und auch das Nutzungsverhalten der Studienteilnehmenden ausführlich dargestellt wird.

Beim Studiendesign sind weitere Aspekte zu beachten, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen, etwa die Auswahl der Probandinnen und Probanden, die Definition der Endpunkte oder die mögliche Abbruch-Rate unter den Studienteilnehmenden. Dies gelte dann entsprechend auch für die nachfolgenden Phase-IV-Studien, die im Unterschied zu den hochkomplexen Arzneimittelstudien auch durch die Krankenkassen [2] durchgeführt und in natio-

nal und internationalen Journalen publiziert werden könnten. Dies würde auch bedeuten, dass es wie bei den Medikamenten für jede DiGA ein „label“ für die Anwendung gibt, um die Kostenerstattung durch die Krankenkassen für die betroffenen Patientengruppen abrechnungssicher zu ermöglichen.

Großer Forschungsbedarf zu DiGA

Aus wissenschaftlicher Perspektive ist der Forschungsbedarf zu digitalen Gesundheitsanwendungen sehr groß. Insgesamt liegen noch wenige Daten zum Nutzen der DiGA vor. Auch über ihre Wirksamkeit in der Routineanwendung ist noch wenig bekannt, weil noch keine Untersuchungen etwa auf Basis von Abrechnungsdaten veröffentlicht wurden.

Es ist nun Aufgabe der Hersteller der digitalen Gesundheitsanwendungen, diese Lücke zu schließen und den medizinischen Nutzen nach hohen wissenschaftlichen Standards nachzuweisen. Wenn ihnen das gelingt, könnten DiGA als eine niederschwellige, moderne und evidenzbasierte Therapie-Option die Versorgung sinnvoll ergänzen. Wichtig ist dabei auch, die Patienten darauf hinzuweisen, dass DiGA keine ‚Spiele-Apps‘ sind, sondern Medizininstrumente, von denen relevante Entscheidungen abhängen. ◀

Nach Informationen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM).

Quellen:

- [1] König IR, Mittermaier M, Sina C, et al. 2022. Nachweis positiver Versorgungseffekte von digitalen Gesundheitsanwendungen – methodische Herausforderungen und Lösungsansätze. *Innere Medizin* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00108-022-01429-2>
[2] Techniker Krankenkasse, DiGA-Report 2022. <https://www.tk.de/resource/blob/2125136/dd3d3dba1faef0984dcf8576b1d7713/tk-diga-report-2022-data.pdf>

Machen Sie mehr aus Ihrem Testament.
Zum Beispiel einen Schulabschluss.

Kinder mit WIT

Ein Engagement fürs Leben und darüber hinaus
kindermothilfe.de/testament
marco.holmann@kindermothilfe.de

Foto: Jakob Schauer

Deutscher Krebskongress 2022

Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung entscheidend für den Behandlungserfolg

In Deutschland ist durchschnittlich jeder Zweite im Laufe des Lebens von einem Krebsleiden betroffen. Die wissenschaftliche Forschung ist zwar breit aufgestellt, doch gelangen die Erkenntnisse auch und vor allem zeitnah in die praktische Versorgung der Krebspatient*innen? Bei der Auftakt-Pressekonferenz wurden insbesondere eine intensive Vernetzung, klare Strukturen, die Qualität von Zentren und Zertifizierungen, die Nutzung der Künstlichen Intelligenz und die Förderung des Nachwuchses diskutiert.

„Auch wenn die Kliniken noch mit der Bewältigung der Folgen der Corona-Pandemie beschäftigt sind, so darf die Aufmerksamkeit für Patient*innen, die an Krebs erkranken und behandelt werden müssen, nicht nachlassen“, sagte Kongresspräsident Prof. Dr. Michael Ghadimi.

