

mit
Uro-Onkologie

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Fortgeschrittenes
Nierenzellkarzinom
Targeted Therapien
mit Angiogenese- und
mTOR-Inhibitoren

Urothelkarzinom
Erst- und Zweitlinientherapien
bei fortgeschrittenem
Blasenkrebs

Berichte vom DGU-Kongress

Greenlight-PVP bei großer
Prostata

PCA3-Score und sein
diagnostisches Potenzial

Radikale Prostatektomie und
Sentinel-Lymphadenektomie

Profitieren Patienten von einer
Mytomycin-Frühinstillation?

netzwerker.info

Gesundheitskooperationen
– von der Initiation bis zur
Integration



auch im Internet: www.andrologien.info



Anzeige

Inhalt

DGU-Kongress 2010

- 104_IPSS als Prädiktor für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse?
- 104_Greenlight-PVP bei großer Prostata
- 106_Diagnostisches Potenzial des PCA3-Score
- 106_Sentinel-Lymphadenektomie bei radikaler Prostatektomie
- 108_NZK: Operative Therapie und krankheitsfreies Überleben
- 108_NZK: Neoadjuvante Anti-Angiogenese-Behandlung und vaskuläre Veränderungen

110_netzwerker.info

Gesundheitskooperationen – von der Initiation bis zur Integration

Uro-Onkologie

- 112_Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
Targeted Therapien mit Angiogenese- und mTOR-Inhibitoren

- 120_Bevacizumab plus Interferon alfa versus Interferon alfa-Monotherapie

- 120_Bevacizumab und Everolimus bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Harnblasenkarzinom

- 122_Inhibierung von mTOR zur Apoptoseauslösung beim Harnblasenkarzinom
- 122_Profitieren Patienten von einer Mytomycin-Frühinstillation?
- 123_Erst- und Zweitlinientherapien bei fortgeschrittenem Blasenkrebs

Pharmainformationen

- 126_Überlebensvorteil mit Cabazitaxel
- 126_Antikörper-basierte Therapie in der Osteoonkologie
- 127_OAB-Patienten individuell auf Anticholinergika einstellen
- 127_Prostatavolumen als Indikator für BPH-Kombinationstherapie
- 128_Bedeutung des Testosteron-Monitoring
- 130_Behandlungsfortschritt in der Therapie der überaktiven Blase
- 131_GnRH-Blocker: Positive Effekte auf PSA und Alkalische Phosphatase
- 131_Impressum



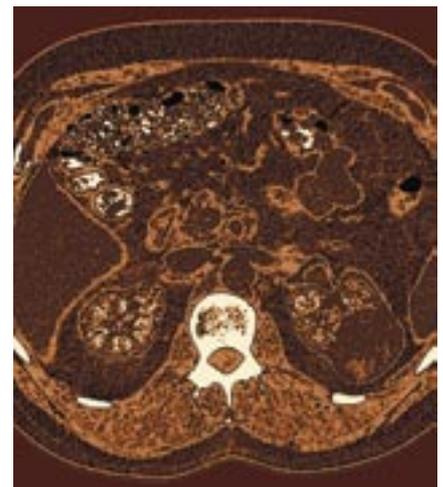
112_Uro-Onkologie



104_Kongressberichte



110_netzwerker.info



Titelbild: Nierenkrebs

IPSS Prädiktor für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse?

In letzter Zeit wurde verstärkt nach Zusammenhängen zwischen Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) und vaskulären Risikofaktoren gefahndet. Dieser Frage wurde mit Männern nachgegangen, die 2001/02 an einer kostenfreien Gesundheitsuntersuchung der Stadt Wien teilgenommen hatten.

Von 2 264 Männern im Alter zwischen 18 und 92 Jahren wurde der International Prostate Symptom Score (IPSS)-Fragebogen beantwortet. Der mittlere IPSS der Teilnehmer betrug 4,5. Bei 1 900 Männern (83,9 %) lagen keine oder nur leichte Symptome, bei 346 Männern (15,3 %) mäßige Symptome und bei 18 Männern (0,8 %) schwere Symptome (IPSS 20-35) vor.

Bei 2 205 Männern reichte das Datenmaterial (Angaben zu Alter, Cholesterin, HDL, LDL, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Rauchgewohnheiten) zur Berechnung des Framingham Risik-Score. Für Männer mit leichten LUTS ergab sich ein Risi-

ko von 8,8 % für ein kardiales und von 6,9 % für ein zerebrovaskuläres Ereignis. Die entsprechenden Risiken stiegen bei Männern mit mäßigen und schweren Beschwerden auf 10,6 bzw. 7,5 % und 15,6 bzw. 11,7 %.

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit der Wiener Longitudinalstudie von 6,1 Jahren waren insgesamt 98 kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse aufgetreten. Bei den Männern mit einem IPSS ≥ 20 traten fünf Ereignisse (27,8 %) auf. In den Gruppen mit leichten oder mäßigen Harntraktbeschwerden waren nur 4,1 % bzw. 4,3 % der Teilnehmer von einem kardialen oder zerebrovaskulären Ereignis betroffen. *Red. ◀*

Bei starken Harntraktbeschwerden hatten Männer mit einem IPSS ≥ 20 bei allerdings kleiner Fallzahl ein deutlich erhöhtes kardiales und zerebrovaskuläres Risiko. Leichte und mäßige LUTS stellen in Übereinstimmung mit dem Framingham Risk-Score offenbar keinen altersunabhängigen Risikofaktor für Apoplex und koronare Herzkrankheiten dar.

Wehrberger C, Ponholzer A, Berger I, et al. 2010. Ist die untere Harntraktsymptomatik ein Risikofaktor für zukünftige kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse? Urologe 49(Sonderheft 1):1021, P 16.3.

Greenlight-PVP bei großer Prostata

Die Greenlight-Laservaporisation der Prostata (PVP) lässt sich im Gegensatz zur monopolaren transurethralen Resektion der Prostata auch bei Männern mit einer großen Prostata >80 ml durchführen. Diesbezügliche Langzeitergebnisse wurden berichtet.

Das Patientenkollektiv umfasste 690 Männer, die sich zwischen 2002 und 2009 einer Greenlight-Laservaporisation der Prostata unterzogen hatten. Von den Teilnehmern hatten 119 (17 %) ein Prostatavolumen von 80 ml oder darüber. Diese Gruppe von Patienten mit dem durchschnittlichen Prostatavolumen von 105 ± 30 ml hatte gegenüber den Patienten mit kleinerer Prostata von durchschnittlich 44 ± 14 ml bei etwa gleichem Alter von 73 bzw. 71 Jahren eine signifikant längere Operationsdauer (90 ± 34 Minuten vs. 59 ± 25 Mi-

nuten) und es war eine signifikant höhere Energie (294 ± 132 KJ vs. 186 ± 87 KJ) appliziert worden. Kapselperforationen waren vergleichbar häufig. Nach 36 Monaten wurde in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung im International Prostate Symptom Score (IPSS), beim Restharn und bei der Lebensqualität registriert. Die Harnstrahlstärke nahm nur in der ≥ 80 ml-Gruppe signifikant zu. Patienten der Gruppe mit Prostatae ≥ 80 ml mussten nicht signifikant häufiger reoperiert werden als Patienten der Gruppe mit kleineren Prostatae. *Red. ◀*

Miktionsbeschwerden konnten bei Patienten mit stark vergrößerter Prostata nach Greenlight-Laservaporisation der Prostata deutlich gelindert werden. Langzeitergebnisse weisen auf eine effektive und dauerhafte Therapieoption für Patienten mit symptomatischer BPH hin.

Rieken M, Bonkat G, Wyler S, et al. 2010. Laservaporisation der Prostata mit dem Greenlight-Laser – Langzeitergebnisse bei Patienten mit großer Prostata. Urologe 49(Sonderheft 1):10, V 18.6.

Diagnostisches Potenzial des PCA3-Score

Die diagnostische Aussagekraft des Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)-Scores bei Männern mit einer steigenden Zahl stattgehabter Biopsien sowie bei Männern mit einem PSA-Wert im unteren (<4,0 ng/ml), mittleren (4-10 ng/ml) und oberen (>10 ng/ml) Bereich wurde multinational an einer großen Fallzahl analysiert.

Wurden Männer zum wiederholten Male biopsiert, resultierte gemäß Receiver Operating Curve (ROC)-Analyse die signifikant höchste prädiktive Genauigkeit des PCA3 bei denjenigen Patienten, die sich einer ersten Rebiopsie der Prostata unterzogen.

Für die zweite Rebiopsie errechnete sich eine deutlich geringere Vorhersagegenauigkeit. Allerdings war PCA3 noch immer genauer als andere prädiktive Faktoren wie Alter, PSA-Dichte, Prostatavolumen, der Befund einer digitalen rektalen Untersuchung oder Prozent freies PSA.

Bei Männern mit der dritten oder darüber hinaus gehenden Rebiopsie

erwiesen sich sowohl die PSA-Dichte als auch das Prostatavolumen gegenüber PCA3 in der akkuraten Voraussage eines positiven Biopsieergebnisses als überlegen.

Bei einer Sensitivität von 80 % erreichte die Spezifität bei der ersten und zweiten Rebiopsie 58 % bzw. 37 %.

Im PSA-Bereich <4 ng/ml und im Bereich 4-10 ng/ml wurden in den ROC-Analysen jeweils die signifikant höchsten prädiktiven Genauigkeiten erreicht. Beide Male resultierte die nächst exakteste Vorhersage eines positiven Biopsieergebnisses mit der PSA-Dichte.

Bei einer Sensitivität von 80 % erreichte die Spezifität im unteren und mittleren PSA-Bereich 48 % bzw. 51 %. *Red. ◀*

Bei steigender Anzahl an negativen Vorbiopsien verliert PCA3 an diagnostischer Genauigkeit.

Sensitivität und Spezifität des PCA3-Score im unteren und mittleren PSA-Bereich übertreffen den prädiktiven Wert anderer Parameter wie Prostatavolumen, Prostatadichte, den digitalen rektalen Befund, PSA-Dichte und Prozent freies Testosteron.

Auprich M, Chun FK-H, de la Taille A, et al. 2010. Die klinische Wertigkeit des PCA3 Scores in Relation zur Anzahl vorausgegangener Biopsien: Endergebnisse einer multi-institutionellen Auswertung von 1251 europäischen Männern. *Urologe* 49(Sonderheft 1):10-11, V1.6.

Auprich M, Chun FK-H, de la Taille A, et al. 2010. Prostate Cancer antigen (PCA3)-Score ist im unteren (<4 ng/ml) und mittleren (4-10 ng/ml) PSA-Bereich hoch effizient in der Vorhersage von Biopsieergebnissen: Analyse von 1251 europäischen Männern. *Urologe* 49(Sonderheft 1):11, V 1.7.

Sentinel-Lymphadenektomie bei radikaler Prostatektomie

Die hohe Rezidivrate nach radikaler Prostatektomie ist wahrscheinlich auf eine Tumorbelastung der Lymphknoten zum Zeitpunkt des Eingriffs zurückzuführen. Diesbezüglich wird den Sentinel-Lymphknoten auch beim Prostatakarzinom in letzter Zeit vermehrt Aufmerksamkeit entgegengebracht.

Bei 50 Patienten wurden die Ergebnisse der Sentinel-Lymphadenektomie mit denen einer nachfolgend durchgeführten erweiterten Lymphadenektomie verglichen. Die Sentinel-Lymphknoten wurden im Rahmen offener oder endoskopischer Operationen resektiert. Zur Lokalisation der am Vortag der Prostataresektion mit Technecium-99m markierten Wächterlymphknoten diente eine Gammasonde.

Im Mittel wurden pro Patient 4,1 (1-7) Sentinel-Lymphknoten und anschließend

19,2 (13-27) weitere Lymphknoten entfernt. Das pathohistologische Ergebnis zeigte bei 16 Patienten einen Gleason Score (3+3). Bei keinem dieser Männer wurde ein befallener Lymphknoten gefunden.

In 34 Fällen wurde ein Gleason Score $\geq 3+4$ diagnostiziert. Von diesen Patienten hatten 15 einen positiven Sentinel-Lymphknoten. Bei keinem Patienten wurde ein Sentinel-Lymphknoten fälschlicherweise als negativ eingestuft. Die Detektionsrate im Gesamtkollektiv betrug 30 %. *Red. ◀*

Die Sentinel-Lymphadenektomie erwies sich im Rahmen der radikalen Prostatektomie als zuverlässige Methode zur Entdeckung positiver Lymphknoten bei als intermediär oder high risk eingestuftem Prostatakarzinomen.

Brössner C, Schenner M, Bauer W, et al. 2010. Sentinellymphadenektomie im Rahmen der Radikalen Prostatektomie – Erfahrungen an 50 Patienten. *Urologe* 49(Sonderheft 1):10, V 1.4.

