

## In dieser Ausgabe:

### Uro-Onkologie

#### Prostatakarzinom

Bewertung des DNA-Reparaturstatus vor platin-basierter Chemotherapie

Niedriges Testosteron mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert

TOPARP-B: Mit dem Nutzen des PARP-Inhibitors assoziierte Biomarker

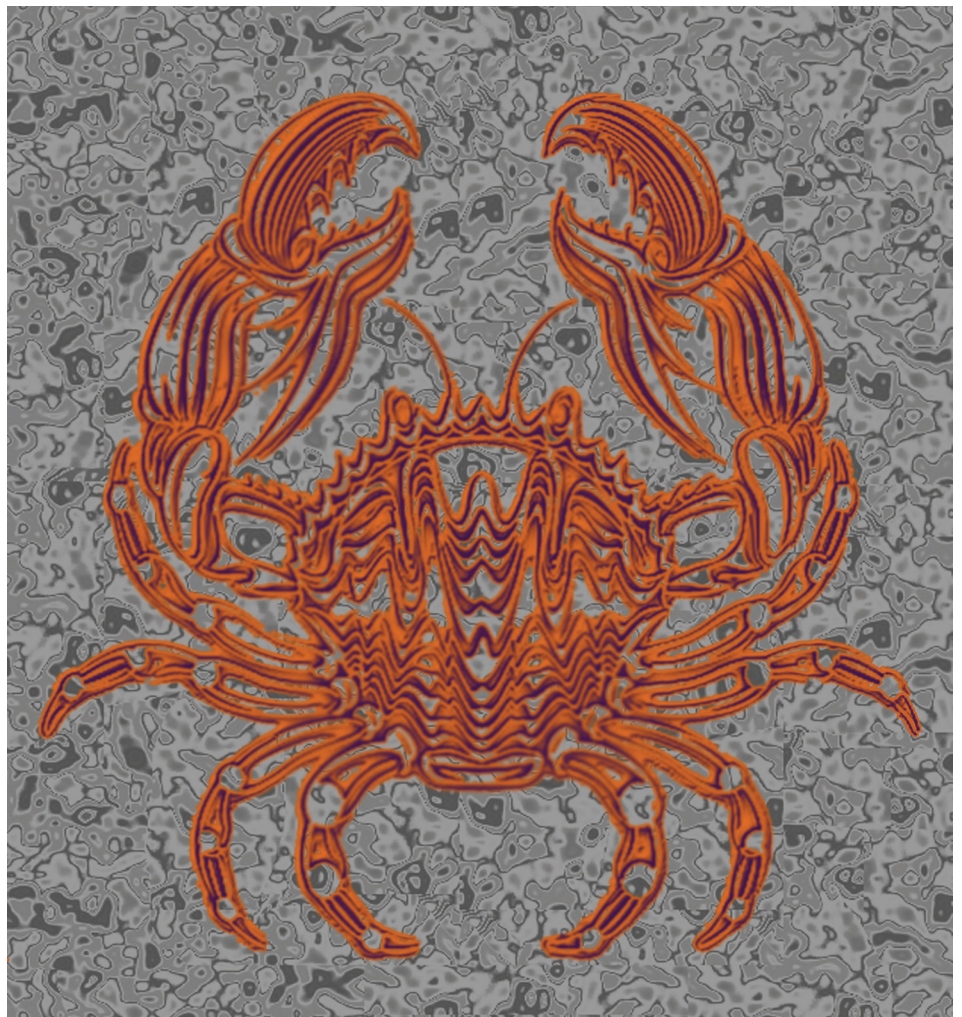
### Andrologie

Samenqualität als Prognosemarker für langfristige Männergesundheit

Endotheliale Dysfunktion bei Männern mit niedrigem Testosteron

### Medizinrecht

Schmerzensgeldhaftung des Arztes



# Anzeige

## URO-ONKOLOGIE

76-86

### Nierenzellkarzinom

Nivolumab plus Ipilimumab vs. Sunitinib in der Erstlinie bei Patienten ohne Nephrektomie  
 Pembrolizumab toppt Tyrosinkinasehemmer als adjuvante Therapie nach Nephrektomie  
 Stereotaktische Strahlentherapie und Short-course Pembrolizumab bei oligometastasiertem NZK  
 Effektivität und Sicherheit von Avelumab plus Axitinib in der 1st-line bei älteren Patienten

### Prostatakarzinom

Bewertung des DNA-Reparaturstatus vor platinbasierter Chemotherapie erforderlich  
 Niedriges Serumtestosteron mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert: Eine RADICAL-PC Substudie  
 TOPARP-B: Mit dem Nutzen des PARP-Inhibitors assoziierte Biomarker  
 Patient Reported Outcomes (PRO) von dem internationalen Register IRONMAN

## MEDIZINRECHT

86-87

Schmerzensgeldhaftung des Arztes

## UROLOGIE

88-92

Roboterassistierte Prostataadenomenukleation: Erfahrungsbericht nach 100 Operationen  
 Urinabsorption durch das Blasenurothel begünstigt das Durchschlafvermögen  
 Neue mit Belastungs- und Dranginkontinenz bei Frauen assoziierte genetische Loci  
 OAB bei Frauen: Tägliche Einnahme eines getrockneten Cranberry-Pulvers  
 Perkutane Nephrolitholapaxie: Vergleich zwischen einem mit Schraubengewinde und dem üblichen Amplatzschaf  
 The Protecty Study: Bedeutung von e-PRO in der Krebspatientenversorgung

## ANDROLOGIE

93-97

Kinderwunsch und Vitamin D: Supplementierung bessert Samen-Parameter nur in Subgruppen  
 Basisdiagnostik Fertilität: Prolaktin lieber früher messen?  
 Langfristige Männergesundheit: Samenqualität als Prognosemarker  
 Langfristige Testosteronersatztherapie vermindert Fatigue bei hypogonadalen Männern  
 Testosteron bei Männern mit COVID-19: 7-monatige Kohortenstudie  
 Altersbedingte endotheliale Dysfunktion bei Männern mit niedrigem Testosteron

## KONGRESSBERICHT / PHARMAFORUM / Meldungen / NEWS

98-107

ASCO-Highlights: Studien zu uro-onkologischen Studien  
 Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Tivozanib überzeugt unter realen klinischen Bedingungen  
 Fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Real-World-Daten bestätigen klinischen Nutzen von Radium-223  
 mHSPC: Enzalutamid reduziert das Sterberisiko im Vergleich zu Placebo signifikant  
 Prostatakarzinom: Knochenschutz ab der ersten Metastase  
 Neu zugelassener Wirkstoff für austerapierte Patienten mit Urothelkarzinom  
 Prostatakarzinom: Je supprimierter der Testosteronwert, desto höher die Lebenserwartung  
 Brennpunkt Blase – Honeymoon Zystitis

Impressum

## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

## Nivolumab plus Ipilimumab vs. Sunitinib in der Erstlinie bei Patienten ohne Nephrektomie und mit bewertbarem Primärtumor

Eine exploratorische Post-hoc-Analyse der Phase-3-Studie CheckMate 214 zur Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab (NIVO+IPI) versus Sunitinib beschränkt sich auf eine Subgruppe von 108 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) ohne vorherige Nephrektomie und mit auswertbarem Primärtumor. Eine derartige Population ist in klinischen Studien unterrepräsentiert.

- Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne vorherige Nephrektomie und mit auswertbarem Primärtumor hatten mit NIVO+IPI gegenüber Sunitinib Überlebensvorteile und vermehrt eine Reduktion des Tumors in der Niere.

Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem NZK waren in einen Behandlungsarm mit NIVO+IPI alle 3 Wochen für vier Dosen mit nachfolgender NIVO-Monotherapie oder einen Arm mit Sunitinib täglich für 4 Wochen (6-wöchiger Zyklus) randomisiert worden. Bewertet wurden das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR) und das Schrumpfen des Primärtumors. PFS und ORR wurden per unabhängigem Reviewkomitee für Radiologie anhand von RECIST Version 1.1 bewertet.

## Patientendaten

Von den insgesamt 1.096 in CheckMate 214 randomisierten Patienten waren 108 ohne vorherige Nephrektomie und hatten einen auswertbaren Primärtumor (53 im [NIVO+IPI]- und 55 im SUN-Arm. Die Baseline-Charakteristika waren

zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. In der Subgruppe ohne vorherige Nephrektomie wurden 58 Patienten mit einem intermediären International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikoscore eingestuft (NIVO+IPI, n=26; SUN, n=32), 48 hatten einen ungünstigen Risikoscore (NIVO+IPI, n=26; SUN, n=22) und zwei einen günstigen Risikoscore (NIVO+IPI, n=1; SUN, n=1). Zu Baseline betrug die mediane Größe des Nierentumors bei den (NIVO+IPI)-Patienten 78,9 mm (Bereich 21–190) und 89,3 mm (Bereich 21–246) bei den SUN-Patienten. Die Schwere der Tumorlast – gemessen am Anteil Patienten mit zumindest zwei Orten der Ziel-/Nicht-Ziel-Tumore – war im Vergleich mit der Intention-to-Treat (ITT)-Population (NIVO+IPI, 78%; SUN, 78%) in der Subgruppe Patienten ohne vorausgegangene Nephrektomie größer (NIVO+IPI, 96%; SUN, 98%). Interessanterweise war die Verteilung der Patienten mit einer PDL1-Expression  $\geq 1\%$  im Tumor in beiden Behandlungsarmen zwischen der Subgruppe und der ITT-Population vergleichbar (24% vs. 22%), obwohl der Anteil Patienten, deren Tumor einen ungünstigen IMDC-Risikoscore aufwies, in der Subgruppe größer war (44% vs. 16%).

## Überlebensdaten

Unter den Patienten ohne vorherige Nephrektomie und mit auswertbarem Primärtumor ergab sich im (NIVO+IPI)- vs. SUN-Arm ein Hazard Ratio (HR) für OS von 0,63; **Abb.**)

Das mediane OS erreichte 26,1 Monate vs. 14,3 Monate. Für PFS errechnete sich ein HR von 0,99.

## Ansprechen

Die ORR war mit NIVO+IPI höher als mit SUN (34% vs. 15%). Als beste Antwort trat in beiden Armen partielles Ansprechen auf. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,8 vs. 5,4 Monate und die mediane Ansprechdauer (DOR) erreichte mit NIVO+IPI 20,5 Monate vs. 14,1 Monate mit SUN (HR: 0,69).

## Tumorreduktion

Unter den Patienten mit einem auswertbaren Primärtumor zu Baseline und einer oder mehreren Bewertungen des Tumors im Therapieverlauf wurde in 35% der Fälle mit NIVO+IPI vs. 20% mit SUN eine Reduktion des betreffenden Nierentumors um  $\geq 30\%$  erreicht. Dagegen waren 4,1% der Patienten mit NIVO+IPI und kein Patient mit SUN von einer Erhöhung der Größe des Nierentumors um  $\geq 20\%$  betroffen.

## Sicherheit

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (AE) jeden Grades traten bei 51/53 (96%) der mit NIVO+IPI behandelten vs. 50/54 (93%) der mit SUN behandelten Patienten auf. Davon waren 22/53 (42%) bzw. 32/54 (59%) Ereignisse vom Grad 3–4. Die Inzidenz der potenziell immunvermittelten AE stimmte mit der in der gesamten Studienpopulation überein. *Red.* ◀

Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. 2022. First-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients without nephrectomy and with an evaluable primary renal tumor in the CheckMate 214 trial. Eur Urol 81:266–271.

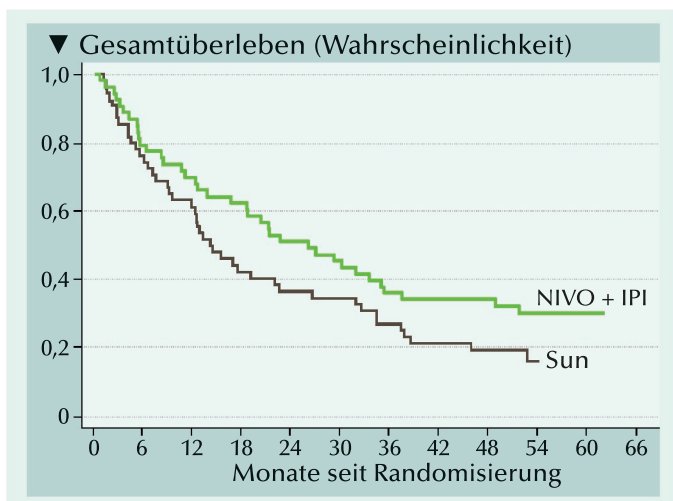


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für OS bei Patienten ohne vorherige Nephrektomie und mit auswertbarem Primärtumor.

# Anzeige



## Hochrisiko-Nierenzellkarzinom

## Pembrolizumab toppt Tyrosinkinasehemmer als adjuvante Therapie nach Nephrektomie

Für das Nierenzellkarzinom (NZK) lagen für die adjuvante Situation bislang keine Daten zum Nutzen-Risiko-Vergleich von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) und Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) vor. Insofern sollten bei Patienten mit nicht metastasiertem Hochrisiko-NZK in der adjuvanten Situation nach Nephrektomie die onkologischen und Toxizitätsergebnisse von Pembrolizumab mit denen der adjuvanten TKI anhand eines systematischen Reviews mit Netzwerkmetaanalyse (NMA) verglichen werden.

• Die Effektivitätsanalyse ergab, dass Pembrolizumab im Vergleich zu Tyrosinkinasehemmern als adjuvante Therapie nach Nephrektomie bei Patienten mit Hochrisiko-Nierenzellkarzinom die bessere Behandlung bezüglich des krankheitsfreien Überlebens wie auch des Gesamtüberlebens ist.

• Mit Pembrolizumab bestand zudem die geringere Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Ereignisse jedwedens Grades.

• Der überlegene onkologische Benefit von Pembrolizumab und dessen besseres Toxizitätsprofil befürworten es als neuen Behandlungsstandard in der adjuvanten Situation für nephrektomiertere Patienten mit erhöhtem Risiko eines NZK-Rezidivs.

Die nationalen MEDLINE- und die EMBASE-Datenbanken der USA wurden nach RCT (randomized controlled trial) der Phase 3 durchforstet, aus denen Angaben zu onkologischen und Toxizitätsergebnissen von adjuvanten ICI und TKI bei NZK-Patienten nach der Nephrektomie hervorgehen. Endpunkte waren primär das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) sowie sekundär unerwünschte Ereignisse (AE).

**Studienauswahl**

Sechs Studien (KEYNOTE-564, S-TRAC, ASSURE, PROTECT, ATLAS und SORCE) mit insgesamt 7.525 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Für die quantitative Synthese im Rahmen der NMA, wurden die Behandlungsansätze der sechs Studien in die Gruppen Pembrolizumab, TKI und Placebo eingeteilt. In den Analysen einzelner Regime wurden dann folgende Gruppen berücksichtigt: (1) Pembrolizumab, (2) Sunitinib, (3) Axitinib, (4) Sorafenib, (5) 1 Jahr Sorafenib, (6) 3 Jahre Sorafenib, (7) Pazopanib 600 mg, (8) Pazopanib 800 mg und (9) Placebo.

**DFS-Vergleiche**

Sowohl Pembrolizumab als auch TKI waren gegenüber Placebo mit einem signifikant besseren DFS assoziiert (Hazard Ratio [HR], 0,68;  $p = 0,002$  vs. HR, 0,88;  $p = 0,004$ ). Davon unterschieden sich die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse für Patienten mit klarzelliger Histologie nicht. In der Analyse der in-

dividuellen Behandlungsregime, waren Pembrolizumab (HR 0,68) und Pazopanib 800 mg (HR 0,69) im Vergleich zu Placebo mit signifikant besserem DFS assoziiert. Für die anderen TKI traf das nicht zu. Nach Analyse der Rangfolge, bot die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab den Patienten nach Nephrektomie die höchste Wahrscheinlichkeit eines vorteilhaften DFS.

**OS-Vergleiche**

Gemäß der NMA für OS, war Pembrolizumab (HR 0,54) signifikant mit einer besseren OS-Wahrscheinlichkeit vs. Placebo assoziiert. Von den TKI erreichte dagegen keines eine Verbesserung des OS (HR 0,93). Nach Analyse der Rangfolge, bot allein die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab den Patienten nach Nephrektomie die hohe Wahrscheinlichkeit einer OS-Verbesserung.

**Toxizitätsvergleiche**

Die TKI waren im Vergleich zu Placebo mit einem signifikanten Risiko für AE jeden Grades behaftet (Odds Ratio [OR] 8,83); mit Pembrolizumab war dem nicht so (OR 1,91). In der Analyse der einzelnen Behandlungsregime hatten Pazopanib 600 mg (OR 5,40) Pazopanib 800 mg (OR 35,10), Pembrolizumab (OR 1,91) und Sunitinib (OR 10,49) im Vergleich zu Placebo signifikant höhere AE-Raten jedwedens Grades.

Das Risiko hochgradiger AE war mit TKI (OR 6,00) und Pembrolizumab (OR 2,18) signi-

fikant höher als mit Placebo. Die Wahrscheinlichkeit hochgradiger AE war unter den verglichenen Wirkstoffen mit Pembrolizumab am geringsten.

**Etwaige Faktoren für Bias**

Für die Interpretation der Studien waren folgende Faktoren zu berücksichtigen: Im Gegensatz zu den TKI-Studien enthielt KEYNOTE-564 neben Patienten mit intermediärem- und Hochrisikotumor auch solche, bei denen es innerhalb eines Jahres nach der radikalen Nephrektomie zur Metastasierung gekommen war und solche die sich der Metastasenresektion unterzogen hatten. Daher ist die sehr heterogene Studienpopulation in KEYNOTE-564 reich an Patienten mit dem höchsten Rezidivrisiko. Des Weiteren waren in die Studien ASSURE und SORCE Patienten mit allen histologischen Subtypen des NZK integriert, während die Studien KEYNOTE-564, PROTECT, S-TRAC und ATLAS nur Patienten mit klarzelligem NZK aufgenommen hatten. Um ein potenzielles Bias auszuschließen, wurden Subgruppenanalysen in der klarzelligem NZK-Population alleine durchgeführt. Deren Ergebnisse unterschieden sich nicht von denen der Hauptanalysen.

Red. ◀

Laukhtina E, Quhal F, Mori K, et al. 2022. Pembrolizumab outperforms tyrosine kinase inhibitors as adjuvant treatment in Patients with high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol Oncol S2588-9311(21)00223-6. doi: 10.1016/j.euo.2021.12.007. Online ahead of print.

# Anzeige

## Nierenzellkarzinom (NZK)

## Stereotaktische Bestrahlung und Short-course Pembrolizumab bei oligometastasiertem NZK – RAPPORT-Studie

Die stereotaktische ablative Radiotherapie (SABR) ist eine Option bei oligometastasiertem klarzelligem NZK. Allerdings ist seine Anwendung aufgrund fehlender prospektiver klinischer Studiendaten begrenzt. In der RAPPORT-Studie wurden Sicherheit und Wirksamkeit einer SABR gefolgt von einer Kurzzeitbehandlung mit Anti-PD-1-Immuntherapie bei Patienten mit oligometastasiertem klarzelligem NZK bewertet.

• Mit SABR plus Kurzzeitbehandlung mit Pembrolizumab wird bei oligometastasiertem klarzelligem NZK eine hervorragende lokale Kontrolle erreicht.

• Bei guter Verträglichkeit wurden dauerhafte Ansprechen und ein vielversprechendes PFS registriert, die Anlass für weitere Untersuchungen geben.

In die einarmige Studie der Phase-I/II wurden Patienten mit klarzelligem NZK aufgenommen, bei denen eine bis fünf Metastasen vorlagen und die  $\leq 2$  vorausgegangene systemische Therapien erhalten hatten. Alle Metastasenorte wurden mit einer Einzelfraktion von 20 Gy SABR (oder sofern nicht möglich, zehn Fraktionen von 3 Gy) bestrahlt, gefolgt von Pembrolizumab 200 mg Q3W für acht Zyklen.

Die Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse (UE), die Krankheitskontrollrate (DCR) für zumindest 6 Monate, die objektive Ansprechrates (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Die in zwei australischen Zentren aufgenommenen 30 Patienten, hatten ein medianes Alter von 62 (47–80) Jahren. Das mediane Follow-up erreichte 28 Monate.

Insgesamt 83 Oligometastasen wurden bestrahlt (im Median wa-

ren es 3 pro Patient). Davon erhielten 64 (77%) eine SABR und 19 (23%) eine konventionelle Strahlentherapie (CRT). Behandelt wurden acht Nebennieren-, 11 Knochen, 43 Lungen-, 12 Lymphknoten- und neun Weichteilmetastasen. Neun Patienten (30%) waren zuvor metastasektomiert worden.

**Sicherheit**

Behandlungsbezogene UE (bbUE) vom Grad 3 und der Grade 1–2 betrafen vier bzw. 19 Patienten. In sieben Fällen traten keine bbUE auf. Vom Grad 3 waren Pneumonitis (n=2), Dyspnoe (n=1) und erhöhte alkalische Phosphatase/Alanintransaminase (n=1). Zwei der Grad-3-bbUE wurden der Kombination von Pembrolizumab und der Strahlentherapie (Dyspnoe und Pneumonitis) zugeordnet. Zwei der bbUE vom Grad 3 wurden allein Pembrolizumab zugeschrieben (Pneumonitis und Leberfunktionsstörung).

In 24 Fällen wurden alle acht Zyklen mit Pembrolizumab durchlaufen. Bei den anderen sechs Patienten brachen vier aufgrund von Pneumonitis nach drei, sechs, sechs bzw. sieben Zyklen ab. Drei Patienten hatten eine Verzögerung von zumindest einem Zyklus mit Pembrolizumab aufgrund von UE.