Prävention / Vernetzung von Strukturen

Am Beispiel HPV-Impfung gegen bestimmte Typen der sexuell übertragbaren humanen Papillomaviren zeigte Prof. Dr. Thomas Seufferlein auf, wie schwierig es im Bereich Prävention ist, das Wissen in die Praxis zu übertragen. Mit 52 Prozent der 18-jährigen Mädchen, die vollständig geimpft sind und nur 2,5 Prozent der 18-jährigen Jungen ist die Quote nicht zufriedenstellend, sagte der Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft. Der richtige Weg, den Jugendlichen und ihren Erziehungsberechtigten die Bedeutung dieser Impfung zu erklären, wurde noch nicht gefunden.

Seufferlein verwies außerdem auf das Onkologische Leitlinienprogramm von DKG, Deutscher Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, das die Evidenz aus onkologischen Studien in Leitlinien überträgt und in die Versorgung bringen soll. Außerdem ergebe sich wissenschaftlicher Fortschritt auch aus der Versorgung. „Die zertifizierten Zen-

tren der Deutschen Krebsgesellschaft sind ein gutes Beispiel dafür, wie aus der Versorgung neue Erkenntnisse gewonnen werden, die dann zu einer Verbesserung klinischer Prozesse führen“, sagte Prof. Seufferlein. „Wesentlich ist dabei, dass gerade die qualitätsgesicherte Arbeit in den Zentren zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens von Patient*innen mit Tumorerkrankungen führt, wie das WiZen-Projekt gerade gezeigt hat.“ Die Studie hatte ergeben, dass die Behandlung in zertifizierten onkologischen Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft die Überlebenschance um bis zu 26 Prozent erhöhen kann. Mit diesen Daten und den zusätzlichen Fakten aus Krebsregistern ließe sich Wissen aus der Versorgung generieren. Wichtig für die klinische Umsetzung von wissenschaftlichem Fortschritt ist die Netzwerkbildung. Durch ein Konzept, das alle Sektoren und Versorgungsstufen in der Onkologie einbezieht und a priori sektorenübergreifend angelegt ist, können wir eine schnellere Umsetzung von wissenschaftlichem Fortschritt in die klinische Versorgung bewirken.

Onkologische Spitzenzentren

Ein herausragendes Beispiel sind die 2007 von der Deutschen Krebshilfe initiierten sogenannten Onkologischen Spitzenzentren oder Comprehensive Cancer Center, sagte Gerd Nettekoven, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Krebshilfe. Diese Zentren haben nicht nur eine Patientenversorgung auf höchstem medizinischen Niveau zur Aufgabe, sondern auch die Entwicklung von Innovationen – wie innovativen Krebstherapien – und letztlich den Transfer neuer Entwicklungen in andere Versorgungsstrukturen im jeweiligen Umfeld. Das Wissen über die Krankheit werde immer größer und die Krebsmedizin immer komplexer. Das mache Tumorerkrankungen heute viel besser behandelbar als noch vor zwanzig, vor zehn oder sogar vor fünf Jahren. Die Deutsche Krebshilfe habe den Comprehensive Cancer Centern eine enge Zu-

sammenarbeit mit Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten der jeweiligen Region zur Vorgabe gemacht. Dieses Zusammenwirken müsse allerdings weiter verbessert und ausgebaut werden, sagte Nettekoven.