Lokalisiertes Nierenzellkarzinom

Prädiktion des krankheitsfreien Überlebens nach operativer Therapie

Validierte präoperative prognostische Modelle dienen sinnvollerweise der Risikostratifizierung, der Durchführung einer individuellen Nachsorge sowie der Planung individueller adjuvanter Therapiestrategien. Aktuell wurde der Einfluss klinischer Parameter auf die postoperative Prognose bei Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom evaluiert.

Für 771 (teil)nephrektomierte Nierenzellkarzinom-Patienten wurde retrospektiv anhand der prospektiven Cindolo-Formel (PPCF) für progressionsfreies Überleben jeweils eine Einteilung in gute und schlechte Prognose vorgenommen. Nach der Analyse weiterer klinischer Parameter zeigten nur die klinische Tumormgröße und die Thrombozytenzahl im multivariaten Modell einen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. Anhand dieser beiden Parameter wurde der präoperative Amisshah Prognose-Score (PAPS) nach der Formel $(0,19 \times \text{klinische Tumormgröße [cm]} + (0,492 \times \text{Thrombozytenzahl} [\leq 400/\text{nl}=0, >400/\text{nl}=1]))$ entwickelt. Zur Diskriminierung zwischen zwei Prognosegruppen, d.h. Patienten mit guter und schlechter Prognose, wurde der optimale Grenzwert mit 1,76 errechnet.

Verglichen mit der gebräuchlichen PPCF lieferte der PAPS signifikant bessere prognostische Ergebnisse: Das multivariate Hazard Ratio mit dem PAPS betrug 2,8 ($p < 0,001$) gegenüber 1,4 ($p = 0,06$) mit der PPCF. Zudem ergab der PAPS einen signifikant höheren prädiktiven Wert.

Red. ◀

Anhand der Faktoren klinische Tumormgröße und Thrombozytenwert wurde ein neuer Prognose-Score für Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom nach operativer Therapie entwickelt. Mit der Formel lässt sich ein hoher prädiktiver Wert wie auch eine gute Diskriminierung der Patienten mit guter und schlechter Prognose erreichen.

Brookmann-May S, May M, Burger M, et al. 2010. Einfluss klinischer Variablen auf die Vorhersage des krankheitsfreien Überlebens nach operativer Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms. Urologe 49 (Sonderheft 1):17, V 8.8.

Nierenzellkarzinom

Vaskuläre Veränderungen nach neoadjuvanter Anti-Angiogenese-Behandlung

Die Umgestaltung des Tumorgefäßsystems in Nierenzellkarzinomen nach anti-angiogenetischer Therapie sowie diesbezügliche Einflüsse auf die Tumormgröße wurden untersucht.

Tumorgewebe aus Nierenzellkarzinomen von Patienten mit und ohne neoadjuvante anti-angiogenetische Behandlung wurde untersucht. Im lichtmikroskopischen Bild waren im zentralen Bereich der Tumoren Nekrosen erkennbar, die nach neoadjuvanter Behandlung mit einem Angiogenese-Inhibitor deutlich ausgedehnter waren als in Tumoren ohne diese Behandlung. Überlebende Tumorzellen mit auffallend großem Querschnitt standen in enger Beziehung zu Blutgefäßen.

Ausgeprägte immunhistochemische Markierungen von CD31 (platelet/endothelial cell adhesion molecule), CD34 (Zell-Zell-Adhäsionsfaktor) und glattmuskulärem Aktin in den behandelten Tumoren ließen auf eine Stabilisierung der Gefäße schließen. Das zeigte sich auch in einer verstärkten immunhistochemischen Markierung des endogenen Angiogenesehemmers Endostatin. Unter der anti-angiogenetischen Therapie hatte sich die Anzahl stabilisierter Gefäße erhöht.

Red. ◀

Mittels lichtmikroskopischer und immunhistochemischer Untersuchung von Nierenzellkarzinomen ließen sich nach neoadjuvanter anti-angiogenetischer Behandlung deutliche Merkmale einer strukturellen Gefäßstabilisierung sowie ausgedehnte Nekrosen erkennen. Überlebende Tumorzellen im Umfeld größerer Gefäße könnten sich als therapeutisch relevant erweisen.

Tilki D, Haseke N, Reich O, et al. 2010. Neoadjuvant anti-angiogenetic treatment of renal cell cancer and its effect on tumor blood vessels. Urologe 49(Sonderheft 1):58, P 1.3.



Gesundheitskooperationen – von der Initiation bis zur Integration



Dr. med. Alwin Weber
(Michelstadt)

Dieser Beitrag steht am Ende einer Serie von Berichten zur Gestaltung von Gesundheitsnetzwerken. Die kritische Beschreibung des Zyklus von der Initiation über Gestaltungsaspekte von Netzwerken und Integration des Leistungsangebotes des gestalteten Netzwerkes in das Wettbewerbs- und Marktumfeld ist diesmal als Klammer um die bisherigen Artikel gedacht.

Initiation

Seit der systematischen Liberalisierung des Gesundheitsmarktes durch die hinlänglich bekannten Gesetze (GKV Reformgesetz 2000, RSA – Reform 2001, SSichG 2003, GMG 2003, AVWG 2006, VÄndG 2007, GKV-WSG 2007) hat es im ambulanten Gesundheitssektor bundesweit, quer durch alle ärztlichen Fachrichtungen, Initiativen gegeben sich den Chancen des eröffneten Wettbewerbes im Gesundheitswesen durch neue Kooperationsformen zu stellen und sich neu zu positionieren.

Das seit vielen Jahren bestehende kollektive Vertragsarztsystem hat bei gedeckelter Budgetierung im Bereich der Versorgung von gesetzlich versicherten Patienten keine innovativen neuen Behandlungspfade hervorgebracht, weder ambulant interdisziplinär, noch fachlich transsektoral.

Welche Anreize bringen die Leistungserbringer zur Neugestaltung ihres Arbeitsumfelds?

Am Anfang steht nicht selten die Angst vor Umsatzeinbußen oder im günstige-

ren Fall die Hoffnung auf Kompensation dieser durch Zusatz(Selektiv-)verträge neben dem Kollektivvertrag. Die Ankündigung die ärztliche Selbstverwaltung bei der Administration dieser Verträge nicht zu integrieren und das Kollektivvertragsvolumen um den Bedarf der Selektivverträge zu bereinigen, brachten eher Aktionismus als zielgerichtete Aktivität bei der Gestaltung neuer Versorgungsformen hervor. Das Volumen der sogenannten Anschubfinanzierung für „Inte-



grierte Versorgung“ führte dem klassischen Versorger vor Augen, wer sich plötzlich alles für Versorgungsgestaltung interessierte. Die „Aufführung“ des Stückes „Anschubfinanzierung“ ist vorbei, geblieben aber ist das Ensemble der neuen Spieler auf der Bühne des Gesundheitsmarktes.

Warum initiieren Leistungserbringer überhaupt neue Modelle?

Die Motivation ist sicherlich sehr unterschiedlich ausgeprägt. Allgemein darf man bei den Leistungserbringern davon ausgehen, dass sie ihre Versorgungsleistungen für den Patienten und das System für hochwertig halten. Die breite Masse der Ärzte, die knietief in der Versorgungsrealität steht, leitet ihre

Motivation eher nicht von der Einsicht ab, dass Prozessoptimierung und Qualitätssicherung und damit die Hebung von Wirtschaftlichkeitsreserven oder anders gesagt das Generieren von Einsparpotentialen, wenn auch in Kooperationen, zu ihren künftigen Kernaufgaben gehört. Die Auswirkungen der gesetzlichen Vorgaben zur Qualitätssicherung und die damit verbundenen Präqualifikationsanforderungen sind zunehmend in der sogenannten Routinerversorgung zu spüren. Anders gesagt, gibt es heute bereits bei unzureichender Qualifikation Teilnahmebeschränkungen in Versorgungsbereichen, die zur Marktausgrenzung und damit zu Erlösausfällen führen.

Noch beklagen die meisten Leistungserbringer fehlende motivierende Beispiele, für eine tatsächlich funktionierende und lukrative Alternative zur kollektivvertraglichen Versorgung.

Gestaltung

Der Gesetzgeber hat in den letzten zehn Jahren Rahmenbedingungen für eine Gestaltungsp pluralität geschaffen, die es so im deutschen Gesundheitswesen noch nie gab. Alle ermöglichten neuen Versorgungsformen haben eines gemeinsam: Einzelinitiativen sind nicht zielführend oder vertragsrelevant. Immer geht es um die Assoziation von Leistungserbringern im System, dazu zählen, um im Bild zu bleiben, alle Akteure des Ensembles (ambulante und stationäre Leistungserbringer, Versicherer und Industrie). Die Orientierung in diesem erweiterten Gestaltungsspielraum fällt den meis-



ten Leistungserbringern schwer. Die gesetzlich möglichen Selektivverträge erfordern Kooperationswillen mit und auf unterschiedlichsten Ebenen. Wettbewerbsregeln fehlen aber weitestgehend.

Aus dem Kollektivvertragssystem kommend, kann es nun sein, dass klassische „Feindbilder“ überwunden werden müssen und Konkurrenz entsteht, wo es vorher keinen Wettbewerb gab. Zudem drängen neue Leistungsanbieter in den freigewordenen Spielraum. Hierzu zählen neue Verbundstrukturen (Netzwerkvereine, Ärztegenossenschaften, Gesellschaften mit beschränkter Haftung) aber auch „Makler“ medizinischer Leistungen, sogenannte Managementgesellschaften. Die Frage, die sich der Einzelne stellt lautet: Auf welcher und wievielen Hochzeiten kann und soll ich eigentlich tanzen? Wie weit entferne ich mich vom Kollektivsystem? Wieviel finanzielle und zeitliche Ressource setze ich für ein ungewisses return of invest ein?

Weniger erlösorientiert sondern mehr zielorientiert

Der Gestaltungsprozess von neuen Verbundstrukturen sollte deshalb zunächst weniger erlösorientiert, sondern zielorientiert gestaltet werden. Dazu zählt ausreichend viel Engagement bei der Zielfindung und -definition. Dies fällt den meisten Akteuren schwer, da sie nur sehr begrenzte Zeit auf unbekanntem Terrain verbringen möchten. Die Halbwertszeit der meisten neuen Ver-

bundstrukturen beträgt meistens etwa zwei bis drei Jahre. Dies liegt unter anderem an der mangelnden Zieldefinition und den damit verbundenen unerfüllten Erwartungen.

Zielformulierung, Umfeldanalyse, Strategieentwicklung und Einführung von Steuerungsinstrumenten sind unverzichtbare Bestandteile einer erfolgreichen Unternehmensentwicklung und deshalb unabdingbar für zunächst instabile neue Versorgungsstrukturen. Welche Rechtsform und Binnenstruktur das Unternehmen Gesundheitsnetzwerk erhält, ergibt sich aus dem gefundenen Konsens.

Integration

Wettbewerb im Gesundheitswesen war ein Schlagwort noch vor drei Jahren, ein Gesetz wurde so genannt (GKV-WSG: ...- Wettbewerbsstärkungsgesetz). Kompetitive Elemente im Gesundheitswesen waren auf verschiedenen Ebenen immer vorhanden, vernetzte Strukturen aber eben auch, ohne dass diese auf den ersten Blick erkennbar hervortraten. Deshalb sollte nach einer ersten ernüchternden Phase der Vorstellung von der Erlangung einer „dominierenden Marktposition“ die Erkenntnis stehen, dass die in neuen Versorgungsformen sich assoziierenden Leistungserbringer sorgfältig ihr Umfeld analysieren sollten, Abhängigkeiten und Freiheitsgrade sorgfältig herausarbeiten müssen – in ihrer Region. Der richtungsweisende BMBF-Wettbewerb 2008 (Bundesministerium für Bildung und Forschung) fordert

„... die Erschließung der Potenziale einer Region für Innovationen im Gesundheitswesen durch Forschung und Entwicklung, die nachhaltige Stärkung der regionalen Wertschöpfungsketten in der Gesundheitswirtschaft und die Verbesserung der Gesundheitsversorgung durch Steigerung von Qualität und Effizienz von Prozessen im gesamten Bereich der Gesundheitswirtschaft“. Verständlich übersetzt heißt das: förderwürdige regionale Gesundheitsentwicklung erfordert den „runden Tisch“ mit der Kommunalverwaltung, etablierten Verbänden (Netz, Genossenschaft, etc.), ansässigen Unternehmen inklusive den wichtigsten Gesundheitszentren. Und da, Stand heute, immer noch 58 % der Gesamtbevölkerung in ländlichen Gebieten angesiedelt ist, und die Ressource Arzt genau da knapp wird, sind alle Beteiligten gefordert die Versorgung integrativ neu zu organisieren. Ob sich damit neue Verträge abschließen lassen, wird für die verbleibenden Versorger zunehmend nicht mehr vordergründiges Gestaltungsziel sein, sondern es geht um die Vermeidung von Verschwendung knapper werdender persönlicher und kollektiver Ressourcen.