**Effektivität**

Als beste Gesamtansprechen wurden 12 Komplettansprechen (CR), sieben partielle Ansprechen (PR), sieben Fälle von stabiler Krankheit und vier von progressiver Krankheit registriert. Die ORR erreichte damit 63% und die DCR 83% (n=25). Bei den 19 Patienten mit PR oder CR, betrug die erwartete Ansprechdauer 84% nach 6 Monaten und 72% nach 12 Monaten. Die mediane Ansprechdauer betrug 24 Monate. Von den 16 mit CRT behandelten Zielläsionen kam es in 11 Fällen zu einer  $\geq 50\%$ igen Reduktion (5 davon 100%). Von den 41 mit SABR behandelten Zielläsionen waren es entsprechend 23 bzw. 15 Fälle.

Die 1- und 2-Jahres-OS-Raten betragen 90% bzw. 74% (Abb. A). Bei den 1- und 2-Jahres-PFS-Raten waren es 60% bzw. 45% (Abb. B). Die Schemata der Progression bei den 17 progredienten Patienten umfassten die Progression an einem zuvor bestrahlten lokalen Ort bei drei Patienten, Fernmetastasen bei 12 Patienten sowie synchrone lokale und Fernmetastasen bei zwei Patienten.

Red. ◀

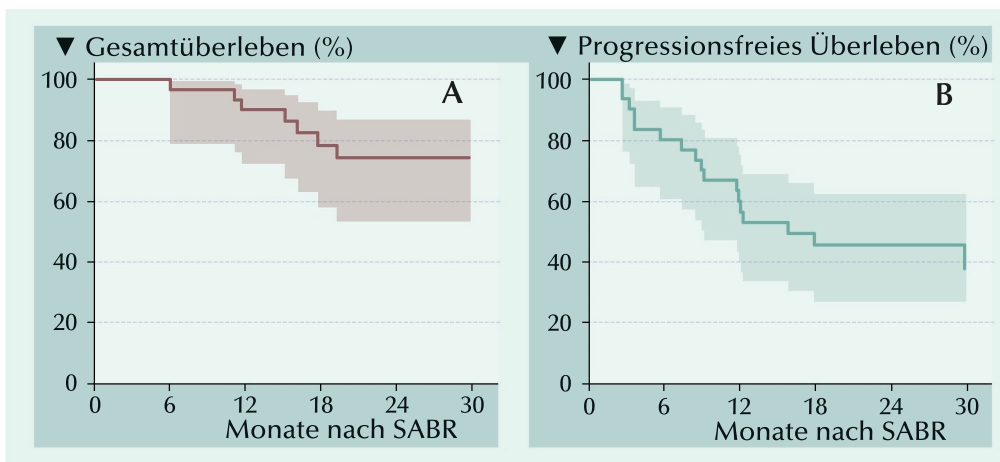


Abb.: (A) Gesamtüberleben und (B) progressionsfreies Überleben nach Beginn der stereotaktischen ablativen Bestrahlung (SABR).

Siva S, Bressel M, Wood ST, et al. 2022. Stereotactic radiotherapy and short-course pembrolizumab for oligometastatic renal cell carcinoma—The RAPPORT trial. Eur Urol 81: 364–372.



## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

# Hohe Effektivität und Sicherheit von Avelumab plus Axitinib in der Erstlinie auch bei älteren Patienten

In der Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 wurden bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) in der Erstlinie mit Avelumab plus Axitinib (A+Ax) vs. Sunitinib (Sun) Vorteile des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der objektiven Ansprechrates (ORR) erreicht. Allerdings blieb die Wirksamkeit bei älteren Patienten bislang nicht geklärt. Aktuell werden Effektivität und Sicherheit gesondert nach Altersgruppen aus der zweiten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (OS) berichtet.

In drei Patientengruppen A, B und C im Alter von <65, 65 bis <75, bzw.  $\geq 75$  Jahren wurden das PFS und die ORR durch einen verblindeten, unabhängigen und zentralen Review (RECIST 1.1) wie auch das OS und die Sicherheit bewertet.

### Patienten

Insgesamt 886 Patienten mit fortgeschrittenem NZK wurden in den (A+Ax)-Arm (n=442) oder den Sunitinib-Arm (n=444) randomisiert. Von den Patienten im (A+Ax)-Arm, gehörten 271, 138 und 33 der Altersgruppe A, B bzw. C an. Im Sun-Arm waren es entsprechend 275, 128, bzw. 41. Der Anteil Patienten in den International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikogruppen war zwischen beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die mediane Zeit von der histopathologischen Diagnose bis zur Randomisierung unterschieden in den Altersgruppen A, B und C beider Arme (5,2, 11,5, bzw. 11,4 Monate im (A+Ax)-Arm vs. 4,9, 6,1 bzw. 20,9 Monate im Sun-Arm).

### Effektivität

Die mediane Dauer des Follow-up für PFS und OS betrug im (A+Ax)-Arm 16,8 bzw. 19,3 Monate und im Sun-Arm 15,2 bzw. 19,2 Monate. In der Intention-to-Treat (ITT)-Population erreichte das mediane PFS mit A+Ax 13,3 Monate vs. 8,0 Monate mit Sun (HR, 0,69). Bei den Patienten der Altersgruppen A, B und C betrug das mediane PFS mit A+Ax vs. Sun 11,6 bzw. 6,9 Mona-

te (HR, 0,63), 13,8 bzw. 11,0 Monate (HR, 0,88) und 13,8 bzw. 9,8 Monate (HR, 0,76).

In der ITT-Population war das mediane OS nicht erreicht (NE), mit A+Ax 30,0 Monate-NE vs. Sunitinib (27,4 Monate-NE; stratifiziertes HR, 0,80). Das mediane OS der Patienten im Alter <65 Jahre war NE mit A+Ax vs. 28,6 Monate mit Sun (HR, 0,74). Das mediane OS der Patienten im Alter 65 bis <75 Jahre war 30,0 Monate mit A+Ax vs. NE mit Sun (HR, 0,89). Das mediane OS der Patienten im Alter  $\geq 75$  Jahre war 25,3 Monate mit A+Ax vs. NE mit Sun (HR, 0,87).

In der ITT-Population war eine ORR von 52,5% mit A+Ax vs. 27,3% mit Sun erreicht worden. Die Rate der Komplettremission (CR) betrug im (A+Ax)-Arm 3,8% vs. 2,0% im Sun-Arm. In den Altersgruppen A, B und C betrug die ORR bei Patienten im (A+Ax)-Arm 49,4%, 60,9% bzw. 42,4% vs. 27,3%, 28,9% bzw. 22,0% im Sun-Arm. Die CR-Raten betragen 4,4%, 2,2% bzw. 6,1% vs. 2,2%, 2,3% bzw. 0%. Bei den 33 über 75 Jahre alten Patienten im (A+Ax)-Arm wurden 2 CR und 12 Teilsprechen registriert.

### Dosisexposition

In den Altersgruppen A, B und C betrug die mediane Behandlungsdauer mit Avelumab 14,0, 13,3 bzw. 11,1 Monate, mit Axitinib 14,3, 13,3 bzw. 12,9 Monate und mit Sun 7,6, 10,9, bzw. 8,4 Monate. Die mediane relative Dosisintensität bei Patienten der Altersgruppen A, B und C betrug 92,4%, 91,4% bzw. 88,2% mit Avelumab, 91,4%, 82,0% bzw. 84,7%

mit Axitinib und 87,5%, 76,4% bzw. 68,3% mit Sun. Bei Patienten, die Axitinib in der Kombinationsgruppe erhielten, hatten 107 (39,9%) Patienten im Alter <65 Jahre, 72 (54,1%) Patienten im Alter 65 bis <75 Jahre und 18 (54,5%) Patienten im Alter 75 Jahre zumindest eine Dosisreduktion. Im Sun-Arm hatten 37,0%, 57,9% und 55,0% Patienten der Altersgruppen A, B bzw. C eine Dosisreduktion. Von den Patienten der Altersgruppen A und B hatten 14,2% bzw. 6,8% eine Dosisescalation mit Axitinib.

### Sicherheit

Das Sicherheitsprofil war über die Altersgruppen in beiden Armen in Allgemeinen einheitlich. Im (A+Ax)-Arm traten in den Altersgruppen A, B und C bei 76,9%, 81,2% bzw. 72,7% der Patienten AE der Grade  $\geq 3$  auf. Im Sun-Arm waren es entsprechend 71,8%, 86,5% bzw. 77,5%. Als häufigste AE kamen in allen Altersgruppen beider Behandlungsarme Diarrhoe, Hypertonie, Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom und Übelkeit vor. Von den Patienten der Altersgruppen A, B und C im (A+Ax)-Arm erfuhrten 11,6%, 14,3% bzw. 15,2% immunbezogene AE der Grade 3. Am häufigsten waren dies Schilddrüsenfunktionsstörungen, die bei 83 (31,0%), 38 (28,6%) bzw. 6 (18,2%) Patienten der Altersgruppen A, B und C auftraten. *Red.* ◀

Tomita Y, Motzer RJ, Choueiri TK, et al. 2022. Efficacy and safety of avelumab plus axitinib in elderly patients with advanced renal cell carcinoma: extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *ESMO Open* 7(2):100450.

- Bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bewiesen Avelumab plus Axitinib in der Erstlinie eine vorteilhafte Effektivität bei allen Altersgruppen inklusive der über 75-jährigen Patienten.

- Die OS-Daten waren immer noch nicht reif, so dass das Follow-up fortgesetzt wird.

- Das Sicherheitsprofil war generell über alle Altersgruppen übereinstimmend.

## Therapieinduzierter neuroendokriner Prostatakrebs

## Bewertung des DNA-Reparaturstatus vor platinbasierter Chemotherapie erforderlich

Die Studie soll aktuelle multiinstitutionelle Daten hinsichtlich des DNA-Reparaturgen (DRG)-Status und deren Einfluss auf Effekte der platinbasierten Chemotherapie bei therapieassoziiertem neuroendokrinen Prostatakarzinom (t-NEPC) bekannt machen.

• Beim t-NEPC ist der DRG-Status therapeutisch bedeutungsvoll.

• In Anbetracht des möglichen Ansprechens auf eine platinbasierte Chemotherapie, sprechen die aktuellen Ergebnisse für die klinische Anwendung der NGS zur Identifizierung von DRG-Mutationen bei t-NEPC-Patienten.

Patienten mit geeignetem Biopsiegewebe für das zielgerichtete Next Generation Sequencing (NGS) wurden retrospektiv erfasst. Primäre Ergebnisse waren das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS) nach RECIST 1.1 und das Gesamtüberleben (OS).

**Patienten**

Es wurden 43 Patienten mit histologisch diagnostiziertem NEPC und vorausgegangener platinbasierter Chemotherapie in die Studie aufgenommen. Im Vorfeld betrug das mediane PSA 32,7 ng/ml und von 33 der 43 Patienten belief sich der mediane Wert des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) auf 2,7 ng/ml. Vor dem Platin hatten 29 Patienten Abirateronacetat, 21 Docetaxel, 4 Enzalutamid und 5 andere Therapien erhalten. In 14 Fällen lagen kleinzellige Tumore (NEPC-Sc) und in 29 Fällen Adenokarzinome mit neuroendokriner Differenzierung (NEPC-Ne) vor. Metastasenorte um-

fassten Knochen (n=30), Lymphknoten (n=24), die Lungen (n=14), die Leber (n=7) und andere Weichteilgewebe (n=7).

**Aberrationen in DRG**

DRG-Mutationen in 4/14 NEPC-Sc und in 9/29 NEPC-Ne waren nicht signifikant unterschieden. Sechs Patienten hatten Tumore mit *BRCA2*-Mutationen. Drei von ihnen hatten sowohl Keimbahn als auch somatische Mutationen. *ATM*-Mutationen wurden in drei Fällen nachgewiesen. Zwei Patienten mit *MSH2*-Defizienz wurden identifiziert. Bei einem Patienten wurden in der Keimbahn im *BRCA1*-Gen eine Spleißmutation und die Deletion einer einzelnen Base identifiziert.

**Überleben**

Nach einem medianen Follow-up von 23 Monaten waren 26 der 43 Patienten gestorben. Das mediane OS der Gesamtkohorte betrug 18 Monate. Das OS war bei Patienten mit DRG-Defekten nicht signifikant verlängert (medianes OS 24 vs. 14 Monate, HR: 0,65,  $p=0,38$ ). Das mediane rPFS betrug 11 Monate. Biomarkerpositive Patienten hatten ein längeres rPFS (median 15 Monate) als biomarkernegative Patienten (median 7 Monate; **Abb.**).

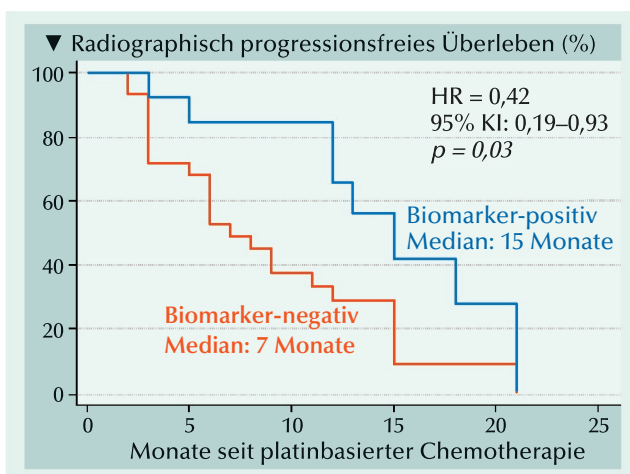
**Antitumoraktivität**

Auf die platinbasierte Therapie sprachen 20 der 43 Patienten an. Von den 20 Patienten absolvierten 12 alle sechs Zyklen der Therapie. Ein PSA-Abfall >50% (PSA50) wurde bei 15/43 Patienten ermittelt. Bei 12/43 NEPC-Patienten erreichte das CEA einen höheren Wert als das Zweifache des oberen Normwerts. Am Ende der Therapie hatten 5/12 Pa-

tienten eine CEA-Reduktion >50%. Unter den 29 Patienten mit messbarer Krankheit zu Baseline hatten 6 ein bestätigtes radiologisches Ansprechen nach RECIST 1.1.

Von den 43 NEPC-Patienten, hatten 11/13 Patienten mit DRG-Mutation ein bestätigtes Ansprechen. Andererseits hatten nur 9/30 Patienten ohne DRG-Mutation ein Ansprechen. Alle der 6 Patienten mit *BRCA2*-Verlust sprachen effektiv auf Platin an; darunter hatten 3 Patienten mit messbarer Krankheit den radiologischen Nachweis eines partiellen Ansprechens. Der einzige Patient mit deletärer *BRCA1*-Mutation erfuhr ebenfalls radiologische Linderung. Einer der zwei Patienten mit einer *ATM*-Mutation hatte zugleich eine Frameshift-Mutation des *BRCA2*-Gens. Er erreichte PSA50, während der andere Patient mit einer Keimbahn-Spleißmutation nicht ansprach. Zwei Patienten mit durch eine *MSH2*-Mutation verursachten Mismatch-Reparaturdefizienz (dMMR) und ein Patient mit einer homozygoten Deletion von *CHEK2* wurden ebenfalls als Responder identifiziert. Unerwarteterweise erreichte nur einer der Patienten mit biallelisch inaktivierenden *CDK12*-Mutation ein Ansprechen. Weitere 9 Patienten ohne Nachweis einer DRG-Mutation wurden als Responder bestätigt. Bei vier dieser 9 Patienten wurden Metastasenorte biopsiert. Nachfolgendes WES (Whole Exome Sequencing) und RNA-Sequenzierung ergaben keinen Hinweis auf eine genomische Aberration die als DRG-Defekt zu identifizieren wäre. **Red. ◀**

Zhu S, Zhang Z, Zhang H, et al. 2022. DNA-repair status should be assessed in treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer before platinum-based therapy. *Prostate* 82:464–474.



**Abb.:** Antitumoraktivität von platinbasierter Chemotherapie und Assoziation mit Mutationen in DNA-Reparaturgenen (DRG). Kurven des radiologisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) für Biomarker-positive und -negative Patienten.

## Neu diagnostizierter Prostatakrebs

# Niedriges Serumtestosteron mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert: Eine RADICAL-PC Substudie

Kardiovaskuläre Krankheit (KVK) ist bei Prostatakrebs (PCa)-Patienten eine häufige Todesursache. In der allgemeinen männlichen Bevölkerung steht niedriges Serumtestosteron (T) mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko in Verbindung. Die Beziehung zwischen Serum-Testosteron, kardiovaskulärer Krankheit und Risikofaktoren bei Androgendeprivationstherapie (ADT)-naiven Prostatakrebspatienten sollte untersucht werden.

**D**ie Querschnittsanalyse wurde mit einer Subgruppe von 1.326 ADT-naiven Männern aus der RADICAL-PC (Role of Androgen-Deprivation Therapy In Cardiovascular Disease – A Longitudinal Prostate Cancer study) durchgeführt, deren T-Werte zu Baseline bestimmt worden waren. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, die Krebscharakteristika und das Serumgesamtestosteron wurden zu Baseline bestimmt. Niedriges T war als Gesamt-T <11 nmol/l (<320 ng/dl) definiert. Ein Framingham-Risikoscore  $\geq 15$  galt als hohes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse.

### Patientenmerkmale

Das mediane Alter der 1.326 Männer betrug 67 (45–93) Jahre. Bei 553 von ihnen lag ein Serum-T-Spiegel unterhalb 11 nmol/l (<320 ng/dl) vor. Im Gesamtkollektiv hatten 68% Hypertonie, 15% Diabetes und 18% KVK in der Anamnese.

### T-Spiegel und PCa-Charakteristika

Die Teilnehmer mit niedrigem T-Spiegel bei der Diagnose hatten einen signifikant höheren PSA-Spiegel als diejenigen mit einem normalen T-Spiegel ( $p=0,045$ ). Niedrige T-Spiegel standen auch mit einem höheren Gleason-Grad ( $p=0,012$ ) und einer höheren PCa-Risikoklassifikation im Zusammenhang ( $p=0,007$ ).

### T-Spiegel und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Männer mit vorausgegangener KVK hatten einen niedrigen T-

Spiegel ( $p=0,028$ ). Diabetes und höheres Hämoglobin A1c standen ebenfalls mit einem niedrigem T-Spiegel in Verbindung ( $p < 0,0001$  bzw.  $p=0,0001$ ). Körperliche Aktivitäten unter den Männern mit niedrigem und normalem T-Spiegel waren vergleichbar. Teilnehmer mit niedrigem T-Spiegel hatten einen höheren BMI und einen größeren Hüftumfang ( $p < 0,0001$ ). Ein erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruck waren bei Teilnehmern mit niedrigem T-Spiegel gehäuft ( $p=0,0009$  bzw.  $p=0,0005$ ). Die Muskelkraft war bei Teilnehmern mit niedrigem T-Spiegel im Vergleich zu jenen mit normalem T signifikant geringer ( $p=0,034$ ). Teilnehmer mit niedrigem T hatten höhere Serumtriglyceridspiegel ( $p < 0,0001$ ) und niedrigere HDL-C-Spiegel ( $p < 0,0001$ ). Andererseits war der LDL-Cholesterinspiegel bei Teilnehmern mit niedrigem T-Spiegel erniedrigt ( $p=0,0002$ ).

Insbesondere Männer mit einem niedrigem T-Spiegel hatten einen hohen Framingham-Risikoscore. Von den Teilnehmern mit niedrigem T-Spiegel hatten 71% einen Framingham-Risikoscore von  $\geq 15$  vs. 60% der Teilnehmer mit normalem T-Spiegel ( $p < 0,0001$ ). Bei univariabler logistischer Regression war niedriges T mit einem OR von 1,60 für hohes Framingham-Risiko assoziiert. Nach Adjustierungen für Ethnizität, die Ausbildung, den Alkoholkonsum, das PCa-Risiko, das körperliche Aktivitätsniveau und den Body Mass Index blieb niedriges T mit hohem Framingham-Risiko assoziiert (OR, 1,33). Diese Beziehung lässt erwarten, dass

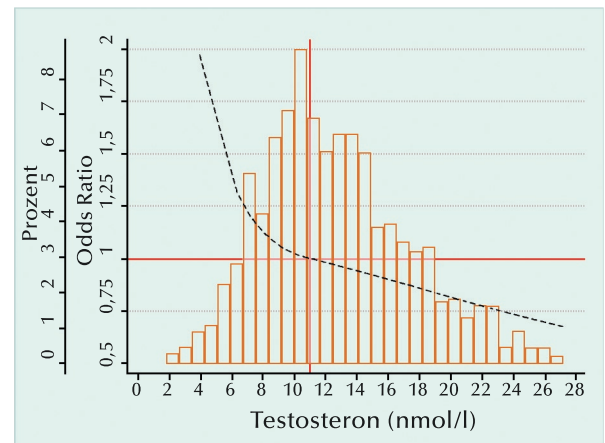


Abb.: Odds Ratio für einen Framingham-Risikoscore  $\geq 15$  bei unterschiedlichen Testosteronspiegeln. Das Odds Ratio ist für den Ausbildungsgrad, den Alkoholkonsum, das Prostatakrebsrisiko, die körperliche Aktivität und den Body Mass Index adjustiert. Das überlagerte Histogramm steht für die Verteilung der Teilnehmer auf die T-Spiegel.

der Serum-T-Spiegel während der nächsten 10 Jahre gleichbleibend und invers mit kardiovaskulären Risikofaktoren und der Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist.

In den logistischen Regressionsmodellen waren bei Berücksichtigung der im Framingham-Score berücksichtigten Risikofaktoren (Alter (65 Jahre), Diabetes, Hypertonie, aktueller oder früherer Tabakkonsum, Gesamtcholesterin  $> 4$  mmol/l und HDL-C Konzentration  $\leq 1$  mmol/l) als gesonderte Ergebnisvariablen Diabestes und vermindertes HDL-C am stärksten mit niedrigen T assoziiert (adjustiertes OR 1,67 bzw. 1,82).

Red. ◀

- Bei Androgendeprivationstherapie-naiven Prostatakrebspatienten, kommt niedriges Testosteron häufig mit vermehrten kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert vor.