Künstliche Intelligenz

Auch bei den innovativen Methoden der Künstlichen Intelligenz in der Krebsbehandlung bleibt das Thema Vernetzung allgegenwärtig. „Damit Deutschland in der klinischen Anwendung und Erforschung von KI international anschlussfähig bleibt, ist es nötig, technische Expertise mit medizinischer Expertise in Zentren zusammenzubringen. Hier sind interdisziplinäre Teams wichtig, in denen alle Teilnehmenden sowohl medizinisches als auch technisches Verständnis haben. Auch die Vernetzung und Einbeziehung bestehender Institutionen und Verbände im Bereich der Krebsforschung und Onkologie sind essentiell“, sagte Prof. Dr. Jakob Nikolas Kather (Dresden). „Ein Teil der jungen Ärzt*innen hat Programmierkenntnisse und möchte gerne tiefer in Methoden der künstlichen Intelligenz einsteigen, um in interdisziplinären Teams gemeinsam mit Forschenden technischer Fächer selbst KI-Systeme zu entwickeln und zu validieren. Zudem muss jeder in Zukunft zumindest grundlegend in der Lage sein, KI-Systeme zu bewerten und Patient*innen diesbezüglich zu beraten. Hierfür gibt es jedoch bisher noch zu wenige Angebote zur Fort- und Weiterbildung.“ Außerdem: „Wenn neue KI-Produkte für die Onkologie auf den Markt kommen, muss ihr Nutzen und ihre Sicherheit mit denselben Standards bewertet werden, die für andere komplexe Diagnostika gelten. Um das Potential der KI zu nutzen, gibt es noch viel zu tun: Aber Deutschland ist in einer guten Position, sich international im Bereich der klinischen KI zu behaupten. Sofern wir jetzt das Zeitfenster der nächsten fünf bis zehn Jahre nutzen, um die nötigen Investitionen zu tätigen.“

Innovationen in der Chirurgie

Wie können innovative Techniken in der Chirurgie auch in der onkologischen Krebsbehandlung zum Wohl der Patient*innen genutzt werden? Die Expert*innen zeigten die Vorteile auf: Komplikationen könnten vielfach vermieden und damit die Patientensicherheit gesteigert werden. Gleichzeitig stiegen die Hoffnungen auf eine höhere Überlebenschance und Lebensqualität der Betroffenen.

„Die innovativen Techniken in der onkologischen Viszeralchirurgie haben sich in den vergangenen Jahren vielfältig weiterentwickelt und stimmen auch für die Zukunft optimistisch ein, dass die Patient*innen noch zielgerichteter, präziser und schonender behandeln werden können“, sagte Prof. Dr. Ines Gockel (Leipzig). Neue optische Biomarker könnten biologische Prozesse besser messbar machen und genauere Prognosen ermöglichen. Künstliche Intelligenz könnte die Tumorerkrankung automatisieren, multispektrale Bildgebung einen detaillier-

teren Blick in den Körper ermöglichen. Mit positiven Folgen für die Überlebenschance und einer höheren Lebensqualität. „Dabei ist der datengetriebene, kognitive OP-Saal essentiell für neueste technische und didaktische Entwicklungen in der Chirurgie“, erklärte Gockel. Und was wird in Zukunft noch möglich sein? Prof. Gockel nannte „Hochauflöste Mosaik-Sensoren mit Weißlichtquelle“, „Spektrales Scanning für MSI in hoher Auflösung mit Farbsensor“ oder „Robotik mit 3D-MSI in hoher Auflösung und Echtzeit“. Visionen, die kompliziert und nach Hightech klingen. Und die die chirurgischen onkologischen Krebsbehandlungen vielleicht schon in wenigen Jahren weiter revolutionieren.

Prof. Dr. Michael Ghadimi zeigte die Weiterentwicklungen in der Chirurgie am Beispiel der Oligometastasierung auf. Einer Tumorerkrankung, die zwar nicht mehr lokal begrenzt ist, sich aber nur limitiert ausgebreitet hat. „Noch vor 30 Jahren sind wir bei einer metastasierten Erkrankung bei al-

len Tumoren von einer systemischen und damit nicht mehr heilbaren Erkrankung ausgegangen, die nur noch durch systemische Chemotherapie zu behandeln war. Heute haben wir fachübergreifend ein differenzierteres Verständnis und angepasste Therapieoptionen entwickelt“, sagte Ghadimi. Der Anspruch an therapeutisch-heilende Maßnahmen hätte sich mittlerweile gerade bei Darmkrebs-Metastasen fest in der Chirurgie etabliert. „Wünschenswert wäre, dass gerade molekulare Profile zusammen mit klinisch-bildgebenden Charakteristika die Prognose und Patientenselektion zur Operation von Gewebeteilen und Organen zukünftig verbessern.“ Durch die Kombination von Systemtherapie mit chirurgischen Eingriffen können Patienten heute sehr viel länger leben und eine sogenannte Chronifizierung von Tumorerkrankungen in einigen Fällen erreicht werden. *Red. ◀*

Quelle: 35. Deutscher Krebskongress 2022, Pressekonferenz am 13./14.11.2022, Berlin.