Fazit

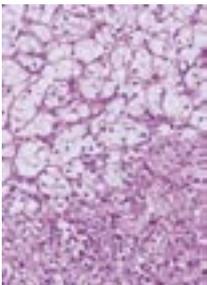
Die Initiation und Gestaltung von integrativen regionalen Gesundheitsverbänden ist das Gebot der Zeit. Die Politik hat die Rahmenbedingungen dafür geschaffen. Die zum Teil heute noch sichtbaren schlechten Strukturergebnisse sind als Ausdruck unerfahrener und auch unprofessioneller Projektplanung und -managements zu sehen. Die Restrukturierung der Wertschöpfungsketten im Gesundheitswesen sind lernende Prozesse, sowie jede medizinische Leitlinie, eine „living guideline“ sein sollte. Wir befinden uns also immer auf dem Stand des letzten Irrtums. ◀

Verfasser: Dr. med. Alwin Weber, Facharzt für Urologie, Frankfurter Str. 37, 64720 Michelstadt, E-Mail: weber@urologie-odenwald.de



Uro-Onkologie

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Targeted Therapieregime mit Angiogenese- und mTOR-Inhibitoren



Nierenzellkarzinom mit Klarzell-Histologie im oberen Bildteil.

Die bis vor Kurzem standardmäßige Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK) mit Interferon alfa ($\text{IFN-}\alpha$) wies in einer Cochrane-Analyse von 2005 bescheidene Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber Hormon- und Chemotherapien auf [1]. Doch objektive Ansprechraten von 10 % bis 15 % und eine mittlere Überlebenszeit von 12 Monaten mit Immuntherapien erscheinen höchst unbefriedigend. Mit der Einführung zielgerichteter „targeted“ Therapien gegen Angiogenesefaktoren (auch in Kombination mit IFN) und mammalian target of rapamycin (mTOR)-Reaktionswege konnten die Ansprechraten wie auch die progressionsfreie Überlebenszeit deutlich gesteigert und die Gesamtüberlebenszeit (z. T. signifikant) verlängert werden. Angiogenese- und mTOR-Inhibitoren liefern heute das effektivste therapeutische Armamentarium zur Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten NZK [2-6].

Die Inzidenz von Nierenzellkrebs hat in den letzten Jahrzehnten ständig zugenommen. Männer sind um den Faktor 1,6 häufiger betroffen als Frauen. Bei etwa jedem dritten Patienten wird die Krankheit erst im metastasierten Zustand diagnostiziert. Histologisch lassen sich klarzellige, papilläre, chromophobe, onkozytische und die sehr seltenen Sammelrohrkarzinome unterscheiden. Mit Angaben bis zu 85 % sind Klarzell-NZK der häufigste Subtyp.

Angiogenese und Immunogenität

Die Bildung neuer Blutgefäße, die aus den existierenden Adern aussprossen, ist für das Wachstum eines Primärtumors essenziell. Ferner begünstigt erhöhte

Gefäßpermeabilität die Ausbreitung von Metastasen. Der Mehrheit aller sporadischen NZK liegt eine Mutation bzw. Methylierung des von Hippel-Lindau (*VHL*)-Tumorsuppressor-Gens zugrunde. Hierdurch kommt es zu einer Fehlregulierung der Angiogenese, bei der die Akkumulation des Hypoxie-induzierbaren Faktors alpha ($\text{HIF-}\alpha$) eine Rolle spielt (**Abb. 1**). Dieser Transkriptionsfaktor steuert die Expression verschiedener pro-angiogenetischer Gene, wie die des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des platelet-derived growth factor (PDGF).

Angiogenese wird auch über den mTOR-Signalweg induziert. Dabei kommt es ebenfalls über Interaktionen mit $\text{HIF-}\alpha$ zu einer erhöhten Expressionsrate von VEGF und PDGF [7] (**Abb. 1**).

Beim sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinom kommt es bei Verlust des funktionellen VHL-Proteins zu verstärkter Tumorangiogenese

Nierenzellkarzinome gelten als immunsensitive Tumoren. Ihre Immunogenität erweist sich in der Resistenz gegen Bestrahlung und Chemotherapien sowie in Fällen spontaner Regression. Die Behandlung des mNZK mit Zytokinen wie insbesondere IFN- α oder Interleukin-2 war und ist eine Therapieoption, die heute aber weitgehend durch innovative Substanzen in den Hintergrund gedrängt wird. Doch auch targeted Therapien, die gegen das VEGF-System gerichtet sind, beinhalten eine immunologische Rationale. Die Sekretion von VEGF durch Tumorzellen wird für einen Funktionsverlust der dendritischen Zellen verantwortlich gemacht. Diese Antigen-präsentierenden Zellen sind für eine wirkungsvolle Anti-Tumorimmunität von entscheidender Bedeutung. Zudem hemmt VEGF die Entwicklung der T-Lymphozyten und trägt auch auf diese Weise zur Tumor-induzierten Immunsuppression bei.

Der mTOR-Reaktionsweg spielt eine Rolle bei der Interferon-Produktion in plasmazytoiden dendritischen Zellen [8]. Andererseits bestehen noch etliche Unklarheiten über mTOR-Effekte im Reifungsprozess der dendritischen Zellen. Dennoch wird davon ausgegangen, dass über den mTOR-Signalweg die Bildung pro-inflammatorischer Zytokine reguliert, und die Reifung der dendritischen Zellen in Richtung eines Th1-induzierenden Typs gelenkt wird [4].

Anti-Angiogenese

Anti-Angiogenese spielt nach Entdeckung der Bedeutung von VHL in der Pathogenese des NZK heute eine wichtige Rolle im Rahmen einer Reihe von Krebstherapien. Hierbei können anti-angiogene Substanzen einerseits als neutralisierende Antikörper gegen den VEGF gerichtet sein und andererseits als kleine Moleküle die zytoplasmatische Tyrosinkinase-Aktivität der drei VEGF-Rezeptoren (VEGFR 1-3) inhibieren (**Abb. 1**).

Bevacizumab (Avastin®) ...

... ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den VEGF bindet und damit dessen Interaktion mit VEGF-Rezeptoren verhindert. Die Substanz kann bis zu einer Dosierung von 10 mg/kg alle zwei Wochen dosiert werden.

Bevacizumab plus Interferon alfa (AVOREN)

Die Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit Interferon α 2a (IFN- α) als First-line-Therapie des fortgeschrittenen NZK erfolgte aufgrund der Ergebnisse einer doppelblinden Phase-III-Studie (AVOREN), bei der die Patienten randomisiert entweder IFN- α /Bevacizumab (n=322) oder IFN- α /Placebo (n=327) erhalten hatten. Die Patienten im IFN- α /Bevacizumab-Arm profitierten gegenüber den Patienten im IFN- α /

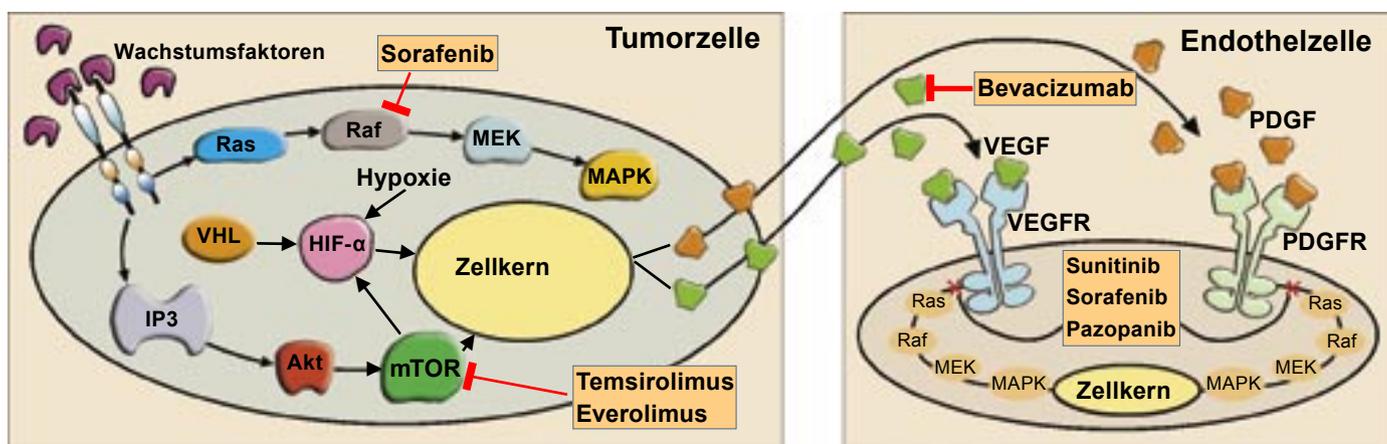


Abb. 1: Schematische Darstellung pathogenetischer Mechanismen beim klarzelligen Nierenzellkarzinom mit Angriffspunkten für targeted Therapien: Bei Verlust der Von-Hippel-Lindau (VHL)-Proteinfunktion kommt es infolge herabgesetzter Degradierung des Transkriptionsfaktors Hypoxie-induzierbarer Faktor alpha (HIF- α) zu vermehrter Expression der für die Tumorangiogenese essenziellen Wachstumsfaktoren vesicular endothelial growth factor (VEGF) und platelet-derived growth factor (PDGF). Die Aktivierung von mammalian target of rapamycin (mTOR) über die IP3/Akt-Kaskade stabilisiert HIF- α und führt ebenfalls zu vermehrter Bildung von

VEGF und PDGF. Die Angiogenese im Tumor wird insbesondere über die Aktivierung der VEGF-Rezeptoren (VEGFR) induziert. Bevacizumab neutralisiert VEGF und Sunitinib, Sorafenib sowie Pazopanib inhibieren die Tyrosinkinase-Aktivität der VEGFR und PDGFR. Die Hemmung von mTOR mit Temezirolimus oder Everolimus bewirkt Antitumor- und Anti-Angiogenese-Effekte. Über die Inhibition von Raf erzielt Sorafenib eine anti-proliferative Wirkung.

Placebo-Arm von einer höheren Ansprechrate (31 % versus 12 %, $p < 0,0001$) und einem nahezu doppelt so langen progressionsfreien Überleben (10,4 Monate versus 5,5 Monate, $p < 0,0001$) [9].

Zusätzlich lieferte die Zulassungsstudie Daten, wonach die Kombination IFN- α /Bevacizumab nicht nur beim Klarzell-NZK sondern auch bei den schwer therapierbaren Mischtypen signifikant wirksam ist. Diese Patienten überlebten mit 5,7 Monaten nahezu doppelt so lange progressionsfrei wie die Patienten im IFN/Placebo-Arm mit 2,9 Monaten. Ferner erwiesen sich die zu Studienbeginn bestimmten Spiegel an VEGF im Serum hinsichtlich des Behandlungsergebnisses mit IFN- α /Bevacizumab als nicht aussagekräftig.

Die endgültigen Ergebnisse der AVOREN-Studie lassen zwar den Trend zu längerem Gesamtüberleben in der IFN- α /Bevacizumab-Gruppe gegenüber

ende eine Rolle spielen könnten. Solche Behandlungen waren im IFN- α /Placebo-Arm mit 63 % häufiger angewandt worden als mit 55 % im IFN- α /Bevacizumab-Arm [10].

Die abschließenden Ergebnisse für das Gesamtüberleben in einer parallel gelaufenen amerikanisch/kanadischen Phase-III-Studie mit Bevacizumab plus IFN- α bei Patienten mit mNZK verfehlten die im voraus definierten Kriterien für statistische Signifikanz gegenüber der IFN- α -Monotherapie ganz knapp (siehe Kurzreferat S. 120). Interessanterweise wurde aber bei Patienten, die unter der Kombinationstherapie einen Hypertonus entwickelten, gegenüber den Patienten unter IFN- α -Monotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens registriert [11].

Interferon alfa aktiviert dendritische Zellen [12]. Diesbezüglich wird ein synergistischer antitumoraler Effekt mit Bevacizumab vermutet. Hierin könnte auch die Begründung dafür zu suchen sein, dass in der AVOREN-Studie bei der Analyse einer Subgruppe von Patienten, bei denen die IFN- α -Dosis von dreimal neun MIU auf dreimal sechs oder drei MIU reduziert worden war, keinerlei Verringerung des progressionsfreien Überlebens in Kauf genommen werden musste (**Abb. 2**). Von der Reduktion der IFN- α -Dosis profitierten die Patienten durch signifikant weniger Grad 3/4-Toxizitäten [13].