Pinthus JH, Duivenvoorden WCM, Klotz L, et al. 2022. Low serum testosterone in men with newly diagnosed androgen-deprivation therapy-naive prostate cancer and its relationship to cardiovascular risk factors: A RADICAL-PC substudy. J Urol 207:1020–1028.



## Prostatakrebs

# TOPARP-B: Mit dem Nutzen des PARP-Inhibitors assoziierte Biomarker

- Nicht alle Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, das einen DNA-Reparaturdefekt aufweist, profitieren gleichermaßen von der PARP-Inhibition.

- Den höchsten Benefit hatten Patienten mit homozygoten *BRCA2*-Deletionen, biallelischem Verlust von *PALB2* und dem Verlust des *ATM*-Proteins.

- Ein Verlust des Bildungsvermögens von *RAD51*-Foci zur Funktionsbewertung der homologen Rekombinationsreparatur wurde vornehmlich in Tumoren mit biallelischen *BRCA1/2*- und mit *PALB2*-Mutationen nachgewiesen.

PARP-Inhibitoren sind für die Behandlung fortgeschrittener Prostatakarzinome mit verschiedenen DNA-Reparaturgendefekten zugelassen. Allerdings sind weitere Studien wünschenswert, in denen prädiktive Biomarker identifiziert werden, die dem klinischen Anspruch genügen. Aktuell wurden Proben aus der klinischen Phase-II-Studie TOPARP-B analysiert und anhand von Whole Exome Sequencing (WES) und Next Generation Sequencing (NGS) des kompletten Genoms (low-pass whole-genome sequencing) bewertet. Die Fähigkeit zur Bildung von *ATM*- und *RAD51*-Foci (Funktionsstest der homologen Rekombinationsreparatur) wurde mittels Immunhistochemie (IHC)- und Immunfluoreszenz-Assays getestet.

In der randomisierten Phase-II-Open-label-Studie TOPARP-B hatten Patienten mit deletären DNA-Schadensreparatur (DDR)-Genmutationen im Tumor zweimal täglich Tabletten mit 300 oder 400 mg Olaparib erhalten. Primärer Endpunkt war das bestätigte kombinierte Tumorsprechen nach RECIST 1.1 und/oder einem PSA-Abfall von  $\geq 50\%$  und/oder einer Verringerung der zirkulierende Tumorzellen (CTC)-Zählung von  $\geq 5$  Zellen/7,5 ml Blut auf  $< 5$  Zellen/7,5 ml. Sekundäre Endpunkte umfassten das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS).

### *BRCA*-Mutationen

Von 32 Patienten in der Subgruppe mit *BRCA1/2*-Mutationen (2 *BRCA1*, 30 *BRCA2*) hatten 13 eine Keimbahnmutation und bei 19 war eine Mutation nur im Tumor nachgewiesen worden (1 *BRCA1*-Mutation, 7 *BRCA2*-Mutationen, 11 homozygote *BRCA2*-Deletionen). Die kombinierte Ansprechrate auf Olaparib war bei den Patienten mit Keimbahnmutation (10/13) und bei denen mit Mutation der Tumor-DNA (16/19) vergleichbar (77% vs. 84%). Bei den *BRCA1/2*-Patienten wurden bei 8 von 13 Männern mit Keimbahnmutationen und bei 16 von 19 Patienten mit alleine Tumoralterationen biallelische Mutationen nachgewiesen. Tumore mit homozygoten *BRCA2*-Deletionen (n=11) hatten die besten Ergebnisse in der *BRCA*-Kohorte mit

einem medianen rPFS von 16,4 Monaten vs. 5,6 Monate für Patienten mit deletären *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen (n=13) und vs. 8,2 Monate für Patienten mit alleine somatischen *BRCA1/2*-Mutationen (n=8).

Immerhin 7 von 11 Patienten mit einer homozygoten *BRCA2*-Deletion waren für mehr als ein Jahr auf der Studienmedikation. Bei dem längsten Responder kam es nach mehr als 3 Jahren mit Olaparib zur Progression. Das mediane OS in der Kohorte mit einer homozygoten *BRCA2*-Deletion (n=11) betrug vom Behandlungsbeginn mit Olaparib 22,2 Monate, verglichen mit 14,7 Monaten für Patienten mit deletärer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (n=13) und 14,6 Monaten für Patienten mit alleine einer somatischen *BRCA1/2*-Mutation (n = 8).

### *PALB2*

Von 7 Patienten mit einer Mutation im *PALB2*-Gen (*PALB2* vermittelt während der homologen Rekombination die Bindung von *BRCA2* und *Rad51* an die DNA) hatten 6 Keimbahnmutationen. Bei 4 dieser 6 Fälle lag eine nachweisbare, den biallelen Verlust herbeiführende zweite Mutation (second hit) vor. Erwähnenswerterweise hatten alle 4 dieser Patienten mit biallelen Keimbahnmutationen in TOPARP-B dem kombinierten Tumorsprechen auf Olaparib entsprochen. Andererseits ließ sich bei keinem von 3 Nonrespondern auf Olaparib anhand der NGS-Analysen der Nachweis eines biallelischen Verlustes erbringen.

### *ATM*

Insgesamt 21 in TOPARP-B behandelte Männer hatten *ATM*-Mutationen. Die meisten dieser *ATM*-Mutationen wurden nur in den Tumoren nachgewiesen (15 somatische Mutationen, 1 homozygote Deletion). Nur in 5 Fällen lag eine *ATM*-Keimbahnmutation vor. Bei 12 Tumoren mit *ATM*-Mutation konnte eine zweite Mutation nachgewiesen werden. Diese Fälle mit annehmbarem biallelischem *ATM*-Verlust hatten ein längeres rPFS (median 9,5 vs. 5,2 Monate), aus dem aber kein verlängertes OS resultierte (median 13,5 vs. 16,6 Monate). Die Anhand von IHC nachweisbare *ATM*-Proteinexpression war in 15 dieser 21 Tumore vollständig verloren gegangen. Doch 5 dieser 15 IHC-negativen Tumore mit *ATM*-Mutation hatten keine nachweisbare zweite genomische Mutation, die den biallelischen Verlust verursachen würde. Interessanterweise hatten alle 5 Patienten mit Keimbahnmutationen Tumore mit durch IHC nachweisbarem *ATM*-Verlust. In 4 dieser 5 Fälle wurde ein Ansprechen gemäß dem kombinierten Studienendpunkt registriert. Bei den 16 Patienten mit Mutationen alleine im Tumor traf das nur auf 4 zu. In der *ATM*-Kohorte war ein IHC-Verlust der *ATM*-Expression mit längerem rPFS (median 5,8 vs. 3,7 Monate) und OS assoziiert (median 17,4 vs. 10,3 Monate). *Red.* ◀

Carreira S, Porta N, Arce-Gallego S, et al. 2021. Biomarkers associating with PARP inhibitor benefit in prostate cancer in the TOPARP-B trial. *Cancer Discov* 11:2812–2827.

## Fortgeschrittener Prostatakrebs

# Erste Einblicke in die Patient Reported Outcomes (PRO) von dem internationalen Register IRONMAN

Von mit fortgeschrittenem Prostatakrebs (PCa) lebenden Männern fehlen bevölkerungsbasierte Einschätzungen ihrer Überlebenserfahrungen. Diese unterscheiden sich von Patienten mit lokalisiertem PCa, da sie aufgrund der Schwere ihrer Krankheit und ihrer Therapien Einbußen an Lebensqualität erleiden. Das globale Register IRONMAN dient der Gradmessung an Lebensqualität bei Männern mit fortgeschrittenem PCa.

**I**RONMAN (Internationales Register der Männer mit fortgeschrittenem PCa) ist eine bevölkerungsbasierte prospektive Studie von Männern mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem, metastasiertem hormonsensitivem und kastrationsresistentem PCa (mHSPC bzw. CRPC) in 16 Ländern. Der Bericht umfasst Daten der ersten 1.865 erfassten Männer, von denen 1.567 zu Baseline eine Patient Reported Outcome Measure (PROM) ausgefüllt hatten (581 US, 245 Kanada, 166 Spanien, 204 UK, 126 Australien, 88 Schweiz, 70 Schweden, 46 Irland und 41 Brasilien). PROMs werden zu Base-

line und alle drei Monate anhand validierter Fragebögen in elektronischer (90%) oder gedruckter Form erfasst.

Im Kollektiv (1.128 mHSPC und 737 CRPC) waren Schlafprobleme bei der Rekrutierung verbreitet; davon 59% der Männer mit Schlaflosigkeit. Die Häufigkeit war bei Männern mit mHSPC oder CRPC vergleichbar. Von 10% der Männer war zu erfahren, dass Schmerzen sie bei den täglichen Arbeiten beträchtlich störten; bei 24% hatten sie einen gewissen Effekt. Nach EORTC QLQ-30 war die körperliche Funktion sowohl bei Patienten mit mHSPC (median 93,3, 80-100) als auch mit CRPC (median

86,7, 73,3–100) hoch. Der globale Gesundheitsstatus war bei beiden Gruppen etwa gleich (median 75, 58,3–83,3). Mehr als 25% der Männer berichteten zu Baseline von einer gewissen kognitiven Beeinträchtigung. Finanzielle Schwierigkeiten aufgrund der Krankheit und Behandlung lagen im Bereich von 12% in Schweden, 16% in Kanada und Spanien, bis über 34% in den US und 46% in Brasilien. *Red. ◀*

Rencsok E, George DJ, Kantoff PW, et al. 2022. First look at patient reported outcomes from IRONMAN, the international registry of men with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 40(6\_suppl):69–69.

• Männer mit fortgeschrittenem PCa erfahren eine Reihe von Einbußen an Lebensqualität, die die allgemeine Gesundheit vermindern.

• Zunächst waren zahlreiche Maßstäbe bei Männern mit mHSPC und CRPC zwar vergleichbar, doch ihre Überwachung soll mit dem Fortschreiten der Krankheit und den Behandlungen fortgesetzt werden.



# Ihre Meinung zählt!

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

**ifak**

**Machen Sie mit!**



## Schmerzensgeldhaftung des Arztes

**D**ass ein Unfallverursacher dem Geschädigten ein angemessenes Schmerzensgeld zahlen muss, jedenfalls bei massiven Unfallfolgen, leuchtet einigermaßen ein. Dagegen kann man mit Fug und Recht fragen, ob und warum Gleiches ein Arzt tun muss, wenn er einen Patienten fehlerhaft behandelt hat. Schließlich hat sich der Unfallverursacher möglicherweise (grob) rücksichtslos verhalten, während der Arzt einen positiv konnotierten Zweck verfolgt hat, nämlich den Patienten von seinem Leid befreien zu wollen. Dennoch trifft Ärzte grundsätzlich eine Schmerzensgeldhaftung, die im Folgenden aus Anlass eines aktuellen BGH-Urteils näher erörtert werden soll.

### Hintergrund

Nach § 249 Abs. 1 BGB hat der Schädiger im Rahmen seiner Schadensersatzverpflichtung „den Zustand herzustellen, der bestehen würde, wenn der zum Ersatz verpflichtende Umstand nicht eingetreten wäre.“ Wenn man diese sog. Naturalrestitution beim Wort nimmt, müsste der Unfallverursacher selbst die Heilbehandlung des Unfallgeschädigten übernehmen. Weil dies aus verschiedensten Gründen nicht opportun erscheint, kann der Geschädigte, wenn er in seiner Gesundheit geschädigt ist, „statt der Herstellung den dazu erforderlichen Geldbetrag verlangen“ (§ 249 Abs. 2 Satz 1 BGB). Damit würde das Unfallopfer die Arztrechnung dem Unfallverursacher zu-leiten, der sie begleichen muss. Wenn der Arzt durch seine Falschbehandlung einen Gesundheitsschaden bei seinem Patienten verursacht bzw. vertieft, wäre er zwar fachlich zur Naturalrestitution fähig. Freilich ist vielleicht das Vertrauen zwischen Arzt und Patient irreparabel geschädigt und der Patient sucht sich einen neuen Arzt. Dessen Rechnung kann er wiederum bei seinem bisherigen Arzt zwecks Begleichung einreichen. Das ist der von § 249 BGB de jure vorgesehene Weg, um als Geschädigter seinen Schadensersatzanspruch beim Schädiger zu realisieren.

De facto würden allerdings weder das Unfallopfer noch der geschädigte Patient

die Arzt- oder Krankenhausrechnung beim Unfallverursacher bzw. früheren Arzt einreichen, schon weil sie eine solche als GKV-Patient von vornherein nicht bekommen. Selbst Privatpatienten oder Beamte würden sie bei der privaten Krankenversicherung bzw. der Beihilfestelle einreichen. Diese Institutionen wiederum können sich beim Unfallverursacher bzw. fehlerhaft behandelnden Arzt schadlos halten. § 116 SGB X bzw. das Versicherungs- und Beamtenrecht sehen insofern vor, dass der Anspruch des Geschädigten auf sie übergeht (sog. Legalzession bzw. gesetzlicher Forderungsübergang). Um § 249 BGB geht es dem geschädigten Patienten im Arzthaftungsprozess damit eher nicht. Ebenso wenig hat er als Arbeitnehmer oder Beamter Lohn- bzw. Verdienstaufschlag zu befürchten. Zwar schuldet der Schädiger gemäß § 252 BGB den sog. entgangenen Gewinn und darunter fällt der Arbeitslohn, weil er „nach dem gewöhnlichen Lauf der Dinge oder nach den besonderen Umständen, insbesondere nach den getroffenen Anstalten und Vorkehrungen, mit Wahrscheinlichkeit erwartet werden konnte.“ Freilich entgeht dem geschädigten Arbeitnehmer der Lohn nicht, weil sein Arbeitgeber nach dem Entgeltfortzahlungsgesetz erst einmal in der Pflicht bleibt, der wiederum nach diesem Gesetz Regress beim Schädiger nehmen kann. Erst die länger andauernde Arbeitsunfähigkeit entlässt den Arbeitgeber aus seiner Lohnzahlungspflicht und begründet einen Anspruch des Geschädigten gegen den Schädiger auf Zahlung des Arbeitslohns als entgangenen Gewinn, freilich vermindert um das Krankengeld von der gesetzlichen Krankenkasse, das sie sich wiederum vom Schädiger zurückholt. Anders stellt es sich bei einem Selbstständigen als Geschädigten dar: Für dessen Verdienstaufschlag muss ein jeder Schädiger unmittelbar gemäß § 252 BGB eintreten, solange nicht eine (Berufs-)Haftpflchtversicherung einspringt.

Davon abgesehen geht es in Haftungsprozessen eher weniger um den Ersatz materieller Schäden als vielmehr um den sog. immateriellen Schaden, besser bekannt als Schmerzensgeld. Die Grundlage dafür wiederum bietet § 253 Abs. 2 BGB, wonach bei

der Verletzung des Körpers oder der Gesundheit „auch wegen des Schadens, der nicht Vermögensschaden ist, eine billige Entschädigung in Geld gefordert werden“ kann. Im Ausgangspunkt unterscheidet sich der Arzthaftungsprozess davon nicht, jedenfalls nicht in der Motivlage des klagenden Patienten, der von seinem Arzt – wirklich oder vermeintlich – fehlerhaft behandelt worden ist. Dennoch gibt es einen Unterschied zum Unfallverursacher, der vielleicht aus eigennützigen Motiven die Vorfahrt missachtet oder die zulässige Höchstgeschwindigkeit überschritten hat. Der behandelnde Arzt verfolgt schließlich ein hehres Ziel, nämlich die Heilung seines kranken Patienten oder jedenfalls die Linderung seiner Schmerzen und Beschwerden. Dies wiederum bleibt vielleicht nicht ohne Einfluss für seine Schmerzensgeldhaftung im Falle einer fehlerhaften Behandlung. Damit ist man inmitten der Frage nach der Schmerzensgeldhaftung des Arztes, mit der sich ein aktuelles BGH-Urteil befasst (BGH, Ur. vom 08.02.2022 – Az.: VI ZR 409/19). Dass es darin um den Vorwurf einer zu spät eingeleiteten Reanimation geht, die kurz darauf den Tod des (Notfall-)Patienten nach sich zog, ist dabei irrelevant, weil das (Arzt-)Haftungsrecht im Ausgangspunkt unisono für sämtliche Fachdisziplinen gleichermaßen gilt. Damit lässt sich das Urteil zwanglos auf sämtliche Ärzte übertragen.

### BGH zum Schmerzensgeld

Zur Frage wiederum, ob und wann es zur Schmerzensgeldhaftung des Arztes kommt, äußert sich der BGH folgendermaßen: „Gemäß § 253 Abs. 2 BGB kann, wenn wegen einer Verletzung des Körpers, der Gesundheit, der Freiheit oder der sexuellen Selbstbestimmung Schadensersatz zu leisten ist, auch wegen des Schadens, der nicht Vermögensschaden ist, eine billige Entschädigung in Geld gefordert werden (Schmerzensgeld). Das Schmerzensgeld hat nach ständiger höchstrichterlicher Rechtsprechung rechtlich eine doppelte Funktion. Es soll dem Geschädigten einen angemessenen Ausgleich bieten für diejenigen Schäden, die nicht vermögensrechtlicher Art sind

(Ausgleichsfunktion). Es soll aber zugleich dem Gedanken Rechnung tragen, dass der Schädiger dem Geschädigten für das, was er ihm angetan hat, Genugtuung schuldet (Genugtuungsfunktion).

Dabei steht zwar regelmäßig der Ausgleichsgedanke im Vordergrund. Im Hinblick auf diese Zweckbestimmung des Schmerzensgeldes bildet die Rücksicht auf Größe, Heftigkeit und Dauer der Schmerzen, Leiden und Entstellungen die wesentliche Grundlage bei der Bemessung der billigen Entschädigung [...]. Da das Gesetz jedoch eine billige Entschädigung fordert, kann der Ausgleichszweck nicht allein maßgebend für das Ausmaß der Leistung sein. Das alleinige Abstellen auf den Ausgleichsgedanken ist unmöglich, weil sich immaterielle Schäden nicht und Ausgleichsmöglichkeiten nur beschränkt in Geld ausdrücken lassen [...]. Die Genugtuungsfunktion bringt eine durch den Schadensfall hervorgerufene persönliche Beziehung zwischen Schädiger und Geschädigtem zum Ausdruck, die es aus der Natur der Sache heraus gebietet, alle Umstände des Falles in den Blick zu nehmen und, sofern sie dem einzelnen Schadensfall sein besonderes Gepräge geben, bei der Bestimmung der Leistung zu berücksichtigen [...]. Zu diesen Umständen gehört auch der Grad des Verschuldens des Schädigers [...].

Mit diesen Grundsätzen ist die Auffassung des Berufungsgerichts, bei der Bemessung des Schmerzensgeldes in Arzthaftungssachen komme dem Gesichtspunkt der Genugtuung grundsätzlich keine Bedeutung zu, nicht zu vereinbaren. Auch wenn bei der ärztlichen Behandlung das Bestreben der Behandlungsseite im Vordergrund steht, dem Patienten zu helfen und ihn von seinen Beschwerden zu befreien, stellt es unter dem Blickpunkt der Billigkeit einen wesentlichen Unterschied dar, ob dem Arzt grobes – möglicherweise die Grenze zum bedingten Vorsatz berührendes – Verschulden zur Last fällt oder ob ihn nur ein geringfügiger Schuldvorwurf trifft. So kann ein dem Arzt aufgrund grober Fahrlässigkeit unterlaufener Behandlungsfehler dem Schadensfall sein besonderes Gepräge geben [...].“

### Grobe Fahrlässigkeit

Damit lässt sich als Zwischenfazit festhalten, dass leichte Flüchtigkeitsfehler des Arztes,

wenngleich es immer auf den Einzelfall ankommt, nicht zwangsläufig seine Schmerzensgeldhaftung gegenüber dem Patienten zu begründen vermögen. Damit bewegt sich der BGH in bekannten Bahnen der Schmerzensgelddogmatik. Denn anerkanntermaßen ist der Grad des Verschuldens ein Aspekt bei der Gesamtabwägung darüber, ob und in welcher Höhe man als Schädiger eine gerechte und „billige Entschädigung“ gemäß § 253 Abs. 2 BGB schuldet.

Damit musste der BGH im nächsten Schritt klären, ob im konkreten Fall grobe Fahrlässigkeit vorliegt. Sie „setzt einen objektiv schweren und subjektiv nicht entschuldbaren Verstoß gegen die Anforderungen der im Verkehr erforderlichen Sorgfalt voraus. Diese Sorgfalt muss in ungewöhnlich hohem Maße verletzt und es muss dasjenige unbeachtet geblieben sein, was im gegebenen Fall jedem hätte einleuchten müssen. Ein objektiv grober Pflichtenverstoß rechtfertigt für sich allein noch nicht den Schluss auf ein entsprechend gesteigertes persönliches Verschulden. Vielmehr ist ein solcher Vorwurf nur dann gerechtfertigt, wenn eine auch subjektiv schlechthin unentschuldbare Pflichtverletzung vorliegt, die das in § 276 Abs. 2 BGB bestimmte Maß erheblich überschreitet [...]. Damit sind auch Umstände zu berücksichtigen, die die subjektive, personale Seite der Verantwortlichkeit betreffen, und konkrete Feststellungen nicht nur zur objektiven Schwere der Pflichtwidrigkeit, sondern auch zur subjektiven Seite zu treffen [...]“. Dabei wiederum entscheidend ist, „ob dem Arzt ein Fehler unterlaufen ist, der aus objektiver Sicht nicht mehr verständlich erscheint, weil er einem Arzt schlechterdings nicht unterlaufen darf. Maßgeblich ist damit nur, ob das ärztliche Verhalten eindeutig gegen gesicherte und bewährte medizinische Erkenntnisse und Erfahrungen verstieß [...]“.