Krebspatienten profitieren von Sport während und nach der Chemotherapie

Auch während einer Chemotherapie ist sportliche Betätigung sicher und verbessert langfristig die kardiorespiratorische Fitness. Sogar einige der Nebenwirkungen der Krebsbehandlung können mit Sportübungen gelindert werden. Falls es den Patienten während der Chemotherapie nicht möglich sei, Sport zu treiben, können sie mit einem Trainingsprogramm danach das gleiche Funktionsniveau erreichen, wurde in einer klinischen Studie nachgewiesen.

Die kardiorespiratorische Fitness, gemessen anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max), gilt als einer der wichtigsten Prädiktoren für die kardiovaskuläre Gesundheit. Während einer Krebsbehandlung kann sich die VO₂max um bis zu 25 % verschlechtern. Körperliche Aktivität kann die damit eingehenden Risiken abmildern.

In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde verglichen, welchen Nutzen eine Trainingsintervention während oder nach

der Chemotherapie für die langfristige kardiorespiratorische Fitness hat.

An der Studie beteiligten sich 266 Erwachsene, bei denen kurz zuvor Krebserkrankung diagnostiziert worden und bei denen eine kurative Chemotherapie vorgesehen war. Die Studienteilnehmer wurden auf eine 24-wöchige Trainingsintervention randomisiert, die entweder während (Gruppe 1) oder nach der Chemotherapie (Gruppe 2) begann. Die Trainingsintervention umfasste moderates bis intensives Training auf einem Standfahrrad, Krafttraining sowie Badminton.

Mit Sport: Weniger Fatigue, bessere Lebensqualität

Es zeigte sich, dass die VO₂max direkt nach der Trainingsintervention sowie 1 Jahr später sich zwischen den beiden Gruppen nicht unterscheidet. In beiden Gruppen war die VO₂max nach der Chemotherapie signifikant reduziert. Die Teilnehmer, die während der Chemotherapie mit dem Sport

begonnen hatten, litten direkt danach weniger unter Erschöpfung. Sie waren außerdem körperlich aktiver und ihre VO₂max, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Muskelkraft nahmen weniger stark ab.

Patienten, die nach der Chemotherapie mit dem Training begonnen hatten, zeigten 3 Monaten später die gleichen Werte auf, wie die Probanden, die früher mit Sport begonnen hatten. Unabhängig vom Zeitpunkt, zu dem die Intervention stattfand, wiesen alle Studienteilnehmer nach 1 Jahr wieder die gleiche kardiorespiratorische Fitness auf wie zu Anfang.

Die Ergebnisse zeigen, dass der beste Zeitpunkt, um mit sportlicher Betätigung zu beginnen, während der Chemotherapie ist. Aber mit einem Trainingsprogramm nach der Chemotherapie anzufangen, ist ebenfalls eine gute Option. *Red. ◀*

van der Schoot GGF, et al. 2022. Optimal Timing of a Physical Exercise Intervention to Improve Cardiorespiratory Fitness - During or After Chemotherapy. JACC CardioOncol. Vol. 4, No 4. 2022. PMID: 36444224

Hypogonadismus Testosteronersatztherapie zur Sekundärprävention eines Diabetes mellitus Typ 2