Mit der Kombination Bevacizumab/IFN- α wird gegenüber Placebo/IFN- α ein nahezu verdoppeltes progressionsfreies Überleben erreicht

der IFN- α /Placebo-Gruppe erkennen, sie verfehlen jedoch die statistische Relevanz. Als eine der möglichen Erklärungen hierfür führen die Untersucher an, dass anti-neoplastische Zweitlinientherapien nach Studien-

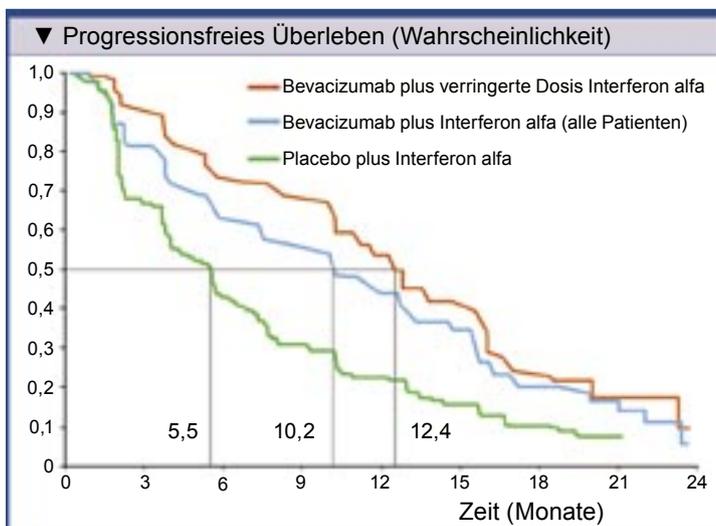


Abb. 2: Subgruppenanalyse der AVOREN-Studie von Patienten mit reduzierter Interferon alfa-Dosierung (nach Melchiar, et al. 2008 [13]).

Sorafenib (Nexavar®) ...

... ist ein oraler Multikinase-Inhibitor der VEGF-Rezeptoren 1 bis 3, des PDGF-Rezeptors- β , des Flt-3 und c-KIT. Darüber hinaus ist Sorafenib der einzige verfügbare Inhibitor von Serin/Threonin-Kinasen aus dem Raf-Proteinkomplex, der im mitogen-activated protein kinase (MAPK)-Signalweg in Tumoren eine Schlüsselstellung einnimmt. Somit wird sowohl die Angiogenese gehemmt als auch die Proliferation von Tumoren [14]. Die Zulassung von Sorafenib durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA für Patienten mit fortgeschrittenem NZK nach Versagen einer Zytokintherapie oder bei Nichteignung für eine solche Therapie erfolgte bereits Mitte 2006.

Sorafenib bei mNZK nach Zytokinen versus Placebo (TARGET)

In einer Phase-III-Studie wurden 903 Patienten mit vorausgegangener Immuntherapie randomisiert einem Sorafenib-Arm (400 mg zweimal täglich) oder einem Placebo-Arm zugeordnet. Im Vergleich zu Placebo verbesserte Sorafenib das mediane progressionsfreie Überleben signifikant (5,5 vs. 2,8 Monate, $p < 0,001$). In der Cross-over zensierten Subgruppenanalyse errechnete sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo (17,8 vs. 14,3 Monate). Häufigste

Die zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren des VEGF-Rezeptors können aufgrund fehlender Kreuzresistenzen sequenziell gegeben werden

Grad 3/4 Toxizitäten beinhalteten Hand-Fuß-Hautreaktion (6 %), Fatigue (5 %), Dyspnoe (4 %) und Hypertonie (4 %). Neutropenien wurden nicht beobachtet. Bezüglich der Lebensqualität und des Toxizitätsprofils spielte das Alter der Patienten keine Rolle [15, 16].

Mit einer Sorafenib Dosis-Eskalation bei ausgewählten mNZK-Patienten von standardmäßig 400 mg bid auf 600 bis 800 mg bid erhöhte sich die Ansprechrate auf 52 %. Hierbei traten in acht von 22 Fällen Komplettremissionen auf. Die erhöhte antitumorale Aktivität zeigte sich auch in einer verlängerten Zeit bis zur Progression von drei Monaten bei 33 % der Patienten [17]. Die Dosis-Eskalation mit Sorafenib wird gegenwärtig in einer „Open-label“-Studie geprüft.

In TARGET waren noch ausschließlich Klarzell-NZK behandelt worden. Seither hat sich Sorafenib auch bei NZK mit Nicht-Klarzell-Histologie als wirksam erwiesen. Hohe Ansprechraten wurden bei chromophoben und papillären Varianten beobachtet [zitiert in 18].

Die Inzidenz von Hirnmetastasen bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NZK beträgt ca. 10 % bis 20 %. Retrospektive Analysen in einer Subpopulation der Zulassungsstudie von Sorafenib ergaben in der Behandlungsgruppe gegenüber der Placebogruppe eine signifikant geringere Inzidenz von Hirnmetastasen [19].

Sunitinib (Sutent®) ...

... ist ein oraler Multikinase-Inhibitor der drei VEGFR (1-3), der PDGFR α und β wie auch von cKIT. Die Substanz ist uneingeschränkt zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NZK zugelassen. Sunitinib zeichnet sich insbesondere durch positive Effekte auf Bildung, Reifung und Funktion der dendritischen Zellen aus [referiert in 4].

Sunitinib versus IFN- α bei nicht vorbehandeltem mNZK

In internationalen Therapierichtlinien wird Sunitinib neben Bevacizumab + IFN- α und Pazopanib für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NZK, deren prognostiziertes Risiko als gering oder mittel einzustufen ist, mit dem Evidenz-Level 1 empfohlen. Grundlage hierfür sind die Ergebnisse einer Phase-III-Studie, in der Sunitinib gegenüber IFN- α als First-line-Therapie bei metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom verglichen wurde. Insgesamt wurden 750 nicht vorbehandelte Patienten entweder mit 50 mg Sunitinib oral (einmal täglich für

vier Wochen mit nachfolgender zweiwöchigen Einnahmepause) oder mit IFN 9 MU s.c. dreimal wöchentlich behandelt. Das mediane Gesamtüberleben war im Sunitinib-Arm mit 26,4 Monaten gegenüber 21,8 Monaten im IFN-Arm länger ($p=0,051$). Als objektive Ansprechraten wurden 47 % für Sunitinib und 12 % für IFN registriert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug entsprechend elf Monate bzw. fünf Monate [20].

Unter der Behandlung mit Sunitinib normalisierte sich bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NZK die gestörte Entwicklung der myeloischen Reihe, bei der die Bildung unverhältnismäßig vieler potenziell immunsuppressiver neutrophiler Lymphozyten und eine beeinträchtigte Differenzierung immunstimulatorischer dendritischer Zellen zum „immune escape“ beitragen. Darüber hinaus zeigte sich der prädiktive Wert vermehrter myeloischer dendritischer Zellen im peripheren Blut für ein verlängertes progressionsfreies Überleben [21].

Pazopanib (Votrient®) ...

ist wie Sorafenib und Sunitinib ein Multikinase-Inhibitor der VEGF 1, 2 und 3, der PDGF-Rezeptoren α und β wie auch von cKIT. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat die Zulassung für Pazopanib zur Behandlung des fortgeschrittenen NZK erteilt. Der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor ist angezeigt für die First-line-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NZK und für Patienten, die zuvor eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten. Die Zulassung wurde unter der Auflage erteilt, weitere Daten aus der laufenden Vergleichsstudie von Pazopanib mit Sunitinib zu liefern.

Pazopanib bei mNZK als Monotherapie

Aktuell wurden die Ergebnisse von zwei Studien publiziert: Bei fortgeschrittenem NZK ohne und mit Zytokin- oder Bevacizumab enthaltender Vortherapie betrug das Gesamtansprechen 35 % mit einem medianen Anhalten über 68 Wochen. Das mediane progressionsfreie Überleben belief sich auf 52 Wochen. Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Fatigue und Haardepigmentierung [22].

In einer Phase-III-Studie wurden 435 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder mNZK ohne und mit Zytokin-Vorbehandlung im Verhältnis 2:1 auf einen Pazopanib- und einen Placebo-Arm randomisiert. Die

objektiven Ansprechraten betragen 30 % versus 3 % und das mediane progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv 9,2 versus 4,2 Monate. In der therapienainen Population waren die Ergebnisse entsprechend 11,1 bzw. 2,8 Monate und in der mit Zytokin vorbehandelten Population 7,4 bzw. 4,2 Monate [23].

mTOR-Inhibition

Die Serin/Threonin-Kinase mTOR ist ein hauptsächliches Ziel der so genannten IP3/Akt-Kaskade. Durch Hemmung von mTOR werden Antitumor- und Antiangiogenese-Effekte erzielt.

Patienten mit Nierenzellkarzinom erhalten targeted Therapien zumeist in einer Behandlungssequenz

Temsirolimus (Torisel®) ...

... ist ein wasserlöslicher Ester von Rapamycin, der seine antitumoröse Aktivität in einer Reihe von Krebs-Modellen unter Beweis gestellt hat. In präklinischen Untersuchungen wurde eine Hemmung der VEGF-Produktion in Tumorzellen nachgewie-

sen. Zugleich waren die Proliferation von Endothelzellen und deren Morphogenese gestört. Temsirolimus ist zur Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkrebs und schlechter Prognose zugelassen.

Temsirolimus versus IFN-α oder die Kombination aus beiden bei mNZK mit hohem Risiko (ARCC-Studie)

Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit zuvor nicht behandeltem mNZK und schlechter Prognose nach Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Einteilung war unter einer Therapie mit Temsirolimus signifikant länger (10,9 Monate) als unter einer Therapie mit IFN-α (7,3 Monate). Die zusätzliche Gabe von Temsirolimus zu IFN-α verbesserte das Gesamtüberleben nicht. Als häufigste Nebenwirkungen (Grad 3/4) der Behandlung mit Temsirolimus traten Anämie (20 %), Asthenie (11 %) Hyperglykämie (11 %) und Dyspnoe (9 %) auf [24].

Bemerkenswert ist, dass in der ARCC-Studie die Kombination von Temsirolimus und IFN-α kein besseres Ergebnis erzielt hat als die INF-α-Monotherapie. Bei Hemmung von mTOR und gleichzeitiger Induktion einer entzündlichen Immunreaktion durch IFN-α könnte es zu einer Th2-Verschiebung der humoralen Immunantwort kommen. Möglicherweise liegt hierin auch die Ursache für die vermehrt beob-

Tabelle 1: Therapiealgorithmus bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Therapie	Risiko oder Vorbehandlung	Empfohlene Therapie Evidenzlevel 1	Alternative Therapie Evidenzlevel 2
Erstlinien-Behandlung	Geringes oder mittleres Risiko	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN-α	HD IL-2 Sorafenib Temsirolimus
	Hohes Risiko	Temsirolimus	
Zweitlinien-Behandlung	Vorbehandlung mit Zytokinen	Sorafenib Pazopanib	Sunitinib Sorafenib Temsirolimus Bevacizumab + IFN-α IL-2
	Refraktär gegen VEGF- TK-Inhibitoren	Everolimus	
	Refraktär gegen mTOR-Inhibitoren	Keine Daten verfügbar	

Motzer-Therapiealgorithmus nach Ryan CW. Systemic Therapies in Advanced Renal Cell Cancer: Current Status. Präsentiert in: Evolving Standards of Care in Advanced Renal Cell Carcinoma (Education Session), ASCO Annual Meeting Chicago, IL, USA, 4.-8. Juni 2010.

Kombinationen von Tyrosinkinase-Inhibitoren oder von Tyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren sollten gegenwärtig Studien vorbehalten sein

achteten schweren Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie.

Everolimus (Afinitor®) ...

... ist ein oral verfügbarer mTOR-Inhibitor. Durch die Hemmung von mTOR werden zugleich Tumorzellwachstum- und -proliferation, der Tumorzellmetabolismus, wie auch die Angiogenese gehemmt. Everolimus ist für Patienten mit mNZK zugelassen, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF/VEGFR gerichteten Therapie zur Krankheitsprogression kommt.