### Fazit

Ob dies wiederum, um zum abschließenden Fazit zu kommen, angesichts der verspätet eingeleiteten Reanimation gegeben war, konnte der BGH aufgrund der bislang getroffenen Feststellungen nicht endgültig beantworten. Von daher hat es das Verfahren zur Klärung dieser Frage an das Berufungsgericht zurückverwiesen. An der normati-

ven Botschaft ändert sich aber nichts: Unabhängig davon, dass Ärzte einen hehren (Heilungs-)Zweck verfolgen, schulden sie Patienten zumindest für den Fall, dass die Behandlung grob fehlerhaft vonstatten ging, ein entsprechendes Schmerzensgeld als gerechte und „billige Entschädigung“.

Der geneigte Leserkreis mag sich abschließend fragen, warum er sich große Gedanken über seine Schmerzensgeldhaftung bei fehlerhafter (augen-)ärztlicher Behandlung machen soll, weil sie schließlich ohnehin von seiner – für Vertragsärzte in § 95e SGB V und darüber hinaus für sämtliche (Vertrags- und Privat-)Ärzte in den Kammer- und Heilberufegesetzen der Bundesländer zwingend vorgeschriebenen – Berufshaftpflichtversicherung übernommen wird. Wenngleich dieser Gedanke ohne jeden Zweifel zutreffend ist, darf nicht übersehen werden, dass – wenn im Versicherungsvertrag bzw. -schein vorgesehen – eine Selbstbeteiligung des (Augen-)Arztes als sog. Versicherungsnehmer pro Versicherungs-, sprich Schadensfall fällig wird. Im Übrigen berechtigt er den Versicherer, sprich die Versicherungsgesellschaft, sofern sie darauf nicht einzelvertraglich verzichtet hat, zur Kündigung der Berufshaftpflichtversicherung (§ 111 VVG – Versicherungsvertragsgesetz), die schlussendlich ohnehin nicht die (Verteidiger-)Kosten im Strafprozess trägt und ebenso wenig eine an seinem Ende eventuell verhängte Geldstrafe. Unabhängig von solchen Überlegungen, die man als homo oeconomicus ganz sicher anstellen kann und anstellen darf, üben Ärzte aber gerade nicht als Gewerbetreibende, sondern als Freiberufler „ihren Beruf nach ihrem Gewissen, den Geboten der ärztlichen Ethik und der Menschlichkeit aus“ (§ 2 Abs. 1 MBO-Ä). Kraft dieser allgemeinen ärztlichen Berufspflicht sind Patienten von Ärzten – ganz unabhängig vom Damoklesschwert einer Schmerzensgeldhaftung – lege artis zu behandeln. ◀



Prof. Dr. iur.  
Matthias Krüger,  
Juristische Fakultät der  
Universität München.

Verfasser: Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, München,  
matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de

## Roboterassistierte Prostataadenomenukleation (RAPAE): Erfahrungsbericht nach 100 durchgeführten Operationen

Vahudin Zugor, Benjamin Hager, Mohammad Alawneh, Stefan Kliebisch, Karl Weingärtner, David Kajaia

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

Die **D**ie benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist eine der häufigsten gutartigen Erkrankungen des alternenden Mannes. Es ist ausschließlich eine histologische Diagnose, die nicht immer mit Miktionsbeschwerden einhergeht. Jeder fünfte BPH-Patient entwickelt therapiebedürftige Miktionsbeschwerden, sogenannte lower urinary tract symptoms (LUTS). Etwa 60-90% der Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Symptomatik verspüren einen deutlichen Leidensdruck. Die klassischen Beschwerden sind z.B. Pollakisurie und Nykturie, Restharngefühl sowie imperativer Harndrang. Harnverhalt, Blasensteinbildung und Harnblasendivertikel können als weitere Begleit- bzw. Folgepathologien hinzukommen.

Die konservative Therapie ist beschwerdeorientiert und kann z.B. Watchful Waiting, Verhaltenstherapie und/oder Medikation beinhalten. Versagt die konservative Therapie oder wird diese von dem Patienten nicht getragen, dann kommen verschiedene operative Verfahren in Frage. Als Goldstandard gilt bis heute die transurethrale Resektion der Prostata (TURP). In letzten Jahren wurden weitere minimalinvasive operative Verfahren entwickelt. Dazu zählen diverse

Lasertherapien, bipolare Prostataadenomenukleation, Aquaablation, Prostataarterienembolisation u.a.

Bei einem Prostatavolumen von über 80 ccm werden endoskopische Enukleationsverfahren, offen-chirurgische oder minimalinvasive Prostataadenomenukleation erwogen. Die roboterassistierte Chirurgie ersetzt zunehmend die laparoskopischen und offen operativen Techniken in der Urologie.

Als Vorteile der minimalinvasiven Chirurgie (Laparoskopie) gelten im Vergleich zum offenen Vorgehen: Geringeres operatives Trauma, weniger Blutverlust und schnellere Rekonvaleszenz des Patienten. Allerdings müssen dafür eine längere Operationszeit und eine flache Lernkurve in Kauf genommen werden. Insbesondere bei komplexen Operationen stößt die Laparoskopie durch mangelnde Bewegungsfreiheit und Raumwahrnehmung an ihre Grenzen.

Das roboterassistierte Operationsvorgehen bringt zusätzlich die Vorteile einer dreidimensionalen Sicht, Flexibilität der Instrumente, sowie kürzerer Operationszeit mit sich. Seit Oktober 2018 wurde in unserer Klinik bei 100 Patienten eine roboterassistierte Prostataadenomenukleation durchgeführt und die Ergebnisse in eine retrospektive Untersuchung eingeschlossen.

### RAPAE-Operationstechnik

Die roboterassistierte Prostataadenomenukleation wird in unserer Klinik von einem Operateur durchgeführt. Die Operation erfolgt mit dem Da Vinci X System.

Der Patient wird in Rückenlage gelagert, gepolstert, steril abgewaschen und abgedeckt. Ein transurethraler 18 Charr-Harnblasenkatheter wird steril eingelegt. Anschließend

erfolgt eine supraumbilikale Minilaparotomie und das Einbringen des Kamera-Trokars, sowie das Herstellen des Pneumoperitoneums.

Der Patient wird in 30°-Trendelenburg-Lage gebracht, Platzierung der drei Roboterarm-Ports und Einbringen von zwei Assistenten-Ports jeweils unter Sicht. Nach Andocken des Roboters werden die Instrumente platziert: Mobilisation der Harnblase und Eingehen in den Retzius-Raum. Etwa 1 bis 2 cm proximal des zystoprostatischen Übergangs wird eine transurethrale Zystostomie gesetzt. Der anteriore Blasenhalss wird inzidiert, so dass das Blasenlumen sichtbar wird.

Die Prostata und die Blasenmukosa werden dargestellt und sorgfältig inspiziert, die Ureterostien identifiziert und JJ-Harnleiterschienen zur Protektion bds. eingelegt. Die adenombedeckende Blasenmukosa wird inzidiert, der Schnitt schrittweise erweitert und vertieft, bis das Adenom an seiner charakteristischen Textur erkennbar zum Vorschein kommt (**Abb. 1**). Um zur entsprechenden subkapsulären Schicht zu gelangen, wird die Präparation stumpf und mit dem Elektrokauter fortgeführt. Das Adenom wird schrittweise enukleiert, es folgt die Durchtrennung von Verwachsungen an der proximalen Seite der subkapsulären Schicht zwischen Seitenlappen und Prostata-Kapsel. Die initiale Mukosa-Inzision wird semizirkulär komplettiert, um eine gute Darstellung des darunter liegenden Prostatagewebes zu erhalten. Der Assistent unterstützt den Vorgang durch Druck auf das Adenom mit dem Sauger zur gegenüberliegenden Seite. Die Präparation wird nach distal entlang einer avaskulären subkapsulären Schicht bis zum Apex fortgeführt. Die Hä-



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

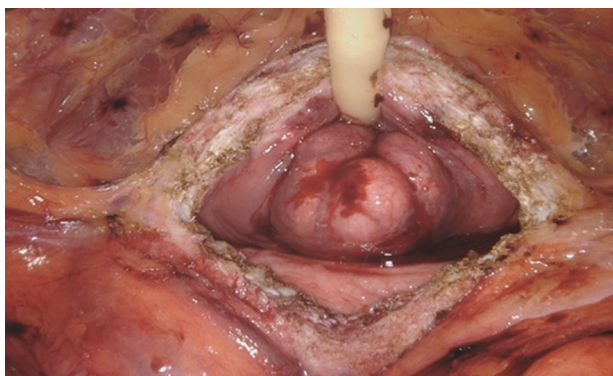


Abb. 1: Grosser infravesikaler Prostata-Mittellappen.



mostase blutender Gefäße wird mit dem Elektrokauter und der Ultraschallschere erreicht.

Beide Seitenlappen werden mobilisiert und das Adenom entfernt. Dabei wird sorgfältig darauf geachtet, dass der Sphinkter nicht verletzt wird. Die Hämostase erfolgt durch die sog. Ecknähte und die Elektrokoagulation. Die Adaptation der Mucosa wird mit einem V-Loc 3x0 Faden fortgesetzt, um einen stufenfreien Übergang der Prostataloge zur Blase zu gestalten (Retrigonisation). Ein Spülkatheter wird eingelegt, in der Loge aufgeblockt und die Harnblase mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Die Spülung wird an den Katheter angeschlossen und die Naht auf Wasserdichtigkeit geprüft. Anschließend wird eine Drainage eingelegt und das Adenom mit Hilfe eines Endobags über den linken lateralen Trokar entfernt. Das Operationsgebiet wird nochmals sorgfältig inspiziert, die Trokare werden entfernt und die Wunden schichtweise verschlossen.

Postoperativ erhielten die Patienten eine Thromboseprophylaxe und eine Dauerspülung. Mit Verabreichung von 4 x 1 g Metamizol am OP- und am ersten postoperativen Tag sowie Bedarfsanalgesie (ebenfalls Metamizol) ab dem zweiten postoperativen Tag wird in der Regel eine suffiziente Analgesie erreicht. Am fünften postoperativen Tag werden ein Zystogramm durchgeführt und die JJ-Harnleiterschienen entfernt. Jeder Patient führt ein Trink- und Miktionsprotokoll. Am gleichen Tag erfolgt auch die sonographische Restharnbestimmung. Die Entlassung erfolgt am sechsten postoperativen Tag.

### Diskussion und Schlussfolgerung

Es existieren mehrere enukleative Operationstechniken zur BPH-Therapie, z.B. offen-chirurgisch nach Harris-Hryntschak und nach Millin oder als neuere Alternative die Laser-Enukleation (u.a. Thulium-Laser). Diese Verfahren sind funktionell vergleichbar.

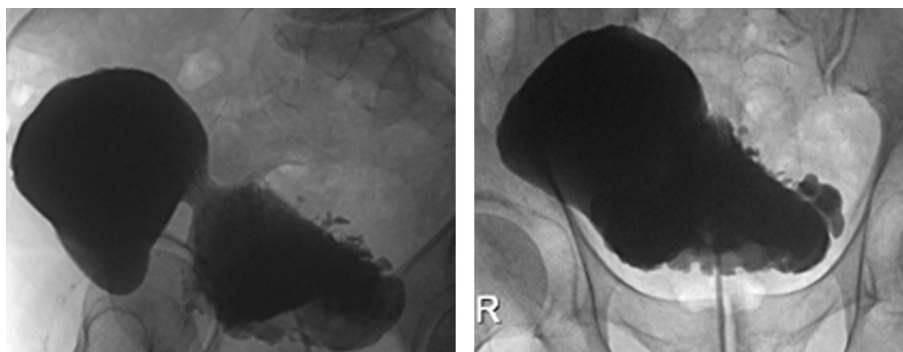


Abb. 2: Präoperatives Zystogramm: Rechtsseitiges Harnblasendivertikel.

Die RAPAE ist eine der möglichen Operationsverfahren bei symptomatischen Patienten mit einem Prostatavolumen >100 ccm. Aber auch unabhängig vom Prostatavolumen ist RAPAE bei Vorliegen von Begleitpathologien wie z.B. Blasendivertikeln (Abb. 2), Blasensteinen (Abb. 3) oder Leistenhernien eine gute Option.

Angesichts der demographischen Entwicklung und der zunehmenden Zahl älterer Menschen in Deutschland wird eine effektive BPH-Therapie weiter an Bedeutung zunehmen. Derzeit ist der Einsatz eines Robotersystems auf diesem Gebiet nicht adäquat im DRG-Katalog abgebildet, was Kliniken vor finanzielle Herausforderungen stellt. Fundierte Kenntnisse und Erfahrung auf dem Gebiet der roboterassistierten Prostatachirurgie sind zum Erreichen guter Ergebnisse von entscheidendem Vorteil. Die roboterassistierte Technik bietet im Vergleich zum offen-chirurgischen Vorgehen eine geringere Rate

an Blutungen, Revisionen und letztendlich ist der Krankenhausaufenthalt kürzer. Dies gilt auch für ältere und komorbide Patienten.

Intraoperativ ist die Rekonstruktion mittels vesikourethraler Anastomose möglich, jedoch nicht zwingend. Inwiefern sich dies langfristig auswirkt und wie das Verfahren im Hinblick auf die funktionellen Ergebnisse und Komplikationen wie Strikturen, Blasenhalstenosen, erektile Dysfunktion etc. zu bewerten ist, muss noch evaluiert werden. Hierzu läuft an unserem Zentrum eine große retrospektive Studie, deren Präsentation und Publikation in absehbarer Zukunft geplant sind. Um diese Methode weiter zu etablieren, sind jedoch weitere prospektive und multizentrische Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig. ◀

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



Abb. 3: Compuertomographie des Abdomens und kleinen Beckens: multiple Harnblasensteine.

## Urinabsorption durch das Blasenurothel begünstigt das Durchschlafvermögen

Das Urothel der Blase ist nicht generell undurchlässig. Während des Schlafens könnte die Blase bei gesunden Personen, die nachts durchschlafen, Urin absorbieren. In der ABSORB-Studie sollte mit einer anderen Methode als Ultraschall untersucht werden, ob die Harnblase Urin absorbiert.

- Um Inkontinenz zu vermeiden und bei Erwachsenen aufgrund eines Drangs zur Blasenentleerung während des Schlafzyklus durchschlafen zu können, absorbiert die Blase Urin und hält ein ungefähres Volumen der funktionellen Blasenkapazität während des Schlafens aufrecht.

Fünf Männer und sechs Frauen im Alter von 20 bis 49 Jahren ohne Symptome des unteren Harntrakts oder der Miktions während des Schlafs wurden rekrutiert. Das Blasenvolumen wurde durch Untersuchung des Verhältnisses zwischen Verdünnung und Absorption von in Urin gelöstem Indigokarmin abgeschätzt. Vor dem Schlafengehen wurde ein A 12F Foley Katheter in die Blase eingeführt. Urinproben (5 ml) wurden während der Schlafstadien um 2, 3, 4, 5 und 6 Uhr entnommen und mit einem tragbaren Einkanal-Elektroenzephalographiegerät überwacht.

Das per Miktions entleerte mittlere und maximale Volumen betrug bei allen Teilnehmern 200 bzw. 300 ml.

Das errechnete Blasenvolumen um 6 Uhr am Morgen und das entleerte Volumen unmittelbar nach dem Aufstehen standen im engen Zusammenhang (Spearman's  $p = 0,62$ ;  $p = 0,046$ ). Ultraschall ergab bei jedem Teilnehmer einen Residualurin  $<10$  ml.

Das nächtliche Blasenvolumen zweier Teilnehmer (beides Männer) war durch einen sukzessiven Anstieg gekennzeichnet. Die Intensität des Blaus verblasste allmählich, was auf eine Abnahme der Indigokarminkonzentration und einen Anstieg des Blasenvolumens hindeutet. Bei einer Teilnehmerin war das Schema steil dann flach: Die Intensität der blauen Farbe blieb von 3 Uhr an bis zur Blasenentleerung in etwa konstant, darauf hindeutend, dass die Konzentration

des Indigokarmin und das Blasenvolumen nahezu unverändert blieben. Bei den anderen acht Teilnehmern ergaben sich verschiedenartige Absorptionsmuster, was darauf schließen lässt, dass Urin in der Blase absorbiert worden ist. Die Intensität des Blaus nahm zunächst ab und stieg dann wieder an. Auch wenn etwas Indigokarmin aus den Urinproben extrahiert worden ist, stieg dessen Konzentration an – ein Hinweis auf Wasserabsorption. Bei allen Teilnehmern zeigten die EEG-Daten, dass sie trotz einer vollen Blase weiterschliefen.

Red. ◀

Torimoto K, Matsushita C, Itami Y, et al. 2022. Assessment of bladder function for stabilizing urinary volume overnight with recording of brain waves (ABSORB study). *Low Urin Tract Symptoms* 14:72–77.

## Neue mit Belastungs- und Dranginkontinenz bei Frauen assoziierte genetische Loci

Anhand genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) ließen sich bislang keine reproduzierbaren genetischen Risikoloci für Belastungs- oder Dranginkontinenz identifizieren.

- Es wurden zwei neue Risikoloci nahe dem Endothelin 1 (*EDN1*)-Gen und dem Makrophagenrezeptor mit Kollagenstruktur (*MARCO*)-Gen entdeckt, die mit Drang- bzw. mit Belastungsinkontinenz assoziiert sind.

- Angesichts der Rollen beider Gene bei der Glattmuskontraktion bzw. der angeborenen Immunabwehr erscheinen die beiden Loci plausibel.

Auf Entdeckungsebene wurde eine genomweite Assoziationsstudie in drei unabhängigen Entdeckungskohorten für Belastungsinkontinenz, Dranginkontinenz und jeglichen Inkontinenzphänotyp mit europäischen Frauen unternommen. Die Reproduzierbarkeit wurde in sechs Parallelstudien mit Replikationskohorten ebenfalls europäischer Abstammung sichergestellt. Zur weiteren Untersuchung der Expression beteiligter Gene und der Signalwege in der Blase wurden Blasenbiopsien von inkontinenten Frauen (50) herangezogen. Zur Phänotypisierung dienten Symptomfragebögen. Metaanalysen wurden unter Anwendung von inversen varianzgewichteten Fixed Effects-Modellen

und Ganztranskriptom-Genexpressionsanalysen mit Affymetrix<sup>®</sup>-Microarrays und im Parallelversuch mit TaqMan<sup>®</sup>-Polymerasekettenreaktion durchgeführt.

In den drei Entdeckungskohorten steuerten 8.979 Frauen Genotypen und Phänotypen zur Analyse bei. Bei der Metaanalyse im Entdeckungsstadium, wurden 16 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) erkannt, die sich an fünf Loci genotypisieren oder imputieren ließen, und die genomweite Bedeutung erreichten ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). Bei der Replikation war rs138724718 auf Chromosom 2 nahe dem Makrophagenrezeptor mit Kollagenstruktur (*MARCO*)-Gen (Replikation  $p = 0,003$ ) mit Belastungsinkontinenz assoziiert. Außerdem war

rs34998271 auf Chromosom 6 nahe dem Endothelin 1 (*EDN1*)-Gen (Replikation  $p = 0,0008$ ) mit Dranginkontinenz assoziiert.

In kombinierten Metaanalysen der Entdeckungs- und Replikationskohorten (4.069), ließen sich Assoziationen mit genomweiter Bedeutung für beide obigen SNP bestätigen. Transkriptomische Analysen ließen erkennen, dass sieben von 19 Genen im Endothelin-Signalweg bei Belastungsinkontinenz und bei Dranginkontinenz ungleich exprimiert werden ( $p < 0,0001$ ).

Red. ◀

Cartwright R, Franklin L, Tikkinen KAO, et al. 2021. Genome-wide association study identifies two novel loci associated with female stress and urgency urinary incontinence. *J Urol* 206:679–687.



## Effektivität der täglichen Einnahme eines getrockneten Cranberry-Pulvers auf Symptome der überaktiven Blase bei Frauen

Randomisierte klinische Studien mit täglicher Einnahme von Cranberry-Puder führten bei Männern zu signifikanten Verbesserungen moderater LUTS. Aktuell sollte die Wirksamkeit von getrocknetem Cranberry-Pulver auf die Verminderung der Symptome einer überaktiven Blase bei Frauen untersucht werden.

**F**rauen im mittleren (SD) Alter von 47,8 (14,9) Jahren, mit überaktiver Blase wurden 46 zu täglich getrocknetem Cranberry-Puder (500mg) und 52 zu Placebo (500mg) randomisiert und 24 Wochen nachverfolgt. Von den 98 randomisierten Frauen reduzierte sich die Per-Protokoll-Population auf 60 Frauen (25 mit Cranberry-Pulver und 35 mit Placebo).

### Prinzipielle Studienergebnisse

Bei Einnahme des Cranberry-Puders waren die mittlere Anzahl täglicher Miktionen um, die Drangepisoden um und die berichteten Blasenleiden nach 24 Wochen um 16,4%, 57,3% bzw. 39,7% jeweils signifikant reduziert. Die Intent-to-treat-

Analyse ergab einen mittleren Unterschied von -1,04 bei der Anzahl Miktionen und von -1,46 bei der Anzahl Drangepisoden.

### Anzahl Miktionen/d und mittleres Volumen pro Miktion

Der mittlere Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe betrug -1,91 Miktionen/d;  $p=0,0406$ ). Das mittlere Volumen pro Miktion veränderte sich in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (Behandlung: 9,01 vs. Placebo: -1,39).

### Tägliche Anzahl Drangepisoden und Nykturie

Die mittlere Anzahl Drangepisoden der Grade 3 und 4 pro Tag nahm in

beiden Gruppen signifikant ab (Behandlung: -4,30, vs. Placebo: -1,50) von Baseline bis 24 Wochen Follow-up. Die Veränderung in der Behandlungsgruppe entspricht einer Reduktion von 57,3% (Baseline 7,51 vs. 24 Wochen 3,21). Der mittlere Unterschied bei den täglichen Drangepisoden zwischen den Gruppen betrug -2,81 Episoden ( $p=0,0069$ ). Die mittlere tägliche Nykturiehäufigkeit nahm in der Behandlungsgruppe signifikant um 0,60 und um 0,16 in der Placebogruppe ab – kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. *Red. ◀*

Cho A, Eidelberg A, Butler DJ, et al. 2021. Efficacy of daily intake of dried cranberry 500mg in women with overactive bladder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 205:507–513.