Prof. Dr. med.
Michael Zitzmann,
Universitätsklinikum
Münster

Kasuistik aus der andrologischen Ambulanz

Der 55-jährige Patient B.M. stellte sich im August 2015 erstmals in der andrologischen Ambulanz vor. Er berichtete, keine Lust mehr auf Sexualität zu haben und dass es mit den Erektionen auch nicht mehr so klappe wie früher. Sein Hausarzt führte das auf den bekannten Diabetes mellitus Typ 2 zurück, der zu dieser Zeit mit Metformin 2x500 mg/Tag behandelt wurde. Bei der körperlichen Untersuchung wurde eine Körpergröße von 188 cm und ein Gewicht von 141 kg gemessen; der Bauchumfang war mit 118 cm erhöht. Der AMS-Score (Aging Males' Symptoms rating scale), ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität des alternden Mannes, betrug 63 (Normalwert <27) und der IIEF-EF (International Index of Erectile Function)-Score, Domain-Fragebogen zur Erfassung der sexuellen Funktion und Erektion bei Männern war 10 (Normalwert >26). Der Patient litt demnach unter einer verminderten Lebensqualität bei deutlich verminderter sexueller Funktion.

Der Hormonstatus zeigte ein Gesamttestosteron von 6,1 nmol/l, ein freies Testosteron von 102 pmol/l, sowie Gonadotropine im niedrigen normalen Bereich. Die Schilddrüsen- und Nebennierenachse waren unauffällig, die Hoden mit einem sonographisch gemessenen Volumen von 16 bis 18 ml pro Seite im unteren Normalbereich. Der HbA1c-Wert betrug unter Metformin-Therapie 7,9%.

Funktioneller Hypogonadismus und Diabetes mellitus Typ 2 hängen zusammen

Bei dem offensichtlich vorliegenden funktionellen Hypogonadismus, der

am ehesten durch Übergewicht, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes verursacht war, wurde mit dem Patienten diskutiert, dass die diabetogene Stoffwechsellage zu Gefäß- und Nervenschäden beitragen und zu Erektionsstörungen führen kann. Darüber hinaus kann die Stoffwechsellage und Insulinresistenz den funktionellen Hypogonadismus verschlechtern, der wiederum den Libidoverlust erklärt und Erektionen weiter verschlechtert. Der Androloge verordnete eine Testosteronsubstitution mit 1 Beutel Testosteron-Gel (entsprechend 50 mg Testosteron) pro Tag. Zusätzlich empfahl er die Einnahme eines PDE-5-Inhibitors.

Nach drei Monaten Therapie sank der AMS-Score von initial 63 auf 52 (was einer Symptomverbesserung entspricht). Das Gesamttestosteron als der eigentliche Zielparame- ter der Testosterontherapie stieg auf 16,4 nmol/l und lag damit im Normalbereich.

Die Sicherheitsparameter „Hämatokrit“ und „PSA“ blieben dabei im Normbereich. Nach einem Jahr unter Testosterontherapie berichtete der Patient, dass sich seine Leistungsfähigkeit und seine Sexualität deutlich verbessert hätten. Der AMS-Score betrug nun lediglich 34 und sein IIEF-EF-Score 22. Der Gesamttestosteronspiegel lag mit 17,8 nmol/l weiter im Normalbereich und der HbA1c-Wert war leicht gesunken (7,2%). Metformin wurde weiterhin eingenommen.

Metformin abgesetzt – Diabetes „geheilt“?

Im Sommer 2020 kam Herr B.M. nach längerer Pause wieder in die Ambulanz und berichtete, dass sein Urologe die kontinuierliche Testosterongabe auf ein höher konzentriertes Produkt aus einem Dosierspender umgestellt

hatte (2 Hübe Testosteron-Gel pro Tag). Die Sexualität unter dem Testosteron-Gel und Sildenafil 100 mg bei Bedarf sei sehr zufriedenstellend. Der Patient berichtete weiterhin, dass sein Hausarzt mitgeteilt habe, dass der Diabetes mellitus mittlerweile „geheilt“ sei. Tatsächlich war seit geraumer Zeit kein Metformin mehr notwendig, und der HbA1c betrug zuletzt 6,3%.

Ab einem HbA1c <5,7% kann ein Diabetes mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden; Leitlinien empfehlen Patienten mit einem HbA1c zwischen 5,7 und 6,4% empfehlen Leitlinien, den Diabetes bzw. seine Vorstufen durch Messung der Glukose nach herkömmlichen Kriterien zu bestätigen bzw. auszuschließen.