Everolimus versus Placebo bei vorbehandeltem mNZK (RECORD-1-Studie)

In der Phase-III-Zulassungsstudie waren Patienten mit mNZK nach Vorbehandlung mit Sunitinib und/oder Sorafenib sowie auch nach vorausgegangener Therapie mit Zytokinen oder Bevacizumab eingeschlossen. Die insgesamt 416 Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 der Einnahme von täglich 10 mg Everolimus oder eines entsprechenden Placebo zugewiesen. Nach Eintreten von 191 Progressionsereignissen wurde die Prüfung nach der zweiten Interimsanalyse abgebrochen. Von den Ereignissen traten 101 (37 %) im Everolimus-Arm und 90 (65 %) im Placebo-Arm auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug median 4,9 Monate bzw. 1,9 Monate. Von den Patienten aus dem Placebo-Arm wechselten 81 % nach einer Krankheitsprogression in den Everolimus-Arm. Zumeist leicht bis mäßig schwere Nebenwirkungen traten signifikant häufiger unter Everolimus- gegenüber Placebo-Einnahme auf: Stomatitis 40 % versus 8 %, Hautauschlag 25 % versus 4 % und Fatigue 20 % versus 16 %. Von 22 Pneumonitis-Fällen im Everolimus-Arm waren drei vom Grad 3 [25].

Sequenztherapien

Nach Versagen einer Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem/metastasiertem NZK folgt in zahlreichen Fällen eine Zweitlinientherapie. Hierzu liegen Ergebnisse einschlägiger Studien wie Sorafenib nach Versagen einer Immuntherapie [17] oder Everolimus nach Vorbehandlung mit Sunitinib und/oder Sorafenib [25] vor. Doch dabei handelt es sich nicht um Sequenztherapien im eigentlichen Sinne. Hierzu sind prospektiv geplante Studien notwendig, bei denen die Therapiesequenz im vornherein festgelegt worden ist. Diesbezügliche Ergebnisse liegen gegenwärtig

Tabelle 2: Vorläufige Daten zu möglichen Kombinationstherapien

Bevacizumab + Sorafenib	Ja, Dosisreduktion
Bevacizumab + Sunitinib	Nein
Bevacizumab + Temsirolimus	?
Bevacizumab + Everolimus	Ja
Sorafenib + Sunitinib	?
Sorafenib + Temsirolimus	Ja, Dosisreduktion
Sorafenib + Everolimus	Ja, Dosisreduktion
Sunitinib + Temsirolimus	Nein
Sunitinib + Everolimus	?
Temsirolimus + Everolimus	?

nach Kirchner H, et al. 2010 [2]

noch nicht vor. Allerdings gibt es eine Reihe laufender Prüfungen, von denen in der SWITCH-Studie der Phase III in Deutschland die Sequenztherapien mit Sorafenib gefolgt von Sunitinib gegen Sunitinib gefolgt von Sorafenib verglichen werden. In diesem Fall folgt jeweils ein Tyrosinkinase-Inhibitor auf einen Tyrosinkinase-Inhibitor. Anstoß hierfür gaben eine Reihe von Daten, die keine Kreuzresistenz zwischen beiden Substanzen erkennen lassen. Diese Ergebnisse lassen gegenwärtig einen Trend zu längerem progressionsfreiem Überleben für die Sequenz Sorafenib gefolgt von Sunitinib erkennen, jedoch ist auch die umgekehrte Reihenfolge wirksam.

In der internationalen RECORD-III-Studie wird die Effektivität der Kombinationstherapie Everolimus gefolgt von Sunitinib gegen die umgekehrte Therapiereihenfolge verglichen. Ferner sollen die möglichen Zweischritt-Sequenztherapien zwischen Bevacizumab, Temsirolimus und Sunitinib geprüft werden.

Bei der Auswahl der jeweils am geeignetsten erscheinenden Therapie muss in erster Linie berücksichtigt werden, welche Behandlung welchem Patienten je nach Krankheitsstadium und Performance-Status zumutbar ist. Das Nebenwirkungsspektrum jeder Substanz kann hierbei Orientierungshilfe leisten.

Bis dato fehlen prädiktive Biomarker, mit denen in der Klinik das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorausgesagt werden könnte. Daher wird allgemein ein Vorgehen anhand des MSKCC-Risikoprofiles der Patienten empfohlen (**Tabelle 1**).

Auch wenn die Frage der günstigsten Sequenztherapien weitgehend geklärt sein sollte, bleibt die Herausforderung, die richtige Therapie mit dem rich-

Zukünftig sollte verstärktes Gewicht auf die Identifizierung prospektiv prädiktiver Prognosefaktoren gelegt werden

tigen Patienten zusammenzubringen. Dieses Problem lässt sich letztendlich nur mithilfe geeigneter prädiktiver Marker lösen.

Kombinationstherapien

Von Kombinationstherapien – gleich ob die kombinierten Substanzen verschiedene Stufen entlang desselben Signalweges blockieren (vertikale Inhibition), oder ob sie getrennte Signalwege (horizontale Inhibition) zum Ziel haben – wird ein effizienteres Therapieansprechen erwartet. Als grundsätzliches Problem der Kombination von Wirksubstanzen stellt sich aber die meist nicht vorhersehbare Erhöhung der Toxizität. Exemplarisch hierfür ist eine Studie mit Bevacizumab und Sunitinib: Bei einer Dosierung von 10 mg/kg i.v. Bevacizumab alle zwei Wochen und zusätzlich 50 mg Sunitinib oral nach dem Dosierungsschema der Zulassungsstudie von Sunitinib als First-line-Monotherapie bei fortgeschrittenem NZK (einmal täglich für vier Wochen mit anschließender zweiwöchiger Einnahmepause) traten gehäuft Hypertonie sowie vaskuläre und hämatologische Toxizitäten vom Grad 3/4 auf. Die objektive Ansprechrates betrug zwar 52 %, doch 48 % der Patienten beendeten die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen vorzeitig. Die Autoren planen keine weitere Prüfung der Kombination in dieser Dosierung [26].

Auch die Kombinationen von Sunitinib und Temsirolimus erwiesen sich bereits im Phase-I-Stadium als nicht tolerierbar toxisch. Weitere mögliche Kombinationen zeigten in kleinen Serien zum Teil vielversprechende Effektivität bei akzeptabler Tolerierbarkeit, oder es liegen für sie noch keine Daten vor (**Tabelle 2**; zitiert in [2, 3]).

In einer Phase-II-Studie erwies sich die

Kombination Bevacizumab plus Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem Klarzell-NZK als First-line-Therapie als auch nach Vorbehandlung mit Sunitinib und/oder Sorafenib als aktiv. Es kam zu keiner kumulativen Toxizität (siehe Kurzreferat S. 120) [27].

Erwähnenswert ist eine Phase-III-Studie, in der Bevacizumab plus INF- α gegen Bevacizumab plus Temsirolimus verglichen wird. Die Erwartungen sind hoch gesteckt: Jeder Arm soll mit 400 NZK-Patienten besetzt werden, und es wird auf eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 10,2 Monaten mit Bevacizumab plus INF- α (AVOREN-Studie) auf ca. 13,5 Monate im Bevacizumab/Temsirolimus-Arm gehofft. Einen Dämpfer erhielten diese Bemühungen durch die Ergebnisse einer Phase-II-Studie (TORAVA) mit drei Armen (Bevacizumab/INF- α , Sunitinib, Bevacizumab/Temsirolimus), die auf dem diesjährigen ASCO präsentiert wurden: Danach war das Toxizitätsprofil der Kombination Bevacizumab/Temsirolimus ungünstiger als erwartet, und die Effektivitätsparameter ließen keine synergistische/additive Aktivität der Kombination erkennen [28].

Fazit

In nur wenigen Jahren hat sich die Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten NZK grundlegend gewandelt. Heute stehen vier Angiogenese- und zwei mTOR-Inhibitoren für targeted Therapien zur Verfügung, die jeweils ihre Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Zytokinen unter Beweis gestellt haben. In den seltensten Fällen werden mit targeted dauerhafte Komplettremissionen beobachtet. Daher ist bei Patienten mit fort-

geschrittenem NZK vielfach abzusehen, dass sie nach einer systemischen Erstlinien-therapie mit großer Wahrscheinlichkeit eine oder mehrere weitere Therapien benötigen.

In der weiteren Entwicklung sollte verstärktes Gewicht auf die Identifizierung prospektiv prädiktiver Prognosefaktoren gelegt werden. Ein besonderer Glücksfall wäre es, diejenigen Tumormerkmale zu identifizieren, die Patienten unter Zytokin-Therapie gelegentlich die Heilung der Krankheit oder längere Perioden des krankheitsfreien Überlebens bescherten.

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler, Mülheim
Prof. Dr. Dr. D. Rohde, Duisburg

Literatur:

- [1] Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. 2005. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 25:CD001425.
- [2] Kirchner H, Strumberg D, Bahl A, Overkamp F, 2010. Patient-based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 10:585-596.
- [3] Calabrò F, Sternberg CN, 2010. Novel targeted therapy for advanced renal carcinoma: trials in progress. *Curr Opin Urol* 20:382-387.
- [4] Laschos KA, Papazisis KT, Kontovinis LF, et al. 2010. Targeted treatment for metastatic renal cell carcinoma and immune regulation. *J BUON* 15:235-240.
- [5] Merseburger AS, Waalkes S, Kuczyk MA, 2009. Aktuelles zur Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Urologe* 48:983-989.
- [6] Ringhoffer M, Rinnab L, Küfer R, Greiner J, 2009. Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Von der Vielzahl der Möglichkeiten zur therapeutischen Strategie. *Urologe* 48:1308-1317.
- [7] Robb VA, Karbowniczek M, Klein-Szanto AJ, Henske EP 2007. Activation of the mTOR signaling pathway in renal clear cell carcinoma. *J Urol* 177:346-352.
- [8] Cao W, Manicassamy S, Tang H, et al. 2008. Toll-like receptor mediated induction of type I interferon in plasmacytoid dendritic cells requires the rapamycin-sensitive PI(3)K-mTOR-p70S6K pathway. *Nat Immunol* 9:1157-1164.
- [9] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. 2007. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:2103-2111.
- [10] Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. 2010. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa 2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 28:2144-2150.
- [11] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. 2010. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 28:2137-2143.
- [12] Tamir A, Jordan WJ, Ritter M, et al. 2005. Interferon- α 2a is sufficient for promoting dendritic cell immunogenicity. *Clin Exp Immunol* 142:471-480.

[13] Melchiar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. 2008. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 19:1470-1476.

[14] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. 2004. Bay 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 64:7099-7109.

[15] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. 2007. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:125-134.

[16] Guevremont C, Jeldres C, Perrotte, Karakiewicz PI, 2009. Sorafenib in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Curr Oncol* 16(Suppl. 1):S27-S32.

[17] Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. 2007. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S* (Suppl.): 5023.

[18] Amato RJ, Harris PD, Dalton M, et al. 2007. A phase II trial of intra-patient dose-escalated

sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cancer (MRCC). *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S* (Suppl.): 5026.

[19] Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, et al. 2010. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 21:1027-1031.

[20] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. 2009. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:3584-3590.

[21] Van Cruijisen H, van der Veldt AA, Vroliog L, et al. 2008. Sunitinib-induced myeloid lineage redistribution in renal cell cancer patients: CD1c⁺ dendritic cell frequency predicts progression-free survival. *Clin Cancer Res* 14:5884-5892.

[22] Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, et al. 2010. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28:475-480.

[23] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. 2010. Pazopanib in locally advanced or metastatic

renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28:1061-1068.

[24] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. 2007. Temsirolimus interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:2271-2281.

[25] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. 2008. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372:449-456.

[26] Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. 2009. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:1432-1439.

[27] Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, et al. 2010. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28:2131-2136.

[28] Escudier BJ, Negrier S, Gravis G, et al. 2010. Can the combination of temsirolimus and bevacizumab improve the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)? Results of the randomized TORAVA phase II trial. *J Clin Oncol* 28:7s, (suppl; abstr 4516).

Das Portal mit medizinisch-wissenschaftlichen und praxisorientierten Informationen aus den Bereichen: Andro-Endokrinologie, Uro-Onkologie, Prostataerkrankungen, Inkontinenz, Sexualstörungen, Infertilität, Ernährung, Fitness u.a.

- Newsletter
- Androtorial
- Meldungen/Pharmaforum
- Kurzreferate
- Zeitschrift

Kontakt:
 pro anima medizin medien
 Amselstr. 18, 45478 Mülheim/Ruhr, Tel.: (0208) 30 56-166,
 Fax: (0208) 30 56 167, E-Mail: info@andrologen.info



Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Bevacizumab plus Interferon alfa versus Interferon alfa-Monotherapie

Eine europäische Phase-III- und eine amerikanisch/kanadische Phase-III-Studie (AVOREN bzw. CALGB 90206) zeigten beim fortgeschrittenen klarzelligem Nierenkarzinom hinsichtlich der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens deutliche Vorteile für die Kombination Bevacizumab plus Interferon alfa (IFN) gegenüber der IFN-Monotherapie. Die abschließenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben in CALGB 90206 wurden publiziert.

Der Vorteil beim Gesamtüberleben erreichte bei der Kombination gegenüber der IFN-Monotherapie nicht die im voraus festgelegten Kriterien für Signifikanz. Der Nutzen der Zugabe von Bevacizumab machte sich aber in einer deutlich verlängerten progressionsfreien Überlebenszeit und einer höheren Ansprechrate bemerkbar.