- Bei täglicher Einnahme eines Cranberry-Pulvers verbesserten sich die tägliche Miktionshäufigkeit, die Drangepisoden und die berichteten Blasenleiden.

- Eine Intent-to-Treat-Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

## Vergleich zwischen einem mit Schraubengewinde und dem üblichen Amplatzschaff bei perkutaner Nephrolitholapaxie

Ein in der Klinik der Autoren entworfener schraubenförmiger Amplatzschaff (Ø innen 30 Charrière, Ø außen 36 Charrière, Schaftdicke mit Kämmen 2 mm) wurde mit dem konventionellen Amplatzschaff bezüglich Erfolges und Komplikationen bei perkutaner Nephrolitholapaxie verglichen.

**E**inhundert Patienten mit Nierenkelchen >2 cm und einem Guy's Score 1 wurden nach dem Zufallsprinzip 1:1 auf zwei Gruppen A und B verteilt. In A wurde der konventionelle Schaff verwendet und in B der neue schraubenförmige Schaff. Das mittlere Alter der Patienten beider Gruppen betrug 45 Jahre. Die Geschlechterverteilung und der BMI waren jeweils vergleichbar.

### Steincharakteristika

Die mittlere Steingröße in A betrug  $27,54 \pm 5,05$  mm und  $28,0 \pm 4,85$  mm in B. Bei 48% der Patienten in A und 56% der Patienten in B lagen untere Kelchsteine vor. Nierenbeckensteine waren zu 52% bzw. 44% vertreten.

### Intraoperative Resultate

Sowohl die Operation auch die Fluoroskopie dauerten in B signifikant kürzer als in A ( $59,36 \pm 8,44$  vs.  $82,32 \pm 4,26$  Minuten bzw.  $1,49 \pm 0,478$  vs.  $3,31 \pm 0,941$  Minuten). Den Zugang zur Niere betreffend war das Verfehlen in B seltener als in A (4% vs. 8%). Ferner wurde in 5 Fällen in A der Kanal verloren vs. kein Fall in B.

### Komplikationen

Bei den Komplikationen gab es insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen A und B. Intraoperative Blutungen (14% in A und 4% in B) wurden durch vorzeitige Beendigung und einen Nephrostomietubus beherrscht. Transfusions-

bedarf bestand bei 8% bzw. 2% der Fälle. Perforationen des Nierenbeckenkelchsystems traten in A bei 12% und in B bei 2% auf.

### Operatives Ergebnis

Die Erfolgsrate war mit 88% vs. 78% in B höher als in A. Es bedurfte zudem einer geringeren Zahl an Hilfsmanövern – allerdings statistisch nicht signifikant. Die höhere Erfolgsrate erklärt sich durch eine seltenere Schaftrepositionen und kein Verlieren des Kanals. Der Zugang zur Niere wurde in A häufiger als in B verfehlt. *Red. ◀*

Abdelwahab K, El-Babouly IM, Mahmoud MM, Elderey MS. 2022. Comparative study between a new screwed Amplatz sheath and the ordinary one in percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 40:213–219.



- Mit dem schraubenförmigen Amplatzschaff wurden kürzere Operations- und Fluoroskopiezeiten benötigt.

- Zudem wird dem Urologen das Handieren mit einem stabilen Arbeitstrakt ermöglicht.

## Prostatakrebs

### The Protecty Study: Von Patienten berichtete Ergebnisse sind ein vielversprechender prädiktiver Faktor für Überleben

Der Nutzen der Electronic Patient Remote Outcomes (e-PRO) für die Fernüberwachung ist nachgewiesen. Sie ermöglichen die frühzeitige Aufdeckung von Krankheit und die ständige Überwachung des Patienten. In der Studie PROTECTY soll die prädiktive Power des Gesundheitsstatus der Patienten im ersten Monat der Behandlung auf das Überleben ermittelt werden.

• **Erstmals wurde der Einfluss von Behandlungsverträglichkeit auf Überleben nachgewiesen.**

• **Die ersten Ergebnisse lassen erkennen, dass e-PRO dabei helfen könnte, Patienten in frühen Stadien zu identifizieren, die eine neuerliche Beurteilung ihres Gesundheitszustandes und möglicherweise eine veränderte Therapie benötigen.**

**P**atienten mit Prostatakrebs (PCa) wurden gebeten, einen individuell auf ihre Pathologie und Behandlung abgestimmten Fragebogen zur Symptomatik auf der Basis von CTCAE v.5.0 auszufüllen. Auf Grundlage der berichteten unerwünschten Ereignisse bewertet ein Algorithmus den Gesundheitszustand des Patienten mit einer Klassifizierung zweier Zustände: Guter und schlechter Gesundheitsstatus (A) bzw. (B). Im Fall A, erhielt der Patient therapeutischen Rat, wie mit den Ereignissen umzugehen ist. Im Fall B wurde dem Patienten empfohlen, sich an das Krankenhaus zu wenden.

Der Gesundheitszustand während des ersten Monats nach Therapiebeginn wurde ermittelt. Als primärer Endpunkt stand die Fra-

ge, ob der Gesundheitszustand im ersten Monat ein prädiktiver Faktor für progressionsfreies Überleben (PFS) ist. Sekundär wurde gefragt, ob der Gesundheitszustand im ersten Monat ein prädiktiver Faktor für Gesamtüberleben (OS) ist.

#### Patientencharakteristika

Das Alter der 61 Patienten betrug median 74,0 (58,0–94,0) Jahre. Eingangs hatten 62% von ihnen Metastasen. Am häufigsten lag ein metastasiertes hormonsensitives PCa vor (39,5%). Von 2.443 ausgefüllten Fragebögen ergaben 4,0% einen Gesundheitsstatus B. Im ersten Monat wurden 86,9% der Patienten in Gruppe A und 13,1% in Gruppe B klassifiziert. Das mediane Follow-up betrug 12,3 Monate. Das PFS nach 12 Monaten erreichten

89% mit A vs. 60% mit B ( $p=0,17$ ). Das OS nach 12 Monaten betrug 100% in der A-Gruppe vs. 86% in der B-Gruppe ( $p=0,15$ ).

#### Ergebnisse

Die ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die e-PRO-Bewertung dazu beitragen könnte, die Patienten in frühen Stadien zu identifizieren, die einer weiteren Gesundheitsbewertung und potenziellen therapeutischen Änderungen bedürfen. Während eine weitere Nachsorge von mehr Patienten erforderlich sein wird, unterstreicht die Studie die Bedeutung von e-PRO in der Krebspatientenversorgung. *Red. ◀*

Helissey C, Riviere C, Becheriat S, et al. 2022. Electronic patient reporting outcomes are a promising predictive factor of prostate cancer patient survival. J Clin Oncol 40(6\_suppl):76–76.

#### Buchvorstellung

### Beckenboden-Training leicht gemacht



**O**b Blasenschwäche, Senkungsbeschwerden, Schmerzen und weniger Lust in der Sexualität oder ein müder unterer Rücken – alle diese Probleme können mit dem gezielten Beckenboden-Training in den Griff bekommen werden. In dem Ratgeber werden die besten und einfachsten Übungen mit wertvollen Tipps, wie Sie das Kraftzentrum in Ihrer Mitte stärken, gezeigt:

- **Selbsttest:** Wie fit ist Ihr Beckenboden?
- **Individuelles Trainingsprogramm:** Für jedes Hauptproblem je nach Beschwerden gibt es ein 12-wöchiges Übungsprogramm; zusätzlich ein einheitliches Stabilisationsprogramm für Beckenboden, Bauch- und Rückenmuskeln.
- **Alltagstauglich:** Kleine Übungen für Zwischendurch.

#### Der kleine Beckenboden-Coach Die besten Übungen für eine stabile Mitte

Autorin: Franziska Liesner

Auflage: 2022  
Umfang: 144 Seiten mit 100 Abbildungen, Broschiert (KB)  
Auch als E-Book erhältlich

Buch EUR [D] 14,99 EUR [A] 15,50  
EPUB EUR [D] 11,99 EUR [A] 11,99  
ISBN Buch: 9783432114309  
ISBN EPUB: 9783432114316

TRIAS Verlag  
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart  
www.trias-verlag.de  
Tel.: +49 (0)711 8931-319/-293  
Fax: +49 (0)711/8931-167

## Kinderwunsch und Vitamin D Supplementierung bessert Samen-Parameter nur in Subgruppen

**D**er Hype um die Vitamin-D-Supplementierung hat die Reproduktionsmedizin erreicht. In vitro verbessert aktiviertes Vitamin D zwar die Spermien-Motilität und die Bindung an eine Eizelle. Bei infertilen Männern mit Vitamin-D-Mangel erhöht die hochdosierte Gabe jedoch nicht die Samenqualität und damit letztlich die Geburtenrate.

Wie beim diesjährigen Endokriologenkongress deutlich wurde, vermittelt der Vitamin-D-Rezeptor eine Zunahme an intrazellulärem Kalzium, er beeinflusst die Motilität der Spermien und induziert die Akrosomreaktion. Im Tiermodell ist Vitamin D wichtig bei der Produktion von Sexualsteroiden, den estrogen-abhängigen Signalwegen und der Samenqualität.

Zu ihrer Enttäuschung haben Forscher um Dr. Martin Blomberg-Jensen in Kopenhagen jedoch bei infertilen Männern mit Vitamin-D-Mangel in ihrer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) mit hochdosiertem Vitamin plus Calcium über 150 Tage keinen signifikanten Effekt auf die Samen-Parameter nachweisen können (Blomberg-Jensen M et al., J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(3): 870).

Nur in der Subgruppe von Kinderwunsch-Patienten mit Oligozoospermie und Vitamin-D-Mangel (<25 nmol/l) zeigte sich ein positiver Effekt bei der Geburtenrate und in Form steigender Serumspiegel von Inhibin B – obwohl Samendichte und -motilität nicht statistisch signifikant anstiegen, berichtete der Däne.

Eine US-Studie dokumentiert ebenfalls keinen signifikanten Nutzen einer sechsmonatigen Supplementierung (2.000 IU) infertiler Kinderwunsch-Patienten mit Vitamin-D-Mangel (<20 ng/ml): Schwangerschafts- und Geburtenraten waren vergleichbar, die Assoziation mit einer erhöhten Abortrate bleibe zu überprüfen, so die

Autoren (Banks N et al., Fertil Steril 2021; 116(4): 973).

Da sub- und infertile Männer ein höheres Risiko für ein metabolisches Syndrom aufweisen, hat das Kopenhagener Forscherteam auch die Effekte auf Glukose- und Lipid-Stoffwechsel erhoben (Holt R et al., J Clin Endocrinol Metabol 2022; 107(1): 98). Hier waren die Ergebnisse positiver: Zum Ende der hochdosierten Vitamin-D-Gabe wurden um 13% niedrigere Nüchtern-Insulinwerte gemessen als in der Placebo-Gruppe. Der HOMA-Index war um 19% niedriger, das HDL-Cholesterin höher. Der Referent wertete dies als klare Zeichen einer verbesserten Insulin-Sensitivität.

### *Noch viele „weiße Flecken“ im Feld der Umwelt-Endokrinologie*

Endokrine Disruptoren (ED) werden (mit)verantwortlich gemacht für die Zunahme hormonabhängiger Karzinome, nachlassende Fertilität und die steigende Zahl von ART-Behandlungen. Bisher sind nur für 23 von rund 100.000 industriell eingesetzten Substanzen ED-Eigenschaften sicher nachgewiesen – vermutlich die Spitze des Eisbergs, wie bei der Sitzung der jungen, forschenden Endokrinologen (YARE) deutlich wurde.

Omnipräsent in Kosmetika, Pflegeprodukten, beschichteten Regenjacken und Zelten, Teppichen und Kochgeschirr, sind manche Vertreter der per- und polyfluorierten Alkylsubstanzen (PFAS) inzwischen verboten oder Grenzwerte definiert. In Löschschäumen, technischer Schutzkleidung und einigen Medizinprodukten ist der Einsatz wohl (bisher) nicht zu umgehen.

### *PFAS „treiben“ unterschiedliche Karzinome an*

Bei Feuerwehrmännern in den USA ist nach Worten von Frau Professor Zey-

nep Madak-Erdogan von der Universität Illinois eine höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen aufgefallen, zudem wurden diese Karzinome früher diagnostiziert. Im Serum zeigten sich höhere Spiegel von PFAS, gleichzeitig waren viele dieser Männer adipös – eine „tödliche Kombination“.

Im Xenograft-Modell zeigte sich ein synergistischer Effekt von PFOS und fettreicher Diät (Anstieg des Karzinom-Volumens), in der Zellkultur und Prostasphären ein onkogenes Profil – vermittelt über die Reprogrammierung prostaticher Vorläufer- und Stammzellen. Die Arbeitsgruppe hat jetzt damit begonnen, die Effekte auf den weiblichen Organismus zu untersuchen.

### *Interferenz mit Kalzium-Influx in Spermien*

Dass EDs außerdem die Fruchtbarkeit schmälern, hat eine Kooperation von Andrologen aus Münster und Kopenhagen gezeigt: Gereinigte Spender-Spermien wurden 96 unterschiedlichen EDs ausgesetzt, 33 davon erhöhten den Kalzium-Influx, der ausschlaggebend für Akrosomreaktion und Hyperaktivierung ist (Schiffer C et al., EMBO reports 2014;15(7): 758). Zum Teil verläuft diese Reaktion über den spermien-spezifischen CatSper-Kanal, der physiologisch durch Progesteron geöffnet wird. „Sie treten damit als Aktivatoren in Wettstreit mit Progesteron und Prostaglandinen. Praktisch bedeutet dies: Im Eileiter sind höhere Substanzen der natürlichen Liganden notwendig, um den Kalzium-Influx in Samenzellen zu garantieren“, erklärte Dr. Anders Rehfeld, der in Kopenhagen Bisphenol-Substanzen geprüft hat (Rehfeld A et al., Front Endocrinol DOI.org/10.339//fendo.2020.00324). ◀

*Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden*

*Bericht vom 65. Deutschen Kongress für Endokrinologie, 16. bis 19. März 2022*



## Basisdiagnostik Fertilität: Prolaktin lieber früher messen?

International besteht kein Konsens über den Umfang endokrinologischer Untersuchungen bei männlichen Patienten in der Kinderwunsch-Ambulanz. Urologen aus Chicago stellen zur Diskussion, bei der Basisuntersuchung auch den Prolaktinspiegel zu messen. Basis für den Vorschlag bilden Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit 3.101 Patienten bei der Erstvorstellung.

Eine Hyperprolaktinämie beim Mann ist weitaus seltener als bei Frauen. Chronisch erhöhte Prolaktinspiegel supprimieren die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse – und damit die Produktion von GnRH, LH und FSH. Konsekutiv wird die Funktion von Leydig- und Sertolizellen gehemmt, es resultiert ein Testosteron-Defizit mit gestörter Spermatogenese. Ursächlich sind Prolaktinome, Stress oder Medikamente (v.a. Psychopharmaka) abzuklären.

In der retrospektiven Analyse wurde bei 65 von 3.101 Kinderwunsch-Patienten (2,1%) eine Hyperprolaktinämie (Serum-Prolaktin  $\geq 18$  ng/ml) ermittelt. Diese wiesen gleich-

zeitig ein vermindertes Testosteron (280 versus 313 ng/dl) und eine geringere Spermiedichte (7,0 versus 34,7 Mio.) auf als Männer ohne erhöhte Prolaktinwerte. Bei erhöhtem FSH und LH sowie Oligospermie lag häufiger eine Hyperprolaktinämie vor. Nach multivariabler Analyse waren weder die Gonadotropin-Parameter noch die Oligospermie statistisch signifikant mit der Hyperprolaktinämie verknüpft.

Von den 65 Patienten mit erhöhten Prolaktinwerten wurde bei elf (17%) ein Prolaktinom detektiert, entsprechend einer Gesamtprävalenz von 0,35% (11 von 3.101). Es handelte sich um acht Mikro- und drei Makroadenome. In acht Fällen erfolgte eine medikamentöse Therapie. In fünf Fällen trat dabei eine Schwangerschaft ein, in drei Fällen spontan. Zwei von drei Männern unter Beobachtung erzielten ebenfalls eine Konzeption.

### Fazit

Bei Kinderwunsch-Patienten könnten Prolaktinome häufiger sein als in der Normalbe-

völkerung – in dieser Studie lag die Prävalenz um das 3,5-fache höher. Die Autoren befürworten deshalb eine Prolaktin-Bestimmung bei der Basisuntersuchung, was sowohl die US- als auch europäischen Leitlinien nur bei Hypogonadismus oder Auffälligkeiten anderer Untersuchungen empfehlen.

### Kommentar der Autoren:

Die Basisdiagnostik mit Testosteron- und FSH-Bestimmung ist nicht sensitiv genug, um Prolaktinome zu entdecken. Bei zwei der elf Patienten waren diese Hormonparameter im Normbereich, eine entsprechende Therapie wäre unterblieben. Dies wiederum hätte möglicherweise invasive Methoden bei der Erfüllung des Kinderwunsches nach sich gezogen – und negative Auswirkungen auf die längerfristige Gesundheit der Betroffenen. *lei* ◀

Albulkar S, A Darves-Bornoz, R Fantus, et al. 2022. Prevalence of Hyperprolactinemia and Clinically Apparent Prolactinomas in Men Undergoing Fertility Evaluation, *J Urol* 159:114-119.

## Langfristige Männergesundheit: Samenqualität als Prognosemarker

Ein besonderes Augenmerk mit präventiven Strategien sollte Männern zukommen, die sich mit ausgeprägter Sub- oder Infertilität in der Kinderwunsch-Sprechstunde präsentieren. Pathologische Spermogramme sind mittelfristig assoziiert mit einem erhöhten Morbiditätsrisiko. Speziell eine nicht-obstruktive Azoospermie gilt als prognostisches Zeichen für eine mittelfristige Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Ein schlechter Gesundheitszustand geht einher mit niedrigeren Testosteronspiegeln und verminderten reproduktiven Fähigkeiten. Andererseits legen verschiedene Studien – überwiegend aus den USA – bei pathologischen Spermaparametern ein erhöhtes Risiko nahe für die Entwicklung von malignen und benignen Erkrankungen. Bei den Malignomen sind unterschiedliche Organe beschrieben, nicht nur Hoden und Prostata. Bei den benignen Formen scheint ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und meta-

bolische Erkrankungen – allen voran Diabetes – zu bestehen.

Urologen der Universität Mailand haben in ihrer Studie den Gesundheitsstatus von 899 infertilen Männern der Kinderwunsch-Sprechstunde über ein Zeitintervall von zehn Jahren erhoben. Die Patienten waren bei der Erstvorstellung ab dem Jahr 2003 im Mittel 37 Jahre alt. Der Gesundheitsstatus wurde jährlich durch Telefoninterviews abgefragt und anhand des Charlson-Komorbidityindex festgemacht – einem Scoringssystem, in das rund 18 Erkrankungen und das Alter eingehen.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 136 Monaten war bei 85 Männern (9,5%) der Basis-Scorewert um mindestens einen Punkt angestiegen. Als häufigste Begleiterkrankungen wurden Karzinome (Hodenkarzinom, Leukämie/Lymphom, 34%), kardiovaskuläre Erkrankungen (29%) und Diabetes mellitus (22%) ermittelt.

Verglichen mit Männern ohne zunehmenden Scorewert zeigte sich der verschlechterte Gesundheitszustand vor allem

bei Patienten mit höherem Body-Mass-Index (BMI) und höheren FSH-Spiegeln, bei Basis-Scorewerten  $\geq 1$  und einem höheren Anteil von nicht-obstruktiver Azoospermie (NOA).

Die schlechtere Gesundheit sowie der BMI und der Azoospermie-Status zu Beginn der Studie waren unabhängig voneinander mit einem zunehmenden Komorbiditätsindex verknüpft.

### Fazit

Bei fast zehn Prozent der infertilen Patienten hatte sich bereits nach dem relativ kurzen Intervall von knapp zehn Jahren der Gesundheitszustand verschlechtert. Männer mit NOA zeigten die ausgeprägteste Zunahme von Komorbiditäten und sollten nach Auffassung der Autoren zu Präventiv-Strategien und konsequenten Routineuntersuchungen ermuntert werden. *lei* ◀

Boeri L, et al. 2022. Risk of health status worsening in primary infertile men: A prospective 10-year follow-up study. *Andrology* 10: 128-136

## Langfristige Testosteronersatztherapie vermindert Fatigue bei Männern mit Hypogonadismus

Die Testosteronersatztherapie (TRT) ist eine zentrale Behandlungsmaßnahme für Männer mit Hypogonadismus. Mit ihr verbessern sich nachweislich die sexuelle Zufriedenheit, das sexuelle Verlangen und die erektile Funktion. Unter weiteren positiven Effekten wurden in jüngerer Zeit auch Verbesserungen von Fatigue mit einer TRT in Zusammenhang gebracht (Zitzmann M, 2020 Andrology 8:1598). In der aktuellen Studie sollte der Einfluss einer TRT bei Männern mit Altershypogonadismus (Late-Onset Hypogonadism; LOH) auf koronare Herzkrankheit (KHK), die Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT), Fatigue und das kardiovaskuläre Risiko bewertet werden.

In der Studie wurden Männer mit LOH, die bereits mehr als ein Jahr eine TRT erhalten hatten mit Männern verglichen, die mit einer neu diagnostizierten LOH erst kürzlich mit einer TRT begonnen hatten (Kontrollen). Es wurden Männer im Alter >18 Jahre aufgenommen, bei denen die klinische Manifestation eines Testosteronmangels vorlag und ein Testosteronspiegel von <300 ng/dl bei zwei separaten Gelegenheiten bestimmt worden war.