Verbesserte Stoffwechsellage durch Testosteron

In diesem Fall wurde der Diabetes mellitus Typ 2 eines hypogonadalen Patienten durch eine transdermale Testosterontherapie zwar nicht „formell geheilt“. Aber fabula docet: Die Stoffwechsellage eines hypogonadalen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann sich im Rahmen einer Testosteronsubstitution derart verbessern, dass orale Antidiabetika abgesetzt werden können und die relevanten metabolischen Parameter sich deutlich verbessern. Man sollte also bei Diabetikern, die über Symptome eines Testosteronmangels klagen (z.B. Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übergewicht/Adipositas, depressive Verstimmung), immer auch den Testosteronspiegel im Blut bestimmen, um einen Hypogonadismus auszuschließen oder ggf. zu behandeln. ◀

Verfasser: Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA), Abteilung für Klinische und Chirurgische Andrologie am Universitätsklinikum Münster.

Engpässe bei Radionukliden: Mit längeren Wartezeiten ist zu rechnen

Weltweit sind es sechs Forschungsreaktoren, die für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie notwendigen Radionuklide produzieren. Durch einen technischen Ausfall des belgischen Forschungsreaktors, der mit Wartungsarbeiten in den anderen Kernreaktoren zusammenfällt, könnte ein kurzfristiger Engpass bei den Radionukliden entstehen. Patienten in Deutschland müssen vorübergehend mit Terminverschiebungen und längeren Wartezeiten in der Nuklearmedizin rechnen, weist der Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN) hin.

Die sechs Forschungsreaktoren stehen in Tschechien, Polen, Australien, Südafrika, in den Niederlanden und Belgien. Für die Energieversorgung spielen sie keine Rolle. Aber ihre Bedeutung für die Nuklearmedizin und für die Patientenversorgung ist groß. Denn die Reaktoren sind die einzige Quelle für bestimmte Radionuklide,

die für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie dringend benötigt werden. Nuklearmediziner nutzen bei bis zu 80 Prozent ihrer Untersuchungen das Radionuklid Technetium-99 (Tc-99m), das als Zerfallsprodukt aus dem Radionuklid Molybdän-99 (Mo-99) gewonnen wird.

Aufgrund technischer Probleme kam es jetzt zu einem Ausfall des belgischen Forschungsreaktors in Mol. Durch die regelmäßig notwendigen Wartungsarbeiten und selbst ungeplante Ausfälle sollten eigentlich keine Versorgungslücken entstehen. Doch ungünstiger Weise befinden sich alle europäischen Kernreaktoren wegen Wartungsarbeiten ebenfalls außer Betrieb. Wegen ihrer Bedeutung für die Nuklearmedizin stimmen eigentlich die Mo-99-produzierenden Anlagen ihre Aktivitäten eng aufeinander ab und auch der australische und der südafrikanische Reaktor arbeiten verstärkt, um die Lieferengpässe auszugleichen.

In Deutschland finden wöchentlich etwa 60 000 Untersuchungen mit Tc-99m statt, weltweit sind es über 30 Millionen Untersuchungen jährlich. Bei einer Vielzahl von Krebsarten gilt eine detaillierte nuklearmedizinische Diagnostik heute als wichtige Voraussetzung für die Therapieplanung, etwa durch Ausschluss oder Nachweis von Metastasen. So werde etwa bei Brustkrebs-Patientinnen der so genannte Wächter-Lymphknoten per Tc-99m-Szintigraphie dargestellt. Mithilfe des kurzlebigen Radionuklids könne auch die Funktion von Organen wie Schilddrüse, Lunge, Niere, Galle oder Leber untersucht werden. Besondere Bedeutung hat Tc-99m darüber hinaus in der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit, bei Herzerkrankungen, sowie in der Schlaganfall- oder Thrombose-Diagnostik. ◀

Quelle: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN)

urologen.info

20. Jahrgang 2022

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. Armin Heufelder
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Prof. Dr. med. Theodor Klotz
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
Dr. med. Stefan Machtens
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
Prof. 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

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