Fälle (Grad 3/4) von Hypertonie, Anorexie, Fatigue und Proteinurie traten in der Bevacizumab/IFN-Gruppe vermehrt auf. Bei Patienten dieser Gruppe, die einen Hypertonus entwickelten, wurde ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben gegenüber den Patienten unter IFN-Monotherapie registriert. *Red. ◀*

Das Gesamtüberleben verfehlte in der Gruppe von Patienten, die mit Bevacizumab/Interferon alfa behandelt wurden, den prädefinierten statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Gruppe von Patienten unter Interferon alfa-Monotherapie.

Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. 2010. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 28:2137-2143.

Bevacizumab und Everolimus bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Sowohl die Angiogenesehemmung über die vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)-Reaktionskaskade als auch die Inhibition von mTOR haben sich beim Nierenzellkarzinom der Standardtherapie mit Interferon als überlegen erwiesen. Diesbezüglich wurden Effektivität und Toxizität der Kombination von Bevacizumab und Everolimus getestet.

Die 80 Patienten der Phase-II-Studie hatten ein metastasiertes oder lokal rezidiertes nicht resektierbares klarzelliges Nierenzellkarzinom (Mischtypen >75 % Klarzell-Anteil). Von ihnen waren 50 nicht mit einer

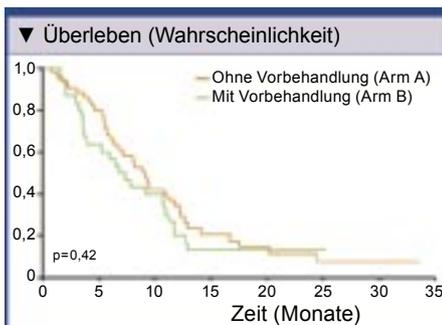
„targeted“ Therapie vorbehandelt (Arm A) und 30 bereits mit Sunitinib und/oder Sorafenib behandelt worden (Arm B). Alle Patienten erhielten zweiwöchentlich intravenös 10 mg/kg Bevacizumab und täglich oral 10 mg Everolimus.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 9,1 Monate im Arm A und 7,1 Monate im Arm B (Abb.). Die Gesamtansprechraten beliefen sich auf 30 % bzw. 23 %. Die mittlere Therapiedauer betrug sechs Monate. Bei 16 Patienten wurde die Behandlung kontinuierlich über ≥ 12 Monate fortgeführt, ohne dass es zu einer kumulativen Toxizität kam. Die Rate an Proteinurie Grad 3/4 war mit 25 % höher als für die Bevacizumab-Monotherapie, wurde berichtet. *Red. ◀*

Die Kombination Bevacizumab plus Everolimus ist bei Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenkrebs sowohl als First-line-Therapie als auch nach Vorbehandlung mit Sunitinib und/oder Sorafenib aktiv. Das Toxizitätsprofil erlaubte die weitgehende Einhaltung des Behandlungsregimes bei voller Dosierung.

Andererseits erreichte die Kombination gegenüber der sequenziellen Anwendung beider Substanzen keine überzeugenden Effektivitätsvorteile.

Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, et al. 2010. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 28:2131-2136.



Anzeige



Inhibierung von mTOR zur Apoptoseauslösung beim Harnblasenkarzinom

Das mammalian target of rapamycin (mTOR)-Enzym spielt bei Zellwachstum und -überleben wie diesbezüglich durch Apoptosehemmung auch in der Tumorbiologie eine wichtige Rolle. In Urothelkarzinom-Zelllinien war eine starke Expressierung von mTOR sowie ein zytotoxischer Effekt von Temsirolimus *in vitro* nachgewiesen worden. An solchen Zelllinien (unter anderem RT4) wurde der Einfluss mTOR-Inhibitoren Temsirolimus mechanistisch untersucht.

Nach 24-stündiger Behandlung von RT4-Zellen mit dem mTOR-Inhibitor ließ sich immunhistochemisch anhand der Markierung mit Ki-67 und mTOR-Färbung eine deutlich reduzierte Proliferationsrate erkennen. Mittels Fluoreszenzmikroskopie und Durchflusszytometrie wurde nachgewiesen, dass es unter der Einwirkung von Temsirolimus zu einem G0/G1-Zellzyklusarrest kommt und der ak-

tive Zelltod ausgelöst wird. Die Unterscheidung zwischen Apoptose und Nekrose gelang uoreszenzmikroskopisch mittels M30-Apoptosefärbung.

In Harnblasenkarzinomen wird Apoptose über den klassischen Cytochrom C-vermittelten Mechanismus ausgelöst. Interessanterweise erfolgt die Apoptoseinduktion in Hals-Nase Ohren (HNO)-Plattenepithelkarzinom-Zelllinien auf einem differenten Weg. *Red. ◀*

Bei Behandlung von immortalisierten RT4-Urothelkarzinomzellen mit Temsirolimus verringert sich die Proliferationsrate und es wird Apoptose induziert. Zugleich konnte durch die mTOR-Inhibition ein G0/G1-Zellzyklusarrest hervorgerufen werden.

Schedel F, Pries R, Thode B, et al. 2010. Apoptose als Mechanismus einer mTOR-Inhibition beim Harnblasenkarzinom. *Urologe* 49(Sonderheft 1): 70, P 5.1.

“Low grade” Urothelkarzinom der Harnblase Profitieren Patienten von einer Mitomycin-Frühinstillation?

Bei monofokalen „low risk“ Urothelkarzinomen ist zwar keine adjuvante Therapie indiziert, doch es kann (insbesondere bei papillären Harnblasentumoren) zur Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion eine einmalige Frühinstillation mit einem Chemotherapeutikum durchgeführt werden.

In einer multizentrischen, prospektiven Studie wurden sowohl Patienten mit einem Primärtumor als auch Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von 24 Stunden nach transurethraler Resektion randomisiert entweder einer Gruppe mit intravesikaler Mitomycin-Therapie (40 mg) oder einem Kontrollarm ohne Frühinstillation zugewiesen.

Die Analyse konnte zum aktuellen Zeitpunkt mit den Daten von 143 Patienten durchgeführt werden. Unter ihnen waren 62 Patienten mit einem Primär-

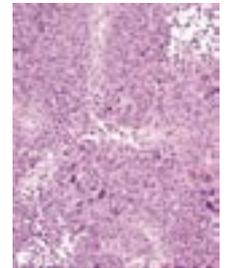
tumor (28 in der Instillations-, 34 in der Kontrollgruppe) und 81 Patienten mit einem Rezidiv (41 in der Instillations-, 40 in der Kontrollgruppe). Bei den Primärtumoren kam es in acht der 28 Fälle zu einem Rezidiv, während es im Kontrollarm 22 Rezidive bei den 34 Patienten waren. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p=0,0022$). Bei den Patienten, die bereits ein Rezidiv hatten, traten im Behandlungsarm 29 und im Kontrollarm 24 Rezidive auf. Diese Patienten profitieren offenbar nicht von einer Mitomycin-Frühinstillation ($p=0,34$). *Red. ◀*

Bei Patienten mit einem primären „low grade“ Urothelkarzinom der Harnblase ist eine einmalige intravesikale Frühinstillation mit Mitomycin zur Rezidivprophylaxe sinnvoll.

Vom Dorp F, Goepel M, Sperling H, et al. 2010. Mitomycin-Frühinstillation versus keine Frühinstillation beim low grade Urothelkarzinom der Blase. Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie. *Urologe* 49(Sonderheft 1): 99, P 15.1.

Muskelinvasives Urothelkarzinom Erst- und Zweitlinien- therapien bei fortgeschrit- tenem Blasenkrebs

In der Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (pT2a bis pT4b) werden neben der radikalen Zystektomie als Standard vielfach auch adjuvante und palliative Chemotherapien eingesetzt. Doch auch wenn sich das Urothelkarzinom als chemosensitiv erweist, kommt es typischerweise nur zu einem vorübergehenden Ansprechen. Die Überlebenszeit beträgt zwischen 12 und 14 Monaten. In den letzten Jahren sind im Bereich der palliativen systemischen Chemotherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase insbesondere der Zweitlinientherapie neue Therapieoptionen hinzugekommen. Darüber hinaus spielt unter Umständen demnächst die Entwicklung der zielgerichteten „targeted“ Therapien auch beim Urothelkarzinom eine Rolle.



Auch wenn Blasenkrebs bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen im nicht-muskelinvasiven Stadium diagnostiziert wird, kommt es auch in 20 % bis 50 % dieser Fälle letztendlich zum Fortschreiten der Krankheit bis hin zur metastasierten Situation. Die Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms orientiert sich hauptsächlich an Faktoren wie Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten. Trotz aller multimodaler Therapieansätze, die sich in den letzten Jahren in den Vordergrund gedrängt haben, wird die radikale Zystektomie in den EAU-Richtlinien bei lokalisiertem muskelinvasivem Blasenkrebs nach wie vor als Standardtherapie empfohlen [1].

Radikale Zystektomie

Die vollständige Resektion der Harnblase gilt als ein mit hoher Morbidität (15 % bis 40 %) und Mortalität (1 % bis 4 %) behafteter Eingriff. In einer aktuellen Publikation berichten Hautmann et al. (2010) über die 90-Tage-Komplikationsrate bei mehr als 1 000 ilealen Neoblasen am Klinikum Kassel [2]. Die Autoren betonen, dass die radikale Zystektomie mit Bildung einer ilealen Neoblase einen größeren Eingriff darstellt, bei dem auch beim erfahrensten Operateur das Risiko relevanter früher Komplikationen besteht. Die 90-Tage-

Mortalitätsrate betrug 2,3 %. Bei 36 % der Patienten traten weniger schwere (Grad 1/2) und bei 22 % der Patienten schwere (Grad 3-5) Komplikationen auf.

Strahlentherapie

In den EAU Richtlinien für muskelinvasiven und metastasierten Blasenkrebs wird die Bestrahlung als Monotherapie als primäre kurative Option nicht empfohlen [1]. Allerdings spielt die Strahlentherapie in multimodalen Behandlungskonzepten bei ausgewählten Patienten, für die eine Zystektomie aus verschiedenen Gründen nicht in Betracht kommt, eine gewisse Rolle.

Monostrahlentherapie bei muskelinvasivem Blasenkrebs

Fünfundsiebzig Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs (mittleres Alter: 74,2 Jahre), die für eine radikale Zystektomie nicht geeignet waren, erhielten eine externe Strahlentherapie. In allen Fällen war zuvor eine transurethrale Tumorsektion vorgenommen worden, die bei 62 Patienten makroskopisch unvollständig war. Ein Komplettansprechen wurde bei 65 % der Patienten beobachtet. Die lokale Kontrolle über drei Jahre wurde in 52,5 % der Fälle erreicht, und die metastasenfremie Überlebensrate betrug 63,7 % – bei den Patienten mit Komplett-

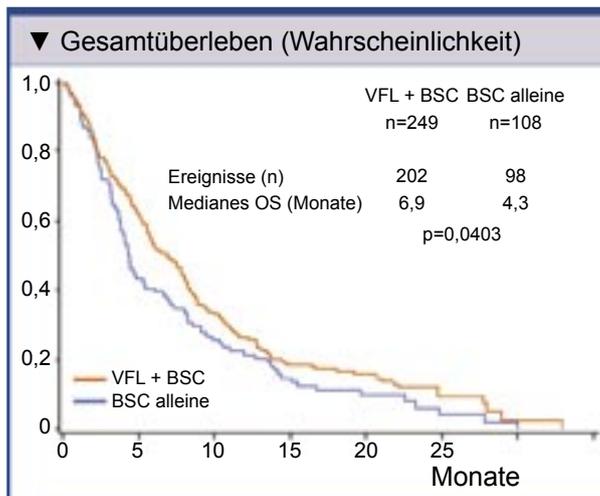


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) der Patienten ohne Verletzung wesentlicher Einschlusskriterien „eligible population“ (n=357; 96,5 % der intention-to-treat population). VFL=Vinflunin; BSC=best supportive care [7].

ansprechen sogar 71 %. Als prognostische Faktoren für Krankheitsprogression wurden Hydronephrosis, Lymphgefäßinvasion und makroskopischer Residualtumor ermittelt. Erstere beide Risikofaktoren standen auch im Zusammenhang mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko [3].