### Patientencharakteristika

In die Studiengruppe wurden 33 Patienten und in die Kontrollgruppe 30 Patienten aufgenommen. Das mittlere Alter ersterer betrug  $49,1 \pm 11,5$  Jahre und  $45 \pm 12,2$  Jahre in der Kontrollgruppe ( $p=0,18$ ). Die Männer in der Kontrollgruppe waren für  $4,2 \pm 3,5$  Monate unter TRT und die Männer der Studiengruppe für  $28,8 \pm 13,3$  Monate ( $p<0,001$ ). Die Patienten der Studiengruppe waren gegenüber den Kontrollen seltener hypertensiv (7 vs. 24 Männer), hatten einen niedrigeren Spiegel an C-reaktivem Protein ( $1,7 \pm 2,8$  vs.  $3,8 \pm 5,8$  mg/dl) und eine höheres PSA ( $1,07 \pm 0,85$  vs.  $0,57 \pm 0,34$  ng/ml).

### Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT)

Die mittlere CIMT in der Kontrollgruppe betrug  $0,67 \pm 0,13$  mm und  $0,7 \pm 0,25$  mm in der Studiengruppe. Da keine Differenz vorlag, wurden diesbezüglich keine weiteren Analysen vorgenommen.

### Fatigue

Der Fatigue Severity Scale (FSS)-Score war in der Kontrollgruppe ( $39,2 \pm 15,0$ ) signifikant höher als in der Studiengruppe mit >1 Jahr TRT ( $23,5 \pm 8,1$ ;  $p<0,001$ ). In der univariaten linearen Regression bestand auch eine Assoziation ( $p<0,001$ )

mit einem adjustierten  $R^2$  von 0,32. In der multivariablen Analyse mit Adjustierungen für Alter und Hypertonie war >1 Jahr TRT mit einer Abnahme des FSS-Scores um 14,8 Punkte assoziiert ( $p<0,001$ ).

### Koronare Herzkrankheit

Bei 14 Männern in der Kontrollgruppe (46,7%) und bei 3 Patienten (9,1%) in der Studiengruppe lag eine KHK vor ( $p<0,001$ ). In univariater logistischer Regression war >1 Jahr TRT mit einer Abnahme bei den KHK assoziiert ( $p=0,005$ ). Allerdings ließ sich diese Assoziation in der multivariablen Analyse mit Adjustierungen für Alter, Hypertonie und den BMI nicht bestätigen.

### Kardiovaskuläres Risiko (WHO-ISH)

Mittels logistischer Regression ergab sich für das kardiovaskuläre Risiko nach dem WHO-ISH-System kein Unterschied zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe ( $p=0,31$ ). Auch bei dichotomer Aufteilung der Patienten in Gruppen mit <10% und  $\geq 10\%$  Risiko konnte keine Assoziation zwischen einem WHO-ISH <10% und >1 Jahr TRT ermittelt werden.

Red. ◀

- Eine TRT für mehr als 1 Jahr stand mit einem signifikant erniedrigten Fatigue-Score in Verbindung.
- Keine Einflüsse auf die Carotis-Intima-Media-Dicke, koronare Herzkrankheit und das kardiovaskuläre Risiko nach der WHO-ISH-Skala wurden registriert.

de Almeida Ferreira M, Mendonça JA, 2022. Long-term testosterone replacement therapy reduces fatigue in men with hypogonadism. Drugs Context <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-12>

# Anzeige



## Testosteron bei Männern mit COVID-19: 7-monatige Kohortenstudie

• Der Gesamttestosteronspiegel stieg nach der COVID-19-Erkrankung zwar mit der Zeit an, doch mehr als 50% der Männer, die von der Krankheit genesen waren, hatten nach 7 Monaten Follow-up immer noch auf Hypogonadismus hinweisende Serumtestosteronspiegel.

• In 10% der Fälle, sank der Testosteronspiegel sogar nach überstandener COVID-19-Erkrankung weiter ab.

• Je höher die Komorbiditätslast bei der Vorstellung, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, dass der Testosteronspiegel sich mit der Zeit erholt.

Bei SARS-CoV-2-infizierten Männern mit schwerem akutem Atemnotsyndrom, COVID-19, wurde von einem erniedrigten Serumtestosteronspiegel berichtet – je niedriger der Spiegel, desto ungünstiger das klinische Ergebnis. Aktuell sollten in einer Kohorte mit 121 Männern, die sich von durch Labortest bestätigter COVID-19-Erkrankung erholt hatten, der Gesamttestosteronspiegel und die Häufigkeit bestimmt werden, mit der das Gesamttestosteron nach 7-monatigem Follow-up noch immer auf einen Hypogonadismus schließen lässt.

**A**ls Definition für Hypogonadismus galt ein Gesamttestosteronspiegel von  $\leq 9,2$  nmol/l. Zur Bewertung gesundheitlich bedeutsamer Komorbiditäten diente der Charlson Comorbidity Index (CCI).

Der Serumspiegel des Gesamttestosterons (TT) hatten sich im Vergleich zu Baseline mehrheitlich erhöht ( $p < 0,0001$ ) (Abb.). Während des Follow-up stieg der TT-Spiegel bei 106 (87,6%) Patienten im Vergleich zur Krankenhausaufnahme an (stabil bei 3 und weiter abnehmend bei 12 Männern). Nach dem Follow-up wurde ein TT-Spiegel  $< 9,2$  nmol/l noch bei 66 (55%) Patienten registriert, im Vergleich mit 115 (95%) zu Baseline. Der mediane (Interquartilbereich) TT-Spiegel lag beim Follow-up geringfügig oberhalb der Schwelle für Hypogonadismus (9,99 [6,7–13,4] nmol/l). Bei einer Schwelle von 12 nmol/l fielen beim Follow-up 79 (66%) Patienten in die Kategorie Hypo-

gonadismusverdacht im Vergleich mit 117 (97%) bei der Krankenhausaufnahme ( $p < 0,0001$ ).

Von 121 Patienten erhielten 103 (85%) Virostatika, 53 (44%) bDMARD und 22 (18%) eine systemische Kortikosteroidbehandlung. Multivariable Analysen mit Adjustierungen für Alter und BMI ergaben, dass der CCI (OR 0,36;  $p = 0,03$ ) und der IL-6-Spiegel (OR 1,43;  $p = 0,04$ )

bei der Krankenhausaufnahme unabhängig vom TT-Spiegel nach 7-monatigem Follow-up assoziiert waren. In multivariabler Regressionsanalyse zeigte sich: Je höher der CCI-Score bei der Krankenhausaufnahme war, desto geringer fiel der  $\Delta$ -TT-Anstieg von Baseline bis nach 7 Monaten Follow-up aus.

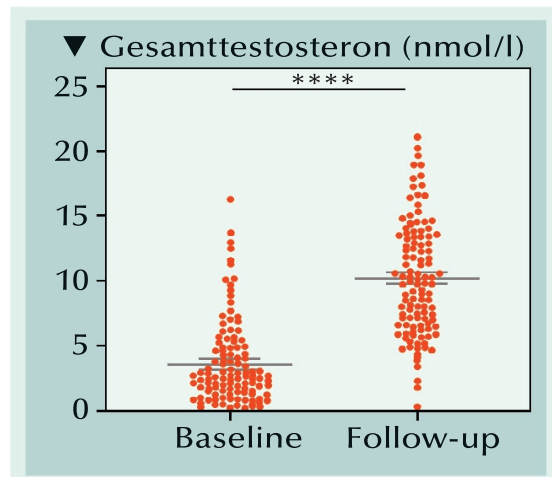


Abb.: Streudiagramm der Gesamttestosteronspiegel bei COVID-19-Patienten zu Baseline im Vergleich zum 6-monatigen Follow-up.

In einer Sensitivitätsanalyse stand keine der Behandlungen mit der Wahrscheinlichkeit einer TT-Erhöhung oder dem Ausmaß der TT-Veränderung während des Follow-up im Zusammenhang. Red. ◀

Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, et al. 2021. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology* 10:34–41.

## Altersbedingte endotheliale Dysfunktion bei Männern mit niedrigem Testosteron

Vaskuläres Altern mit durch oxidativen Stress und Entzündung bedingter endothelialer Dysfunktion erhöht das Risiko für altersbedingte koronare Herzkrankheit (KHK). Bei Männern mittleren/höheren Alters steht niedriges Testosteron mit erhöhtem KHK-Risiko in Verbindung. Daher wurde hypothetisiert, dass niedriges Testosteron – teils mit vermehrtem oxidativem Stress und Entzündung verbunden – zu altersbedingter endothelialer Dysfunktion beiträgt.

**I**n die Studie wurden 20 junge Männer ( $29 \pm 4$  Jahre) und 20 Männer mittleren/höheren Alters ( $60 \pm 6$  Jahre) mit jeweils hohem Testosteron ( $500 \pm 58$  bzw.  $512 \pm 115$  ng/dl; jM bzw. m/hMhT) so-

wie 18 Männer mittleren/höheren Alters ( $59 \pm 8$  Jahre) und niedrigem Testosteron ( $269 \pm 48$  ng/dl; m/hMnT) aufgenommen. Die flussvermittelte Vasodilatation der A. brachialis (FMD<sub>AB</sub>) wurde während der Infusion von Salz-

lösung (Kontrolle) und von Vitamin C (Antioxidans) gemessen.

### Klinische Charakteristika

Bei den m/hM waren der systolische und diastolische Blutdruck, die An-

teile Körperfett, der BMI, der Tailen- sowie der Hüftumfang jeweils höher und der  $VO_{2peak}$  niedriger als bei den jM (alles  $p < 0,01$ ). Allerdings bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der m/hM. Junge Männer hatten einen niedrigeren Framingham-Risikoscore ( $1,0 \pm 0,3$ ) als m/hM unabhängig vom Testosteron-Status (jeweils  $p < 0,001$ ). Ferner gab es keine Unterschiede zwischen den m/hMhT ( $8,9 \pm 4,5$ ) und den m/hMnT ( $9,1 \pm 2,0$ ).

### Oxidativer Stress und Entzündungsmarker

Das Interleukin-6 war bei beiden Gruppen der m/hM höher als bei jM (jeweils  $p < 0,001$ ), und das C-reaktive Protein war bei den m/hMnT höher als bei den jM ( $p = 0,002$ ) und den m/hMhT ( $p = 0,022$ ). Oxidierte LDL ( $p = 0,903$ ) und der Antioxidansstatus ( $p = 0,164$ ) waren über die Gruppen hinweg vergleichbar.

### Endothelfunktion während der salinen und der Vitamin-C-Infusion

#### Makrovaskuläre endotheliale Funktion

Während der Kontrollinfusion hatten m/hM unabhängig vom Testosteronstatus eine niedrigere FMD<sub>AB</sub> als jM. Doch m/hMnT hatten eine signifikant niedrigere FMD<sub>AB</sub> als m/hMhT ( $p = 0,021$ ). Die Vitamin-C-Infusion hatte einen signifikanten Haupteffekt auf die FMD<sub>AB</sub> ( $p = 0,007$ ). Die FMD<sub>AB</sub> signifikant erhöhte sich bei m/hMnT auf einen Spiegel, der sich nicht länger von dem bei den m/hMhT signifikant unterschied. Vitamin C erhöhte bei m/hMhT die FMD<sub>AB</sub> in dem Maße, dass sie sich nicht länger von der bei den jM unterschied.

#### Mikrovaskuläre endotheliale Funktion

Während der Infusion einer Salz-

lösung wurden keine Unterschiede des Reactive Hyperemia Index (RHI) über die Gruppen hinweg festgestellt. Auch während der Vitamin-C-Infusion kam es zu keiner RHI-Veränderung. Die Umrechnung der RHI-Werte in den natürlichen Logarithmus hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

#### Vaskuläre Glattmuskelfunktion

Die Nitroglycerin-induzierte Dilatation der Armarterie unterschied sich zwischen den Gruppen nicht (jM =  $22,6 \pm 5,8$ ; m/hMhT =  $19,5 \pm 5,2$ ; m/hMnT =  $1,5 \pm 6,0$  %;  $p = 0,143$ ). Daran änderte sich durch allometrische Skalierung nichts. Red. ◀

Babcock MC, DuBose LE, Witten TL, et al. 2022. Oxidative stress and inflammation are associated with age-related endothelial dysfunction in men with low testosterone. J Clin Endocrinol Metab 107:e500–e514.

• Gesunde Männer mittleren/höheren Alters mit niedrigem Testosteron scheinen eine teils mit vermehrtem oxidativem Stress und Entzündung zusammenhängende verstärkte altersassoziierte endotheliale Dysfunktion zu haben.

• Die Daten lassen erkennen, dass niedrige Testosteronspiegel bei Männern zu vorzeitigem vaskulärem Altern beitragen könnten.

## Ausschreibung „Medienpreis 2022 Männergesundheit“

Die Deutsche Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V. (DGMG) schreibt den „Medienpreis 2022 Männergesundheit“ aus. Damit soll die Bedeutung medizinjournalistischer Berichterstattung zum Thema Männergesundheit herausgestellt und gleichzeitig gefördert werden. Der Preis ist mit 5.000 Euro dotiert und soll herausragende medizinjournalistische Veröffentlichungen eines Jahres auszeichnen, die ausschließlich im Publikumssektor in Printmedien veröffentlicht wurden.



Deutsche Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V.

Der Preisträger/die Preisträgerin wird von einer bei ihrer Auswahlarbeit ehrenamtlich tätigen Jury gewählt und während des 74. DGU-Kongresses im September in Hamburg verliehen.

Die Bewerbungen für den Medienpreis können erfolgen:

- durch den Autor/die Autorin,
- durch die für die Veröffentlichung verantwortliche Redaktion,
- durch Journalistenverbände oder
- durch Empfehlung/Hinweise Dritter Personen.

Berücksichtigt werden Arbeiten, die im Ausschreibungsjahr 2021/2022 vom 1. Januar 2021 bis 30. Juli 2022 publiziert wurden und bisher unprämiiert sind.

Die Bewerbungen sind bis zum 31. Juli 2022 ausschließlich per Email an [news@mann-und-gesundheit.com](mailto:news@mann-und-gesundheit.com) einzureichen, spätere Eingänge werden nicht berücksichtigt. Alle weiteren Informationen zu den formalen Anforderungen an die Bewerbung finden Sie unter [www.mann-und-gesundheit.com/medienpreis2022](http://www.mann-und-gesundheit.com/medienpreis2022).

## Kongress-Highlights: Uro-onkologische Studien vom ASCO 2022

Nach zwei rein virtuellen Jahrestagungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) fand in diesem Jahr neben der Online-Darbietung wieder eine Präsenzveranstaltung in Chicago statt. An fünf Kongresstagen wurden neue Studienergebnisse und Fortbildungen zum State-of-the-Art dargeboten. Im Folgenden werden einige wichtige Studien präsentiert, die für die „Oral Sessions“ ausgewählt wurden.

### Urothelkarzinom Prädiktiver Biomarker für Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie

Die Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie (NCT) ist Therapiestandard für Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom. Es gibt etliche Faktoren, die möglicherweise mit einem Ansprechen auf oder der Resistenz gegen eine Platin-haltige Chemotherapie assoziiert sind. In der Studie SWOG S1314 wurde die Methylierung als prädiktiver Parameter für ein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie untersucht [1]. Patienten mit Urothelkarzinom der Stadien cT2-

T4aN0M0, bei denen eine Zystektomie geplant war, wurden auf zwei Studienarme randomisiert: Sie erhielten entweder 4 Zyklen Gemcitabin plus Cisplatin (GC) oder 4 Zyklen dosisdichtes Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin plus Cisplatin (ddMVAC).

In Plasmaproben von 72 Patienten wurden >850.000 DNA-Methylierungsorte vor und während der neoadjuvanten Chemotherapie mit Microarray-basierter Profilierung untersucht. Dabei ergab sich kein einziger Locus, der bei der radikalen Zystektomie mit dem NCT-Ansprechen korrelierte. Allerdings bildeten Responder und Nonresponder separate Gruppen bezogen auf die 500 am unterschiedlichsten methylierten DNA-Loci.

Unter Anwendung von maschinellem Lernen wurde mit zellfreier (cf)-DNA aus Plasmaproben vor der Chemotherapie ein auf DNA-Methylierung basierender NCT-Ansprechscore (mR-Score) entworfen, der mit beiden Regimen signifikant korrelierte. Der mR-Score wurde auch mit leicht erhöhter prädiktiver Genauigkeit errechnet, wenn er auf 57 Proben angewendet wurde, die unter der Behandlung nach dem ersten NCT-Zyklus entnommen wurden.

Ferner wurde anhand der Methylierungsdaten errechnet, welcher Anteil der cfDNA eines Patienten von der Blase stammte. Die prädiktive Fähigkeit dieses Wertes für das Behandlungsansprechen war moderat aber unabhängig. Doch in Kombination mit dem mR-Score ließ sich bei 79% der getesteten Patienten eine korrekte Voraussage machen, ob der Tumor auf die NCT ansprechen würde.

Die Studie liefert den Proof of Concept, dass die Methylierung der cfDNA bei Blasenkrebspatienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, zur Prädiktion des Behandlungsansprechens verwendet werden kann.

### Cabozantinib plus Atezolizumab aktiv bei verschiedenen Patientenkohorten

Patienten mit nicht-resektablen fortgeschrittenem Urothelkarzinom profitieren möglicherweise von einer Kombination des Tyrosinkinase-Inhibitors Cabozantinib und des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab [2]. In der Phase-IB-Studie COSMIC-021 hatten Cisplatin-ungeeignete Patienten (Kohorte 3, n=30), Cisplatin-geeignete Patienten (Kohorte 4, n=30) und mit Immuncheckpoint-Inhibitoren vorbehandelte Patienten (Kohorte 5, n=31) in der ersten Therapielinie Cabozantinib plus Atezolizumab erhalten. Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen laut RECIST v1.1-Kriterien untersucht. Zur Zeit der beim ASCO präsentierten Auswertung betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für die drei Studienkohorten 27,9, 19,1 bzw. 32,9 Monate.

Für die Kohorten 3, 4 und 5 wurde eine Ansprechrate von 20%, 30% bzw. 10% sowie eine stabile Erkrankung bei 60%, 33%

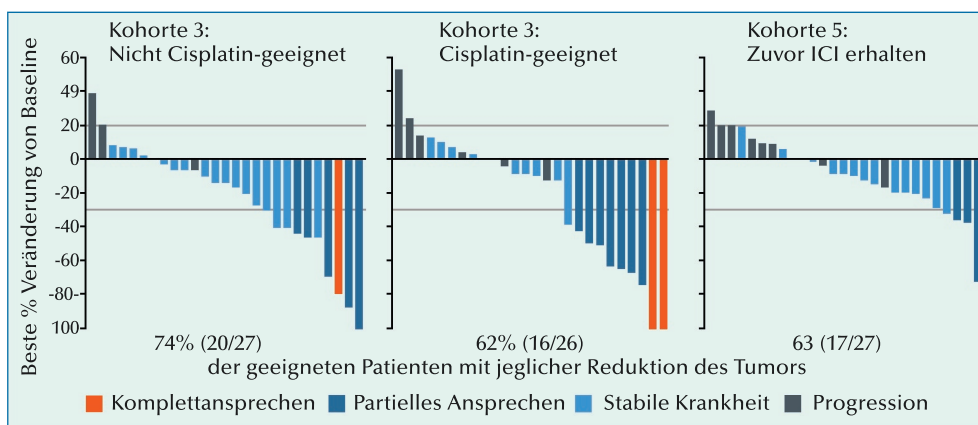


Abb. 1: Änderung der Tumorgöße unter Cabozantinib plus Atezolizumab in verschiedenen Patientenkohorten. ICI = Immuncheckpoint-Inhibitor (nach [2]).



bzw. 52% der Patienten erreicht. Somit betrug die Krankheitskontrollrate 80% für Cisplatin-ungeeignete Patienten, 63% für Cisplatin-geeignete Patienten und 61% für Patienten mit mindestens einer immuntherapeutischen Vorbehandlung. Die mediane Dauer der Remissionen betrug 7,1 Monate, nicht erreicht bzw. 4,1 Monate. Eine Tumorreduktion jedweden Ausmaßes zeigten 75%, 62% bzw. 63% der Patienten (Abb. 1). Das progressionsfreie Überleben (PFS) lag im Median bei 5,6, 7,8 bzw. 3,0 Monaten und das Gesamtüberleben (OS) bei 14,3, 13,5 bzw. 8,2 Monaten.

Die mediane Dauer der Therapie betrug in den drei Kohorten 5,3, 4,2 bzw. 2,8 Monate für Cabozantinib plus Atezolizumab, 5,3, 3,4 bzw. 2,8 Monate für Cabozantinib und 4,4, 3,5 und 2,1 Monate für Atezolizumab. Die Nebenwirkungen waren insgesamt gut beherrschbar. Eine Dosisreduktion der Cabozantinib-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 43%, 27% bzw. 35% der Patienten angewendet. Eine verspätete Applikation von Atezolizumab wurde für 63%, 40% bzw. 52% der Patienten berichtet. Aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen brachen 27%, 30% bzw. 19% der Patienten die Cabozantinib-Therapie, 17%, 17% bzw. 23% die Atezolizumab-Therapie ab. In 27%, 30% bzw. 23% der Fälle war es eine Medikation und in 13%, 17% bzw. 19% Fällen waren es beide Medikationen.

### Nierenzellkarzinom Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist prognostischer Marker

In der CheckMate 214-Studie ergab die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit Nivolumab plus Ipilimumab einen größeren PFS- und OS-Vorteil vs. mit Sunitinib [3]. Beim ASCO

wurde eine Auswertung der Studiendaten präsentiert, die einen Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Risiko für Progress oder das Versterben zeigen konnte [4].

In der Analyse wurden die Ergebnisse des PFS und des OS mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Studienrandomisierung als auch mit der im Studienverlauf danach verglichen. Der Karnofsky Performance Status der Studienteilnehmer erreichte  $\geq 70\%$ . Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem 19 Punkte erfassenden Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI-19)-Fragebogen als ein explorativer Endpunkt evaluiert.

In die Analyse zum prognostischen Wert der Lebensqualität gingen die Daten von insgesamt 847 Patienten im Alter von median 61 Jahren (Spanne: 21-85 Jahre) ein. 79% der Patienten hatten einen mittleren und 21% einen hohen IMDC-Risikoscore. Eine Komplettierung der Fragebögen erfolgte zu Studienbeginn in mehr als 95% der Fälle und blieb innerhalb von 5 Jahren auf einer Höhe von  $\geq 75\%$ . Der mittlere Wert im gesamten FKSI-19 lag zu Studienbeginn bei 59,6. Im Vergleich dazu kommt die gesunde US-amerikanische Bevölkerung

auf einen Wert von 65,6. Im Ergebnis wurde ein Zusammenhang zwischen dem FKSI-19-Gesamtscore zu Studienbeginn und dem PFS ( $HR=0,91$ ;  $p=0,0001$ ) sowie dem FKSI-19-krankheitsbedingte-Symptome (DRS)-Score zu Studienbeginn ( $HR=0,89$ ;  $p<0,0001$ ) festgestellt. Das Hazard Ratio für die Korrelation des FKSI-19-Gesamtscore mit dem PFS im Studienverlauf lag bei  $0,88$ ;  $p<0,0001$ ) und für den FKSI-19-DRS-Score mit dem PFS bei  $0,84$ ;  $p<0,0001$ ). Auch die Prognose des Gesamtüberlebens korrelierte bei Therapiebeginn und im Studienverlauf sowohl mit dem Gesamt-FKSI-19-Score als auch mit dem DRS-FKSI-19-Score ( $HR=0,83$ ;  $p<0,0001$ ) bzw.  $HR=0,80$ ;  $p<0,0001$ ) sowie ( $HR=0,69$ ; bzw.  $HR=0,65$ ;  $p<0,0001$ ).

Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität  $\geq 5$  Punkte von Studienbeginn bis nach 6 Monaten – definiert als Lebensqualität-Ansprecher – hatten gegenüber Patienten mit einer Verbesserung  $< 5$  Punkte oder einer Verschlechterung der Lebensqualität – definiert als Nicht-Ansprecher – eine Risikoreduktion zu Versterben um 52% (OS:  $HR=0,48$ ;  $p<0,0001$ ). Patienten mit einem Lebensqualität-Ansprechen überlebten median 67,8 Monate, Patienten ohne Lebensqualität-Ansprechen medi-

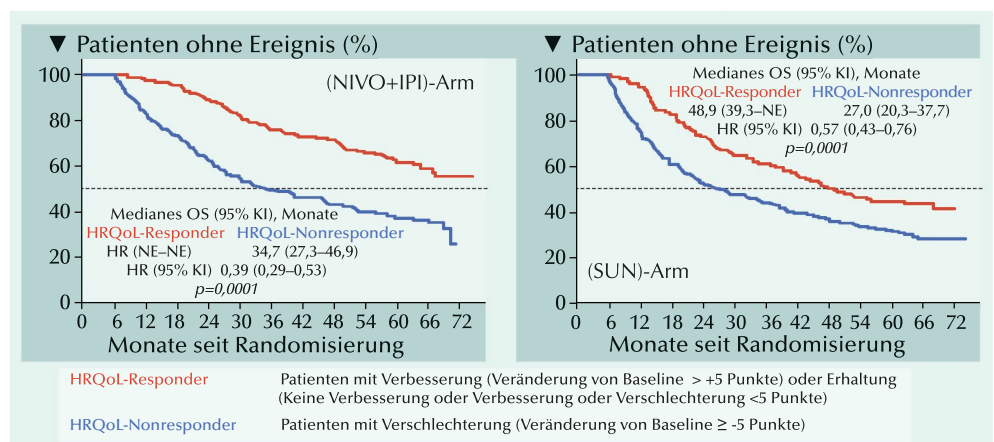


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom FKSI-19-Gesamtscore-Ansprechen ( $<$  vs.  $\geq 5$  Punkte) nach sechs Monaten unter Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab oder mit Sunitinib (mod. nach [3]).



an 32,0 Monate. Bezogen auf die verschiedenen Studienarme ging der OS-Unterschied zwischen Patienten mit versus ohne Lebensqualität-Ansprechen unter Nivolumab plus Ipilimumab mit einer 61%igen Reduktion des Sterberisikos (HR=0,39;  $p<0,0001$ ) und im Sunitinib-Arm mit einer 43%igen Risikoreduktion (HR=0,57;  $p=0,0001$ ) einher (Abb. 2).

#### Kein Vorteil durch MET- oder CTLA4-Inhibitor in CALYPSO-Studie

Die Hinzunahme eines MET-Inhibitors oder eines CTLA4-Inhibitors zusätzlich zur PD-L1-gerichteten Therapie brachte bei Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom keinen Wirksamkeitsvorteil [5]. In der dreiarmligen Phase-II-Studie CALYPSO wurden die Kombinationen der PD-L1-gerichteten Checkpoint-Immuntherapie (Durvalumab) mit MET-Inhibition (Savolitinib) oder CTLA4-Checkpoint-Blockade (Tremelimumab) geprüft. Um die einzelnen Effekte der Substanzen bewerten zu können, wurde als dritter Studienarm die alleinige Durvalumab-Therapie gegeben. Je Studienarm wurden 39 Patienten eingeschlossen. Ein vierter Arm mit Savolitinib-Monotherapie wurde frühzeitig geschlossen.

Die Patienten waren median 61-62 Jahre alt und hatten mehrheitlich 1 vorangegangene Anti-Tumor-Therapie erhalten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten war die Lunge, bei etwa einem Viertel der Patienten die Leber involviert und bei etwa einem Drittel der Patienten wurden Knochenmetastasen gesehen. Zwischen 77% und 85% der Patienten der drei verbliebenen Studienarme wurden einer Nephrektomie unterzogen. Das Ziel der Studie war eine Ansprechrate von 50%, die allerdings in keinem der Studienarme auch nur annähernd erreicht wurde. Auf die Kombination Durvalumab plus Tremelimumab

sprachen 28% der Patienten an, auf Durvalumab plus Savolitinib 13% und auf die Durvalumab-Monotherapie 10% der Patienten. In allen Studienarmen wurde die Tumorprogression am häufigsten für den Endpunkt des besten Ansprechens angegeben.

Durch die Hinzugabe von Tremelimumab zu Durvalumab wurde weder das progressionsfreie Überleben (PFS: HR=0,80), noch das Gesamtüberleben (OS: HR=0,90) signifikant verlängert. Mit zusätzlichem Savolitinib wurde tendenziell ein eher schlechteres Ergebnis erzielt als mit alleiniger Durvalumab-Therapie (PFS: HR=1,21; OS: HR=1,62). Es wurden mittels NGS (next generation sequencing) verschiedene Subgruppen untersucht. Für MET-getriebene Tumoren (n=17) konnten keine Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit zwischen Savolitinib-haltigen Regimen gegenüber Therapien ohne Savolitinib festgestellt werden. Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren zeigten unter Regimen mit Checkpoint-Inhibitoren im Trend bessere OS-Ergebnisse als PD-L1-negative Patienten (HR=0,56;  $p=0,186$ ). Alle vier geprüften Therapien scheinen sicher und tolerierbar zu sein.

#### Prostatakarzinom Enzalutamid verlängert Gesamtüberleben bei hormon-sensitiver Erkrankung

Die Testosteronsuppression plus Enzalutamid bei hormon-sensitiven Prostatakarzinompatienten resultiert, so die Ergebnisse der ENZAMET-Studie, in einem verlängerten Gesamtüberleben gegenüber der Testosteronsuppression plus einem konventionellen nicht steroidalen Antiandrogen (NSAA) [6].

Nach dem bisherigen Wissen für das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom (mHSPC) profitieren Patienten mit geringer Tumorlast und metachroner Metastasierung von einer alleinigen Testosteronsuppressi-

on, die kombinierte Behandlung mit Docetaxel ist eine wirksame Option bei synchroner Metastasierung sowie bei metachroner Metastasierung mit hoher Tumorlast, eine Kombination mit Abirateron, Enzalutamid oder Apalutamid ist für alle prognostischen Gruppen der einfachen Testosteronsuppression überlegen und die zusätzliche Gabe von Abirateron oder Darolutamid zu Docetaxel verbessert die Wirksamkeit von alleinigem Docetaxel. In der ENZAMET-Studie mit 1.125 Studienteilnehmern wurde innerhalb dieser Thematik nun untersucht, ob die Testosteronsuppression plus Enzalutamid der Kombination von Testosteronsuppression plus Standard-NSAA (Bicalutamid, Nilutamid oder Flutamid) überlegen ist. Stratifiziert wurde nach Metastasenlast, geplanter Docetaxel-Therapie, ECOG PS, anti-resorptiver Therapie und Komorbidität.

Beim ASCO wurde eine geplante Analyse der ENZAMET-Ergebnisse nach 470 OS-Ereignissen und einer Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten präsentiert. Das mediane OS war im Enzalutamid-Arm noch nicht erreicht und betrug 73,2 Monate im Kontrollarm. Nach 36 Monaten lebten 80% versus 72% der Patienten und nach 60 Monaten 67% vs. 57% (HR=0,70;  $p<0,0001$ ). Zu bemerken ist, dass die Patienten median 57,8 Monate mit Enzalutamid behandelt wurden, aber nur median 22,6 Monate mit der NSAA-Kombination. Zudem erhielten 76% der Patienten im Kontrollarm ebenfalls Enzalutamid oder Abirateron als Folgetherapie.

In Subgruppenanalysen zeigte sich ein verbessertes OS unter Enzalutamid-haltiger Therapie insbesondere für Patienten, für die keine Docetaxel-Therapie geplant war (HR=0,60) und für Patienten mit geringer Tumorlast (HR=0,54). Die Autoren hypothesierten aufgrund der Ergebnisse einer exploratorischen Subgruppenanalyse zudem, dass für Patienten mit schlechter Prognose

eine Triplet-Kombination mit Testosteronsuppression, Enzalutamid und Docetaxel den größten Nutzen bringt.

### PSMA-gerichtete Radionuklid-Therapie mit 3-Jahres-Daten bestätigt

Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) ist eine attraktive Zielstruktur für diagnostische und therapeutische Zwecke beim Prostatakarzinom. Für PSMA-exprimierende Tumoren ergab die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 in der TheraP-Studie eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Cabazitaxel [7]. Nun wurden beim ASCO die aktuellen Gesamtüberlebensdaten präsentiert [8].

In der Studie TheraP wurde die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 versus Cabazitaxel in der Zweitlinie bei 200 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Progress nach Docetaxel untersucht. Vor der Randomisierung erhielten die Patienten eine diagnostische Untersuchung mit  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 und FDG PET/CT. Von den registrierten Patienten wurden 61 aufgrund geringer PSMA-Expression oder eines diskordanten FDG-Ergebnisses nicht randomisiert. Primärer Endpunkt war die PSA-Reduktion  $\geq 50\%$  ab Therapiebeginn. Die sekundären Endpunkte umfassten u.a. das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 12 Monaten, die Ansprechrate nach RECIST-Kriterien, Nebenwirkungen der Grade 3-4 und die Lebensqualität laut Patientenberichten.

Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 3 Jahren zeigte sich im  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617-Arm eine Reduktion des Risikos für Progress um 38% gegenüber der Therapie mit Cabazitaxel ( $\text{HR}=0,62$ ;  $p=0,0028$ ). Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde kein Unterschied registriert ( $\text{OS}: \text{HR}=0,97$ ;  $p=0,99$ ), allerdings hatten Patienten nach Progress die Möglichkeit zum Cross-over in den

anderen Studienarm oder erhielten weitere Therapien. Das OS war deutlich kürzer für Patienten mit geringer PSMA-Expression oder diskordanter Ergebnisse der Voruntersuchung, die nicht in einen der beiden Studienarme eingeschlossen wurden (Abb. 3).

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Ergebnisse der TheraP-Studie die bevorzugte Wahl von  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 vor Cabazitaxel für Patienten mit PSMA-positivem progredientem mCRPC nach Docetaxel und AR-gerichteter Therapie, auf Basis einer höheren PSA-Ansprechrate (66% vs. 37%), dem höheren PFS-Vorteil (12-Monats-PFS-Rate 19% vs. 3%), der verbesserten Lebensqualität und einer geringeren Rate an Grad 3-4-Nebenwirkungen (33% vs. 53%) sowie dem nun gezeigten vergleichbaren Gesamtüberleben bestätigen. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: 2022 ASCO Annual Meeting, 03. bis 07. Juni 2022, Chicago und Online

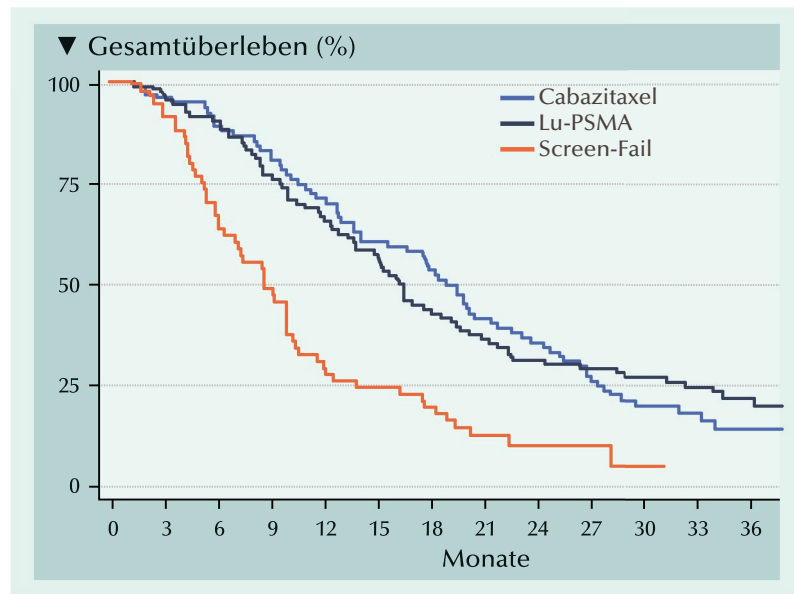


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) im Cabazitaxel- und Lu-PSMA-Studienarm, sowie der Patienten, die aufgrund von geringer PSMA-Expression oder eines diskordanten FDG PET/CT-Ergebnisses nicht behandelt wurden (Screen-Fail) (nach [8]).

#### Referenzen:

- [1] Lu Y-T, et al. 2022. Cell-free DNA methylation as a predictive biomarker of response to neoadjuvant chemotherapy for patients with MIBC in SWOG S1314. ASCO 2022, Abstr. #4506.
- [2] Pal S, et al. 2022. Cabozantinib in combination with atezolizumab in urothelial carcinoma: Results from cohorts 3, 4, and 5 of the COSMIC-021 study. ASCO 2022, Abstr. #4504.
- [3] Motzer RJ, et al. 2022. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer 128:2085-2097.
- [4] Cella D, et al. 2022. The relationship between health-related quality of life and clinical outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma in CheckMate 214. ASCO 2022, Abstr. #4502.
- [5] Powles T, et al. 2022. CALYPSO: A three-arm randomised phase II study of durvalumab alone or with savolitinib or tremelimumab in previously treated advanced clear cell renal cancer. ASCO 2022, Abstr. #LBA4503.
- [6] Davis ID, et al. 2022. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). ASCO 2022, Abstr. #LBA5004.
- [7] Hofmann MS, et al. 2021. [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 2021; 397:797-804.
- [8] Hofmann MS, et al. 2022. TheraP:  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel: Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). ASCO 2022, Abstr. #5000.

Fortgeschrittenes / metastasiertes Nierenzellkarzinom

## Tivozanib überzeugt unter realen klinischen Bedingungen

In der Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) insbesondere bei Patienten mit einem günstigen und intermediären mRCC-Risiko ist Tivozanib (Fotivda®) wirksam und gut verträglich [1,2]. Auf dem diesjährigen IKCS (International Kidney Cancer Symposium) in Antwerpen wurden Ergebnisse einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie (NIS) vorgestellt, in der die mRCC-Therapie mit Tivozanib unter Real-World-Bedingungen untersucht wird [3]. Die präsentierten Daten aus der T-Rex-Studie bestätigen, dass vor allem deutlich ältere Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand und einer ungünstigeren Prognose von der Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor profitieren [3].

Tivozanib ist in Deutschland für die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit mRCC sowie für die Behandlung erwachsener Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokintherapie zur Krank-

heitsprogression kam, zugelassen [4]. Die Zulassung erfolgte auf Basis einer kontrollierten, multizentrischen, internationalen, offenen und randomisierten der Phase-III-Studie TIVO-1.

In der T-Rex-Studie waren die Ansprechraten deutlich besser als in der Zulassungsstudie. Die ORR betrug 42,1% (vs. 33,1% TIVO-1) und das partielle Ansprechen 26,3% (vs. 31,9% TIVO-1). Das komplette Ansprechen (CR) lag mit 15,8% deutlich über dem CR-Wert der Zulassungsstudie (1,2%) [1,3]. Nach 6 Monaten überlebten 65,8% und nach einem Jahr 55,6% der Patienten progressionsfrei (TIVO-1: 6-Monats-PFS=70%; 12-Monats-PFS=50%) [1,3]. In der Alltagssituation traten keine zusätzlichen Sicherheitsrisiken auf. Einzelne Nebenwirkungen wurden im Rahmen der T-Rex-Studie gar etwas weniger häufig beobachtet, was daran liegen könnte, dass im Therapiealltag Nebenwirkungen nicht immer dokumentiert werden und somit ein „Underreporting“ vorliegt [3]. Als Folge auftretender Nebenwirkungen kam es in ca. 24% der Fälle zu Therapieunterbrechungen und bei

ca. 26% der Patienten zu Dosisreduktionen [1,3]. Gegenüber der TIVO-1-Studie (19% bzw. 14%) waren diese Werte erhöht, was sich womöglich mit dem höheren Alter und dem schlechteren Allgemeinzustand der Patienten erklären lässt.

Die Tivozanib-Therapie ist gut verträglich und verglichen mit anderen VEGFR-TKI-Erstlinientherapien beim mRCC, weist sie die geringsten Grad-3/4-Nebenwirkungen auf.

Wie die Ergebnisse der T-Rex-Studie nun zeigen, sind es vor allem ältere Patienten in schlechterem Allgemeinzustand und mit ungünstigerer Prognose, die unter Real-World-Bedingungen von der Tivozanib-Therapie profitieren. Aber auch viele mRCC-Patienten, für die alternative Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren kontraindiziert sind, profitieren von Tivozanib. ◀

Quelle: EUSA Pharma Germany GmbH

Referenzen beim Verlag oder online unter [https://www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa\\_2022\\_mai\\_eusa.php](https://www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa_2022_mai_eusa.php)

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

## Real-World-Daten bestätigen klinischen Nutzen von Radium-223

Die Ergebnisse der prospektiven, nicht-interventionellen Studien PARABO und REASSURE haben den Einsatz von Radium-223-dichlorid (Xofigo®) bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (mCRPC) im klinischen Alltag bestätigt. Anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin „NuklearMedizin 2022“ wurden die finalen Ergebnisse aus beiden Studien präsentiert.

Radium-223 ist die erste und bisher einzige beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom zugelassene zielgerichtete Alpha-Therapie (TAT). Grundlage für die Zulassung waren die Ergebnisse der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (ALSYMPCA), in der gezeigt wurde, dass Radium-223 das Gesamt-

überleben signifikant verlängert und die Lebensqualität gegenüber Placebo verbessert, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Wie die finalen Ergebnisse der PARABO-Studie zeigen, führte die Behandlung mit Radium-223 zu einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 17,2 Monaten. Patienten, die die Behandlung mit 5-6 Zyklen komplettierten, erreichten sogar 20,7 Monate. Bei 59% der Patienten mit Schmerzen zeigte sich ein klinisch bedeutsames Schmerzansprechen: Nach 5-6 Zyklen Radium-223 in 67% der Fälle versus 43% nach 1-4 Zyklen. Das Sicherheitsprofil von Radium-223 war mit dem der ALSYMPCA-Studie vergleichbar.

Auch die Ergebnisse der REASSURE-Studie, an der 1.465 PCa-Patienten beteiligt waren, stützen die Daten der Zulassungsstudie und weisen auf eine Verbesserung

der schmerzbezogenen Lebensqualität unter Radium-223 hin.

Mit jeder Injektion wurde eine zunehmende Verbesserung der Schmerzen beobachtet. Eine komplette Schmerzfreiheit erreichten 18% der auswertbaren Patienten bei der letzten Nachbeobachtung. Das in der ALSYMPCA-Studie erreichte mediane Gesamtüberleben von 14,9 Monaten wurde in der REASSURE-Studie im Praxisalltag ebenfalls bestätigt: 15,6 Monate für das Gesamtkollektiv und 14,7 Monate für die Patienten mit Schmerzen zu Baseline. ◀

Quelle: Bayer Vital GmbH

Referenzen beim Verlag oder online unter [https://www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa\\_2022\\_mai\\_xofigo.php](https://www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa_2022_mai_xofigo.php)



## Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

## Enzalutamid reduziert das Sterberisiko im Vergleich zu Placebo signifikant um 34 %

Enzalutamid wurde aufgrund der Ergebnisse der Phase-III-Studie ARCHES für die Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) zugelassen. In Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) konnte ein signifikanter Vorteil bezüglich der radiologisch nachgewiesenen Progression oder Tod gegenüber Placebo plus ADT gezeigt werden. Die jetzt publizierten finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) sprechen erneut für den frühen Einsatz von Enzalutamid plus ADT als Therapieoption im mHSPC-Setting.