Erstlinien-Chemotherapie bei metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase

Bei fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase sind platinhaltige Schemata

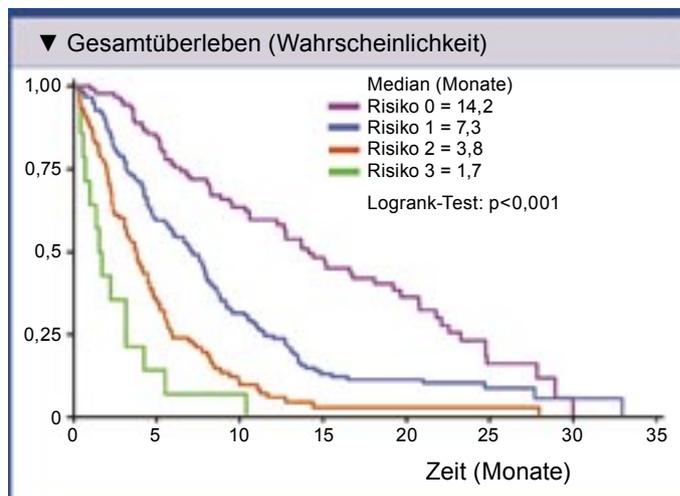


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben bei Patienten mit Platinrefraktärem Urothelkarzinom mit 0, 1, 2 oder 3 Risikofaktoren (Performance-Status >0, Hämoglobin-Wert <10 g/dl, Lebermetastasen) [9].

Standard. Diesbezüglich hat sich in den letzten Jahren bei der systemischen Erstlinien-Chemotherapie die Zweierkombination Gemcitabin/Cisplatin gegenüber der lange Zeit als Therapie der Wahl geltenden Kombinationstherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (MVAC) durchgesetzt. In einer Phase-III-Vergleichsstudie betrug das mediane Gesamtüberleben 14,0 Monate bzw. 15,2 Monate und das progressionsfreie Überleben 7,7 Monate bzw. 8,3 Monate [4]. Die Präferenz für die Zweierkombination Gemcitabin/Cisplatin bei ähnlichen Überlebensraten begründet sich im Wesentlichen auf die geringere Nebenwirkungsrate gegenüber der Therapie mit MVAC. Auch die Erweiterung zur Dreierkombination Gemcitabin, Cisplatin plus Paclitaxel resultierte nicht in der angestrebten statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, so dass der deutlich geringere Prozentsatz an schweren und schwersten Nebenwirkungen für die Beibehaltung von Gemcitabin plus Cisplatin als First-line-Standardtherapie beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase spricht.

Die zytotoxische Wirksamkeit verschiedener herkömmlicher Chemotherapeutika lässt sich durch Zugabe von 1,25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25D3) potenzieren. Anhand von In-vitro- und In-vivo-Blasenkrebs-Modellen ließ sich das auch für die Kombination Gemcitabin/Cisplatin nachweisen. In Verbindung mit 1,25D3 werden die Expression von p73 und eine erhöhte Apoptoserate induziert [5].

Eine Untersuchung der Wirkung von Gemcitabin und Cisplatin auf den Apoptoseindex und die Zellzykluskinetik verschiedener Urothelkarzinom-Zelllinien mit Wildtyp- oder mutiertem p53 zeigten zwar beide Substanzen eine Erhöhung der Apoptoserate, doch die Überlebensraten waren bei der Kombination beider Agentien unabhängig vom p53-Status deutlich geringer. Sowohl mit Gemcitabin alleine als auch mit der Kombination kam es zu einem G1-Zellzyklus-Arrest [6].

Auch unter den neuen Kombinationen beträgt das durchschnittliche Überleben bei fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase nur 14 bis 16 Monate. Die Mehrheit der Patienten benötigt eine Zweitlinientherapie.

Zweitlinientherapie beim metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase

Vorbehandelte Urothelkarzinom-Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden, befinden sich vielfach in einem schlechten Allgemeinzustand. Ihr Metastasierungsstatus, eingeschränkte Organfunktionen und Schmerzen erfordern bei der

Zweitlinien-Chemotherapie besondere Berücksichtigung. Deren Anforderungen erstrecken sich daher nicht nur auf eine nachgewiesene Lebensverlängerung, sondern es soll insbesondere auch Lebensqualität bei erträglichen tumorbedingten Beschwerden bewahrt werden.

Vinflunin bei fortgeschrittenem Cisplatin-vorbehandeltem Urothelkarzinom

In einer Phase-III-Studie erhielten Patienten mit histologisch nachgewiesenem rezidiviertem Übergangszellkarzinom der Harnblase (Stadium Ta und T1 aller Grade) randomisiert entweder Vinflunin zusammen mit maximaler Supportivtherapie (best supportive care, BSC) oder alleine die BSC. Für Vinflunin plus BSC ergab sich gegenüber alleiniger BSC ein signifikanter Überlebensvorteil von 2,6 Monaten (**Abb. 1**).

Vinflunin ist der erste Vertreter einer neuen Klasse biotargetierter Mikrotubuli-Inhibitoren. Der Wirkstoff zeigte in der präklinischen Prüfung eine im Vergleich zu anderen Mikrotubuli-Inhibitoren geringere Affinität zu Tubulin, die aber invers mit der antitumoralen Aktivität korreliert zu sein scheint.

Schwerwiegende (Grad 3 und 4) behandlungsbezogene Toxizitäten waren unter Vinflunin plus BSC häufiger als mit BSC alleine. Sie betrafen insbesondere Neutropenien, die allerdings reversibel waren und nur in zwei Fällen zum Therapieabbruch führten [7].

Von der European Association of Urology (EAU) wurde Vinflunin (Javlor®) in die Leitlinien aufgenommen. Vinflunin ist somit neuer Standard und derzeit die einzige zugelassene Therapie für das fortgeschrittene/metastasierte Urothelkarzinom nach Versagen einer Cisplatin-haltigen Erstlinientherapie.

Prognostische Faktoren nach Versagen einer Platin-haltigen Therapie

Vor Therapiebeginn waren in der Vinflunin-Phase-III-Studie eine Reihe von klinischen und Laborparametern ermittelt worden, die möglicherweise als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Übergangszellkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinientherapie herangezogen werden können. Validiert wurden diese Daten anhand der Ergebnisse einer großen Phase-II-Studie zu Vinflunin mit etwa gleicher Patientenzahl [8]. Hierbei erwiesen sich ein Performance-Status ≥ 0 , ein Hämoglobin-Wert unter 10 g/dl und das Vorhandensein von Metastasen in der Leber als hauptsächliche ungünstige Prognosefaktoren. Wurden die Patienten der Phase-III- und Phase-II-Studie jeweils gesondert nach der Zahl vorliegender Risikofaktoren analysiert, ergaben sich Gesamtüberlebens-

zeiten von 14,2, 7,3, 3,8 und 1,7 Monaten (**Abb. 2**) bzw. 11,5, 7,3, 3,8 und 2,4 Monaten [9].

Targeted Therapie mit Sunitinib bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom

In einer Phase-II-Studie wurden Effektivität und Wirksamkeit von Sunitinib (Tyrosinkinase-Rezeptor-Inhibitor) bei 77 Patienten mit progressivem, metastasiertem, vorbehandeltem Karzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, des Ureters oder der Urethra geprüft.

In einer Kohorte A wurden 50 mg/d Sunitinib für vier Wochen gegeben und nachfolgend zweiwöchig mit der Einnahme pausiert. In Kohorte B wurden 37,5 mg/d Sunitinib kontinuierlich dosiert. Bei 29 % der Patienten blieb die Krankheit für mehr als drei Monate stabil. Toxizitäten Grad 3 oder 4 – vorwiegend Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Nausea und Fatigue – traten bei 57 Patienten (33 in A und 24 in B) auf. Eine Patientin starb im Zusammenhang mit der Therapie. Trotz des beobachteten antitumoralen Ansprechens unter Sunitinib wurde der im Voraus festgelegte Schwellenwert einer 20 %igen Aktivität nicht erreicht [10].

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler

Literatur:

- [1] Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. 2009. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 55:815-825.
- [2] Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG, 2010. Lessons learned from 1,000 neobladders: The 90-day complication rate. *J Urol* 184:990-994.
- [3] Langsenlehner T, Döller C, Quehenberger F, et al. 2010. Treatment results of radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 186:203-209.
- [4] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. 2005. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23:4602-4608.
- [5] Ma Y, Yu WD, Trump DL, Johnson CS, 2010. 1,25D3 enhances antitumor activity of gemcitabine and cisplatin in human bladder cancer models. *Cancer* 116:3294-3303.
- [6] da Silva GN, de Castro Marcondes JP, de Camargo EA, et al. 2010. Cell cycle arrest and apoptosis in TP53 subtypes of bladder carcinoma cell lines treated with cisplatin and gemcitabine. *Exp Biol Med (Maywood)*. 235:814-824.
- [7] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. 2009. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 27:4454-4461.
- [8] Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, et al. 2009. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 115: 4110-4117.
- [9] Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. 2010. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 28:1850-1855.
- [10] Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, et al. 2010. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 28:1373-1379.

Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom Überlebensvorteil mit der Kombination Cabazitaxel plus Prednison

Für Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem (kastrationsresistentem) Prostatakarzinom (mHRPC), das nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie weiter progredient war, fehlten bisher zufriedenstellende Behandlungsoptionen. Nach den

Ergebnissen der TROPIC-Studie kann in diesem Patientenkollektiv mit dem neuen Taxan Cabazitaxel ein signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden. Cabazitaxel ist damit der erste Wirkstoff, der in dieser Krankheitsituation das Überleben verlängert, betonte Prof. A. Heidenreich (Aachen) auf einer Fachpressekongferenz des Unternehmens Sanofi-Aventis anlässlich der diesjährigen DGU-Jahrestagung in Düsseldorf.

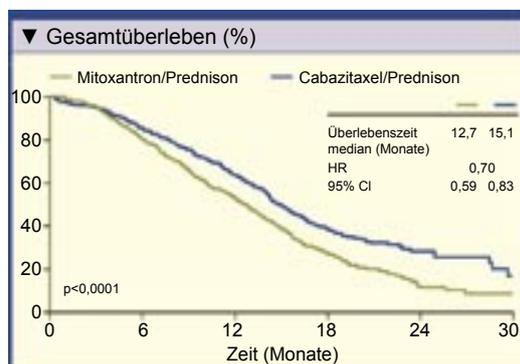
Längeres Überleben mit der Kombination Cabazitaxel plus Prednison

Die an 146 Zentren in 26 Ländern durchgeführte Phase-III-Zulassungsstudie (TROPIC) zielte darauf ab, die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabazitaxel bei vorbehandelten Prostatakarzinom-Patienten zu evaluieren. Als primärer Endpunkt galt das Gesamtüberleben. Insgesamt 755 Patienten mit mHRPC, deren Erkrankung unter oder nach einer Docetaxel-basierten First-line-Chemothera-

pie fortgeschritten war, wurden mit 10 mg/d Prednison in Kombination mit entweder 3-wöchentlich 12 mg/m² Mitoxantron (MP) oder 25 mg/m² Cabazitaxel behandelt. Cabazitaxel bewirkte gegenüber dem MP-Regime eine Mortalitätsreduktion um 30 % mit einer signifikanten Überlebensverlängerung von 12,7 auf 15,1 Monate (**Abb.**). Besonders Patienten, die noch während einer Therapie mit Docetaxel oder innerhalb von drei Monaten nach deren Ende progredient waren, profitieren von Cabazitaxel, betonte Heidenreich. Das Medikament wurde in den USA für diese Indikation zugelassen. Es wird erwartet, dass die EMA demnächst folgt.

Andererseits verursachte die Behandlung mit Cabazitaxel eine hohe Rate an Neutropenien Grad 3/4 (81,7 %) gegenüber 58 % mit Mitoxantron und febriler Neutropenien (8,5 % vs. 1,3 %). Die beobachteten Toxizitäten machen eine engmaschige Kontrolle und Auswahl geeigneter Patienten notwendig. *Red. ◀*

Quelle: Satellitensymposium mit Fachpressekongferenz „Aktuelle und zukünftige Behandlungsstrategien beim mCRPC“ am 23.09.2010 in Düsseldorf, anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: Sanofi-Aventis GmbH.



TROPIC-Studie: Die Gabe von Cabazitaxel bewirkte gegenüber dem MP-Regime eine Mortalitätsreduktion um 30 % mit einer signifikanten Überlebensverlängerung von 12,7 auf 15,1 Monate (Sartor AO, et al. ASCO 2010).

Antikörper-basierte Therapie in der Osteonkologie

Prostatakrebs-Patienten, die sich einer Androgendeprivationstherapie (ADT) unterziehen, erleiden Knochenmineralverluste und haben ein erhöhtes Frakturrisiko zu gewärtigen. Dem wirkt Denosumab, ein humaner, monoklonaler Antikörper gegen RANKL (Receptor Activator of NF-κB Ligand) entgegen. Der Ligand RANKL wird

von Osteoblasten sezerniert und bindet an den Rezeptor RANK von monozytären Osteoklasten-Vorläuferzellen, die sich daraufhin zu Osteoklasten ausdifferenzieren.