Die Phase-III-Studie ARCHES untersuchte randomisiert, doppelblind und placebo kontrolliert die Gabe von Enzalutamid (XTANDI™) plus ADT bei mHSPC-Patienten [1]. Von März 2016 bis Januar 2018 wurden 1.150 Patienten in die ARCHES-Studie eingeschlossen. Aufgrund des deutlichen Nutzens der Enzalutamid-Gabe wurde die Studie nach der Primäranalyse im Oktober 2018 entblindet und Patienten der Wechsel vom Placebo-Arm in den Enzalutamid-Arm ermöglicht. 184 Patienten (31,9%) des Placeboarms waren progressionsfrei und 180 Patienten (31,3%) erhielten die Therapie mit Enzalutamid plus ADT [2]. Die mediane Zeit bis zum Cross over betrug 21,5 Monate. Als primärer Studienendpunkt wurde das radiologische progressionsfreie Über-

leben (rPFS) untersucht, sekundäre Endpunkte waren u.a. das OS, die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Anti-Tumor-Therapie und die Dauer, bis Patienten ins kastrationsresistente Stadium gelangten.

Zur Zeit der geplanten finalen Analyse der OS-Daten war der Median, mit einer Nachbeobachtungszeit von 44,6 Monaten, in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Nach 48 Monaten waren 71 versus 57% der Patienten am Leben. Das Risiko zu versterben wurde durch die Enzalutamid-Gabe um 34% signifikant reduziert (HR 0,66; 95%KI 0,53-0,81;  $p < 0,001$ ) (Abb.). Zwei Aspekte sind bei der Bewertung dieser Ergebnisse von besonderer Bedeutung: Zum einen wurden in der Studie die Patienten mit effektiven Folgetherapien behandelt; zum anderen konnten Patienten der Placebo-Gruppe nach der Entblindung in den Enzalutamid-Arm wechseln (Cross over) – und trotz dieser beiden Effekte zeigte sich bei der Betrachtung der Ergebnisse ein signifikanter Vorteil von Enzalutamid. Nach Anwendung der Methode „Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)“ – deren Effekte eher zu einer Verzerrung zu Ungunsten von Enzalutamid führen – um bezüglich des Cross-Over-Effekts zu korrigieren, wird der Unterschied zwischen Enzalutamid und Placebo sogar noch deutlicher und es ergibt sich eine Risikoreduktion

für Progress oder Tod um 43% (HR 0,57; 95%-KI 0,45-0,70;  $p < 0,001$ ).

Das Erreichen des primären Endpunkts wurde mit der verlängerten Nachbeobachtungszeit bestätigt. Das Risiko für einen radiologischen Progress oder Tod wurde durch die zusätzliche Enzalutamid-Gabe zur ADT um 37% (HR 0,63; 95%-KI 0,52-0,76) reduziert, das mediane rPFS von 38,9 auf 49,8 Monate, also um annähernd 11 Monate, verlängert. Neben der Verlängerung des OS sprechen auch andere wichtige sekundäre Endpunkte für den frühen Einsatz von Enzalutamid im metastasierten hormonsensitiven Stadium des Prostatakarzinoms. Die Zeit bis zur nächsten Anti-Tumor-Therapie war im Enzalutamid-Arm deutlich gegenüber Placebo verlängert (HR 0,38; 95%-KI 0,31-0,48): Patienten des Placebo-Arms erhielten die erste nachfolgende Therapie nach median 40,5 Monaten, während der Median im Enzalutamid-Arm noch nicht erreicht war. Insgesamt erhielten 70% der Patienten der initialen Placebo + ADT-Gruppe in der Folge eine andere nachgewiesene überlebensverlängernde Behandlung – wobei insgesamt 42% (einschließlich der Cross-over-Patienten) Enzalutamid erhielten. Die häufigsten Folgetherapien hingegen waren Docetaxel und Abirateron. Ein weiterer Effekt von Enzalutamid: Die Zeiten bis zum ersten skelettalen Ereignis und bis zur Kastrationsresistenz wurden verlängert. Insgesamt zeigte sich das Sicherheitsprofil von Enzalutamid als konsistent mit der Erstausswertung und es wurden keine neuen Sicherheitssignale berichtet.

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

## Literatur:

[1] Armstrong AJ, et al. 2019. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamid or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 37: 2974-2986

[2] Armstrong AJ, et al. 2022. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2022, doi:10.1200/JCO.22.00193

**Hinweis:** Dieser Bericht ist Teil einer Anzeige; die Pflichtangaben nach Heilmittelwerbegesetz (HWG) finden Sie auf der nachfolgenden Seite.

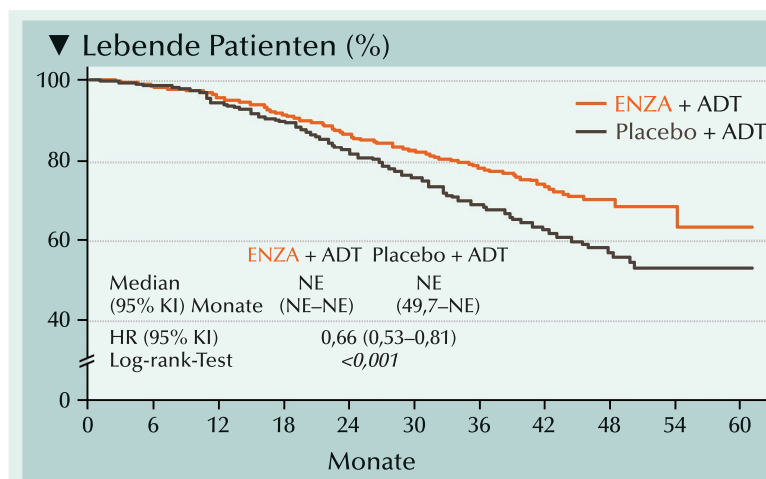


Abb.: Gesamtüberleben (OS) unter Enzalutamid+ADT versus Placebo+ADT (nach [2]).

XTD\_2022\_0119\_DE | Erstellt: Mai 2022



# Anzeige

## Osteoonkologie = Osteoprotektion Prostatakarzinom: Knochenschutz ab der ersten Metastase

**D**as Prostatakarzinom gehört zu den am häufigsten ins Skelett metastasierenden Neoplasien. Die Metastasen selbst, aber auch die im Krankheitsverlauf eingesetzten onkologischen Therapien können die Knochengesundheit der Patienten und ihre Lebensqualität beeinträchtigen und die Prognose verschlechtern. Zur Prävention von Komplikationen wird in der aktuellen S3-Leitlinie PCA im kastrationsresistenten Stadium (Evidenzgrad A) empfohlen, einen Knochenschutz – z.B. mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab – anzubieten.

Urologische Tumoren bilden häufig Metastasen im Skelett, berichtet Prof. Dr. Tilman Todenhöfer, Studienpraxis Urologie, Nürtingen. Dabei nimmt das Prostatakarzinom sowohl bei der Inzidenz von ca. 220.000, wie auch der Häufigkeit von Knochenmetastasen mit 85-90% im fortgeschrittenen Stadium den Spitzenplatz ein. Das fortgeschrittene Urothelkarzinom (Inzidenz ca. 70.000) bildet in 35-40% und das Nierenzellkarzinom (Inzidenz 55.000) „nur“ in 20-35% Skelettmetastasen. Unabhängig von der Form der ossären Metastasierung – das Prostatakarzinom metastasiert vorrangig osteoblastisch, das Nierenzellkarzinom vorwiegend osteolytisch und das Urothelkarzinom gemischt – sind Knochenmetastasen immer eine starke Belastung für die Patienten. Oft schränken Schmerzen, eine eingeschränkte Mobilität und auch skelettale Komplikationen wie pathologische Frakturen und eine tumorinduzierte Hyperkalzämie die Lebensqualität stark ein.

Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium sieht z.B. die S3-Leitlinie PCA mit Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1+ eine Osteoprotektion vor: In dieser Situation soll unter Aufklärung von Nutzen und Schaden der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure angeboten werden. Wie diese Empfehlung in der Praxis umgesetzt wird, er-

gab eine aktuelle Umfrage der Deutsche Uro-Onkologen e.V. (d-uo), die im Rahmen der 12. Akademie Knochen & Krebs am 6.5.2022 in Berlin vorgestellt wurde [1]. In die Umfrage flossen zwischen 7/2019 und 6/2020 erhobene Daten von 3.692 Patienten mit PCa aus 15 Praxen ein. Sie deckte auf, dass von den 11,1% der mCRPC-Patienten 66,4% eine medizinische Osteoprotektion erhalten hatten, darunter 67,9% Denosumab, 32% Bisphosphonat und 93,4% zudem Kalzium/Vitamin D. Die mittlere Therapiedauer betrug für Denosumab 25,3 Monate und für Bisphosphonat 39,6 Monate. Dabei versorgen die befragten Uro-Onkologen am häufigsten Patienten mit kastrationsresistentem ossär metastasiertem PC mit Knochenschmerzen (90%), gefolgt von Patienten ohne Schmerzen (76,7%) mit einer Osteoprotektion in onkologischer Dosierung (z.B. Denosumab 120 mg s.c. alle 4 Wochen). Patienten mit hormonsensitivem ossär metastasiertem PCa mit Knochenschmerzen erhalten zu 40,0% und ohne Knochenschmerzen zu 6,7% eine medikamentöse Osteoprotektion.

### Therapieziel: Vermeidung von Komplikationen

Oberstes Ziel der Osteoprotektion ist die Vermeidung skelettaler Komplikationen mit allen Konsequenzen für die Patienten, so Todenhöfer. Dabei können verschiedene Ansätze verfolgt werden. Der vollständig humane monoklonale Antikörper Denosumab z.B. unterdrückt die Knochenresorption durch Hemmung des RANK-Liganden und bremst so den Teufelskreis der Knochenzerstörung bei Knochenmetastasen. Bei geringerem Risiko für ossäre Komplikationen bewirke ein längeres Überleben mit Knochenmetastasen letztlich auch ein längeres Gesamtüberleben [2]. Hier war Denosumab dem Bisphosphonat Zoledronsäure in verschiedenen Punkten überlegen: Es verlängerte die

Zeit bis zur ersten Knochenkomplikation gegenüber Zoledronsäure signifikant und verringerte das Risiko für eine Knochenkomplikation um 18% [3]. In einer anderen Studie verlangsamte Denosumab die Progression zu moderaten oder starken Schmerzen (>4 Punkte auf der Schmerzskala) bei Patienten, die zu Studienbeginn keine oder leichte Schmerzen hatten (0-4 Punkte auf der Schmerzskala) [4].

Neben den Knochenmetastasen wird laut Todenhöfer die therapieinduzierte Osteoporose seit der Einführung der LHRA-Analoga zum zunehmenden Problem. In der S3 Leitlinie Prostatakarzinom wird deshalb auch darauf hingewiesen, dass bereits bei „hormone-naiven“ Patienten mit Prostatakarzinom die Knochendichte erniedrigt sein kann, bei Langzeitanwendung von LHRH-Analoga ein hohes Risiko für eine Osteoporose besteht und das Frakturrisiko (Ermüdungsbruch, Low-Trauma-Fracture) nach mehr als einjähriger Behandlung deutlich ansteigt [5]. Die Minderung der Knochendichte bis hin zu Osteoporose sei aber ein bislang unterschätztes Problem bei mCRPC – und nach Daten von d-uo [1] werde die medikamentöse Osteoprotektion quantitativ (nur bei zweidrittel der Patienten) und qualitativ (nicht immer mit Kalzium/Vitamin D) „suboptimal“ durchgeführt, ergänzte Prof. Dr. med. Christian Döhn, Urologikum Lübeck. ◀

Bericht: Ute Ayazpoor, Mainz

#### Literatur:

- [1] Hupe MC, Akt.Urol 53, 2022
- [2] Fizazi K et al., Lancet Oncol 2019
- [3] Fizazi K et al., Lancet 2011; 377:813-822
- [4] Brown JE et al., EAU 2011: Abstract 1091 und Präsentation
- [5] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am 6.10.2020).

Quelle: Virtueller Fachpresse-Workshop der AMGEN GmbH AKUK\*-Nachlese: „OSTEOONKOLOGIE aktuell – Fokus Uroonkologie“, 17.05.2022.

## Neu zugelassener Wirkstoff für austerapierte Patienten mit Urothelkarzinom

**D**as neue Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Enfortumab Vedotin (Padcev™) kann das Überleben von Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom im Vergleich zur Chemotherapie mit Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin signifikant verlängern. „Es handelt sich um eine neue Wirkstoffklasse für austerapierte Patienten“, so Dr. Ravi Walli, Astellas, München.

Das Urothelkarzinom ist nicht nur die zweithäufigste uroonkologische Erkrankung – bei Männern 4x häufiger als bei Frauen –, sondern auch durch eine hohe Aggressivität und im Stadium IV mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 5% charakterisiert. In diesem Stadium stehen kurative Behandlungsmöglichkeiten wie eine operative Entfernung des Tumors nicht mehr zur Verfügung, sondern nur noch palliative wie eine platinbasierte Chemotherapie oder die Hemmung des PD-(L)1-Signalwegs. „Neue Therapieoptionen sind daher

dringend notwendig“ meint PD Dr. Maria De Santis, Berlin, „denn bei fortschreitender Erkrankung sprechen die Patienten nur noch selten auf die Therapie an und erleiden einen raschen Progress“.

Enfortumab Vedotin richtet sich gegen Nectin-4, ein Protein auf der Oberfläche von Zellen, das bei Blasenkrebs stark exprimiert wird. Seine krebshemmende Wirkung beruht vermutlich auf seiner Bindung an Nectin-4-exprimierende Zellen und die anschließende Internalisierung und Freisetzung des Wirkstoffs Monomethylauristatin E. Die Zelle teilt sich nicht weiter und es kommt zur Apoptose. „83% der Blasenkarzinome sind Nectin-4-positiv“, erklärt Dr. Jens Bedke, Tübingen, „doch ein Vorab-Screening auf Nectin-4 ist keine Voraussetzung für die Behandlung mit Enfortumab Vedotin.“

In der Phase-III-Studie EV-301 wurde Enfortumab Vedotin mit einer Chemotherapie aus Vinflunin oder Taxanen bei Patienten (n=608) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ver-

glichen. Alle waren mit einer platinbasierten Chemotherapie und einem PD-1/L1-Inhibitor vorbehandelt. Die Interimsanalyse (nach ca. 11,1 Monaten) zeigte, dass Patienten (n=301) unter Enfortumab Vedotin im Median 3,9 Monate länger lebten als Patienten (n=307), die eine Chemotherapie erhielten: Medianes Gesamtüberleben (OS) 12,88 Monate vs. 8,97 Monate, was einer Reduktion des Sterberisikos um 30% entspricht.

Enfortumab Vedotin wird dem Patienten – je 1,25 mg/kg – als intravenöse Infusion am Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Therapiezyklus verabreicht. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat PADCEV™ wird zurzeit auch bei anderen Tumoren wie z.B. Brustkrebs getestet. ◀

*Helga Vollmer, M.A., München*

*Quelle: Virtuelle Launch-Presskonferenz „Enfortumab Vedotin (PADCEV) – Überlebensvorteil bei vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom“ am 10. Mai 2022. Veranstalter: Astellas Pharma.*

## PCa: Je supprimierter der Testosteronwert, desto höher die Lebenserwartung

**D**ie Androgendeprivationstherapie (ADT) mit dem Leuprorelinacetat (Eligard®) dient der Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sowie in Kombination mit Strahlentherapie zur Behandlung des lokalisierten Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Etwa 1/2 Million Männer europaweit erkranken jährlich an Prostatakrebs (PCa), 70 – 80% von ihnen sind älter als 65 Jahre, eine Zahl, die aufgrund der Alterung unserer Gesellschaft zunehmen wird, so der Urologe Dr. Volker Moll, Augsburg. Zum Risikofaktor Alter kämen verstärkend eine genetische Disposition hinzu sowie ein ethnischer Ursprung: „Männer mit dunkler Hautfarbe haben ein höheres Risiko“.

Testosteron verursacht kein PCa, wird aber als wesentlich für das Wachstum der Tumore angesehen. Ziel der ADT ist daher die Unterdrückung von Testosteron durch eine chirurgische Kastration oder durch eine medikamentöse Therapie.

In den EAU-Leitlinien wird der Kastrationstestosteronspiegel inzwischen als <20 ng/dl definiert im Gegensatz zu früher mit 50 ng/dl („Kastrationsgrenze“), der auf veralteten Testverfahren basierte. Neuere Studien, die aktuelle Analysetechniken verwenden, ergaben, dass der mittlere Testosteronwert nach einer chirurgischen Kastration tatsächlich viel niedriger ist. Patienten, die T-Werte ≤20 ng/dl erreichen, haben ein besseres klinisches Ergebnis.

Die Diagnose umfasst, so Moll, 1. Rektale Untersuchung (bei Tumor harter Knoten), 2. Messung der PSA-Werte (bei 95% Veränderung), 3. Biopsie, „immer als Behandlungsgrundlage, wobei andere Ursachen wie z.B. intensives Radfahren oder Sex ausgeschlossen werden müssen“; evt. auch eine MRT zur Feststellung der Tumorgöße sowie bei Verdacht ein Knochenszintigramm zur Feststellung von Metastasen. Wichtig dabei ist der Gleason-Score als prognostischer Parameter zur Beurteilung des Malignitätsgrades: Ein Gleason-Score von 9 oder 10 spricht für einen sehr

aggressiven Tumor. Hier ist eine ADT, eine chirurgische oder chemische Kastration angesagt. Hauptziel der ADT ist die Senkung des Serumtestosteronspiegels auf das Niveau einer bilateralen Orchiektomie.

Die ADT mit dem GnRH-Agonist Eligard® (Leuprorelinacetat) als subkutane Depotformulierung ermöglicht eine zuverlässige und anhaltende Senkung des Testosterons unter den Kastrationsgrenzwert von 20 ng/dl. Die Depotgrößen von 7,5 mg, 22,5mg und 45 mg sind für die Behandlung in 1-, 3- bzw. 6-Monatsintervallen. Mehr als 83% der Patienten wiesen bereits nach vier Wochen einen Testosteronwert von ≤20 ng/dl auf. Moll: „Je niedriger das Testosteron, desto länger das progressionsfreie Überleben“. ◀

*Helga Vollmer, M.A., München*

*Quelle: „Meet the expert“ – Journalistengespräch „Status quo beim PCa: Welche Bedeutung hat Eligard® im Therapiealltag?“ am 11. Mai 2022. Veranstalter: Recordati Pharma.*

## Brennpunkt Blase - Honeymoon Zystitis

Viele vor allem jüngere Frauen leiden an schmerzhaften Blasenentzündungen. Unterkühlung im Intimbereich, geschwächtes Immunsystem, falsche Intimhygiene aber auch sexuelle Aktivität sind begünstigende Faktoren für die Entstehung. Eine Blasenentzündung mit Symptomen wie das Brennen beim Wasserlassen, ständiger Harndrang bis zu Schmerzen im Unterbauch und Blut im Urin wird sehr oft durch *E. coli* Bakterien verursacht. Gelangen sie über die äußere Intimregion in die Harnröhre, schaffen sie es auch leicht hinauf bis in die Blase. Durch die „Reibung“ beim Geschlechtsverkehr werden die Keime aus der Analregion in die Harnröhre befördert.

Die vollständige Entleerung der Blase nach dem Geschlechtsverkehr sollte obligatorisch sein. Viel Wasser danach füllt die Blase zum nächsten Ausspülen wieder auf. Eine nicht übertriebene Intimhygiene kann ebenso Blasenentzündungen vorbeugen.

Auch D-Mannose kann helfen zu verhindern, dass sich schädliche Darmkeime z.B. *E. coli* im äußeren Intimbereich anheften. D-Mannose, ein Einfachzucker, besitzt die Fähigkeit, sich an die Fimbrien von *E. coli* anzuhängen, so dass sie nicht mehr an die Zellwände andocken können. Wird Mannose in Gel-Form auf den äußeren Intimbereich aufgebracht, werden die Andockstellen der Bakterien blockiert.

Gepan® Mannose-Gel mit dem Mannose-Hydro-Komplex enthält feuchthaltende und hautpflegende Inhaltsstoffe, die einen gelartigen Schutzfilm bilden, die Haut pflegen und mit Feuchtigkeit versorgen. Die enthaltene Milchsäure stabilisiert den pH-Wert im natürlichen Bereich, wodurch die Vermehrung und Ansiedlung von Krankheitserregern zusätzlich erschwert werden. Die im Kosmetikum enthaltene Mannose hilft zu verhindern, dass

sich Darmkeime wie *E. coli* im äußeren Intimbereich anheften können. Eine Ergänzung zur Intimpflege ist Gepan® Mannose to go. Das trinkfertige Nahrungsergänzungsmittel enthält neben D-Mannose und Cranberry-Extrakt das Spurenelement Zink, das zum Erhalt der normalen Funktion des Immunsystems und der Haut beiträgt. ◀

Quelle: G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG

### Preissenkung von Enzalutamid

Astellas senkt den Preis für Enzalutamid (XTANDI™) Filmtabletten um 7,74%. Vorausgegangen war eine erneute Verhandlung zum Erstattungsbetrag mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) aufgrund der Indikationserweiterung im Bereich mHSPC. Erneute Preisverhandlungen mit dem GKV-SV wurden durch den AMNOG-Prozess zur Indikationserweiterung zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) notwendig. Durch diese Preissenkung beträgt der Apothekenverkaufspreis (AVP) einer Packung mit 112 Filmtabletten à 40 mg Enzalutamid nun 3.193,29 €, der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens (APU) liegt bei € 2.558,28. Dies entspricht einer Absenkung um 7,74 % gegenüber dem bisherigen Preis von 3.422,29 €. ◀

## 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  
PD Dr. med. Markus Schenck  
Prof. Dr. med. Frank Sommer  
Prof. Dr. med. Herbert Sperling  
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer  
PD Dr. med. Jörn H. Witt  
Prof. Dr. med. Vahudin Zigor  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



#### Lektorat:

Martin Werner

#### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata 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**