Mit Denosumab wird nun ein neuer Weg zur Verhinderung von Knochenmineralverlusten und Frakturen beschritten und das Spektrum bisheriger Therapieoptionen mit Bisphosphonaten, Teriparatid und Toremfen ergänzt.

RANK-Ligand ist ein wichtiger Regulator der Osteoklasten

Beim metastasierten Prostatakrebs ist die Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten erhöht. Tumorzellen verschaffen sich einen Wachstumsvorteil, indem sie die RANKL-Funktion stärken. Durch Inhibition der RANKL-Funktion beeinträchtigt Denosumab Differenzierung, Funktion und

Überleben der Osteoklasten, so dass die Prozesse der tumorvermittelten Osteolyse und des Knochenabbaus bei Sexualhormonmangelbedingter Osteoporose gehemmt werden. RANK-Ligand ist ein wichtiger Regulator der Osteoklasten und ein zentraler Mediator im Circulus vitiosus der Knochenzerstörung bei metastasierten Tumorerkrankungen. Seit Mai 2010 ist Denosumab (Prolia®) in der Europäischen Union eine zugelassene Therapie gegen Knochendichteverlust bei Prostatakrebs-Patienten bedingt durch eine Hormonablationstherapie. Mit dem RANK-Ligand-Antikörper kann bei diesen Patienten das Frakturrisiko deutlich reduziert werden. *Red. ◀*

Quelle: Satellitensymposium „Denosumab – Antikörperbasierte Therapie in der Osteonkologie: Der nächste Schritt“ am 24.09.2010 in Düsseldorf, anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: Amgen GmbH.



Patienten mit überaktiver Blase individuell auf Anticholinergika einstellen

Bei einem Satellitensymposium der Dr. R. P eger plädierte Dr. A. Wiedemann (Witten) dafür, Patienten mit überaktiver Blase – insbesondere bei neurogenen Formen – ihren Bedürfnissen entsprechend individuell einzustellen. Mit den gegenwärtig vielfach propagierten „Once-daily-Formulierungen“ sei eine solche patientengerechte Dosierung nicht möglich.

Wiedemann warnte zugleich davor, dem Trend zur Einmalgabe kritiklos zu folgen und den Vorteil der Titrierbarkeit aus der Hand zu geben. Er verwies zugleich darauf, dass nach einer dänischen Pharmaziedatenbank die Einnahmetreue nach zwei Jahren mit 25 % gerade bei dem titrierbaren Trospiumchlorid am besten war.

Anticholinergika gehören aus chemischer Sicht zu den lipophilen tertiären

Aminen und den hydrophilen quaternären Aminen – letztere mit dem einzigen Vertreter Trospiumchlorid (Spasmex®). Aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften kann Trospiumchlorid die Blut-Hirnschranke nicht passieren. Hierdurch entsteht Therapiesicherheit im Hinblick auf zentralnervöse Nebenwirkungen wie Konzentrations- und Schlafstörungen, wichtig gerade für ältere multimedikamentös eingestellte Patienten.

Trospiumchlorid wird im Unterschied zu den tertiären Aminen renal eliminiert, sodass keine geschlechtsspezifische und/oder interindividuelle Metabolisierung durch das hepatische Cytochrom P450-Enzymsystem zu schwankenden bzw. nicht vorhersehbaren Serum-Wirkstoffspiegeln der eingenommenen Medikamente führt. *Red. ◀*

Die effektive Therapie der OAB mit Anticholinergika bedarf der Dosisanpassung an die individuellen Erfordernisse des Patienten – gegebenenfalls bis in den Hochdosisbereich. Mit dem titrierbaren Trospiumchlorid wurde gegenüber allen „Once-daily-Formulierungen“ sogar die höchste Compliance bei der Dauermedikation registriert.

Quelle: Satellitensymposium „Neue Sichtweisen in der OAB-Therapie“ am 24.09.2010 in Düsseldorf anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: Dr. R. Pfeffer GmbH, Bamberg.

Prostatavolumen als Indikator für Kombinationstherapie bei BPH

Die Verbesserung des International Prostate Symptom Score (IPSS) mit der Kombinationstherapie übertraf die mit der Dutasterid-Monotherapie ab dem dritten Monat und die mit der Tamsulosin-Monotherapie nach dem neunten Monat. Ab dem 15. Behandlungsmonat setzt sich die Effektivität von

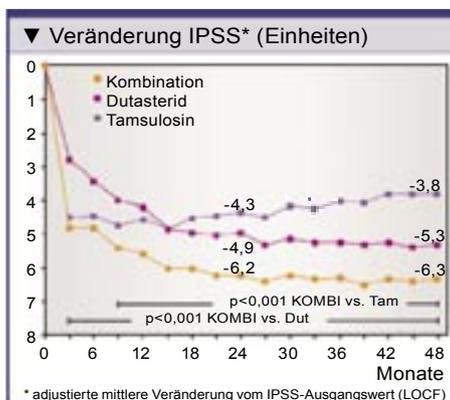
Dutasterid hinsichtlich der Symptomlinderung gegenüber der statischen Wirkung des α_1 -Blockers durch (Abb.).

Aktuelle Ergebnisse der CombAT-Studie weisen das Prostatavolumen als wichtigen Faktor bei der Progression des Krankheitsgeschehens bei Patienten mit LUTS und BPH aus. Die Teilnehmer der Studie hatten ein mittleres Prostatavolumen von 55 ml, sodass mehrheitlich von einer symptomatischen BPE (benign prostatic enlargement) ausgegangen werden kann.

Während mit der Tamsulosin-Monotherapie ca. 14 % der Männer innerhalb von vier Jahren einen Harnverhalt erlitten oder operiert werden mussten, waren es unter der Dutasterid-Monotherapie weniger als 5 % und mit der Kombination nochmals nicht signifikant weniger. Dieser Effekt ist Subgruppenanalysen zufolge bei einem Prostatavolumen >40 ml am größten. *RR ◀*

Die Ergebnisse der CombAT-Studie unterstreichen die Bedeutung eines risikoadaptierten medikamentösen Therapiekonzepts für Männer mit LUTS und BPH. Übersteigt das Prostatavolumen 40 ml, sollte der Patient eine Kombinationstherapie mit einem α_1 -Blocker und einem 5 α -Reduktase-Inhibitor erhalten.

Quelle: Satellitensymposium „Ein Meilenstein in der Therapie der BPH!“ am 23.09.2010 in Düsseldorf anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: GlaxoSmithKline GmbH, München.



Bedeutung des Testosteron-Monitoring Neues zur Prostatakarzinomtherapie

Die nobelpreisgewürdigten Arbeiten von Huggins und Schally waren die Grundlage für die Entwicklung der medikamentösen Kastration. Eine Therapie mit LHRH-Analoga wie Eligard® ist längst etablierter Standard, die Androgenablation wird als der Orchiektomie äquivalent angesehen. Doch auch bewährte Therapien werden weiterentwickelt: Zunehmend wird der Fokus auf das pharmakologische Profil der eingesetzten Substanzen sowie neue Referenzwerte gelegt.

Anlässlich des 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie diskutierte ein international besetztes Expertengremium unter Vorsitz von Prof. Christian G. Stief (München), welche neuen Ansätze es in der Therapie des Prostatakarzinoms gibt.

Wenn bei der Therapie eines hormonabhängigen Prostatakarzinoms eine Androgenablation erforderlich ist, sollte der Testosteronspiegel unter das Kastrationsniveau gesenkt werden, um eine Stimulierung der Prostatakarzinomzellen zu minimieren. Als Kastrationsniveau waren früher Werte < 50 ng/dL definiert, was jedoch auch methodisch bedingt war, wie

Prof. Bertrand Tombal (Brüssel) erläuterte. Mit neueren Verfahren lassen sich inzwischen Spiegel von 20 ng/dL und weniger messen, was dem Serumtestosteronwert nach bilateraler Orchiektomie, 15 ng/dL (5–30 ng/dL), entspricht. Genau jene Werte sollten mit einer Androgenablation erreicht werden, denn neuere Daten bestätigen, dass eine Änderung des Testosteronlevels im Kastrationsbereich Auswirkungen auf den Tumor hat (Morgentaler, Eur Urol 2009).

Höherer Wert, schlechteres Überleben

Eine solche Änderung kann sich äußerst ungünstig auf das rezidivfreie Überleben auswirken wie eine Arbeitsgruppe aus Barcelona belegen konnte. Bei 73 Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter Androgendeprivationstherapie wurde der Zusammenhang zwischen Testosteronwert und rezidivfreiem Überleben untersucht (Morote, J Urol 2007). 44 % hatten unter Therapie einen Testosteronwert von unter 20 ng/dL. 25 % hatten mindestens einmal einen Testosteronspiegel von über 50 ng/dL, was mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben assoziiert war. Als höchster Wert, der nicht mit einem schlechteren rezidivfreien Überleben assoziiert war, galt in dieser Studie ein Testosteronspiegel von maximal 32 ng/dL. Bei einem Wert, der auch nur vorübergehend über 32 ng/dL lag, sank die kumulative rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit und es kam bereits nach 7,3 und nicht erst nach 11,4 Jahren zu einem Rezidiv. Tombal folgerte, dass der Tumor nur bei einem niedrigen Testosteronwert wirklich unter Kontrolle ist. Experten haben deshalb schon vor Jahren angeregt, das durch Androgensuppression zu erreichende Kastrationsniveau bei maximal 20 ng/dL festzulegen, denn nur dies sei der chirurgischen Kastration als

äquivalent anzusehen. Inzwischen haben auch die aktuellen EAU-Guidelines zur Therapie des Prostatakarzinoms angeregt, über eine Änderung dieses wichtigen Referenzwertes auf 20 ng/dL nachzudenken.

Zeigt die Therapie eine Wirkung?

Eine Reihe von Studien zur Wirksamkeit einer Androgendeprivation zeigen, dass der erreichte Testosteronwert bei bis zu 12,5 % aller Patienten oberhalb von 50 ng/dL liegt. Mitunter hatte fast die Hälfte der Patienten unter Therapie keinen der Orchiektomie vergleichbaren Wert von maximal 20 ng/dL und damit das Therapieziel nicht erreicht. Was es bei der Androgenablation und dem Monitoring des Testosteronspiegels zu beachten gilt, fasst ein aktueller Übersichtsartikel zusammen (Schulmann, Eur Urol 2010). Zu Beginn der Behandlung sollten PSA- und Testosteronwert regelmäßig bestimmt werden: Nur so kann festgestellt werden, ob eine ausreichende Therapieresponse erzielt wurde. Liegt der Testosteronwert bei den ersten drei Messungen im Kastrationsbereich, kann das Testosteron-Monitoring beendet oder nur noch gelegentlich durchgeführt werden. Wird das Kastrationsniveau jedoch nicht erreicht, sollten weitere Testosteronmessungen vorgenommen werden. Wenn der Testosteronwert dann immer noch über dem Kastrationsniveau liegt, sollte über einen Therapiewechsel nachgedacht werden. Steigt der PSA-Wert unter Therapie an, sollte zunächst der Testosteronwert bestimmt werden, da in einem solchen Fall nicht zwingend eine Kastrationsresistenz vorliegen muss.

Doch nicht nur das Testosteron-Monitoring ist für den Therapieerfolg von Bedeutung. Tombal wies ausdrücklich darauf hin, dass bei der Wahl des LHRH-Agonisten das pharmakologische Profil des zur Wahl stehenden Präparates beachtet werden sollte. Er empfahl, die

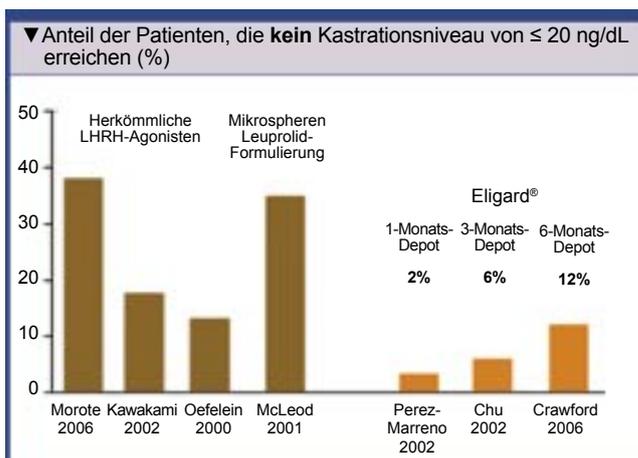


Abb. 1: Eligard® und die Testosteronkontrolle auf Kastrationsniveau (20 ng/dL). Mit allen drei Depotformen konnte eine erfolgreiche Testosteronwertsenkung erreicht werden: Bei bis zu 98 % der Patienten sanken die Werte auf unter 20 ng/dL (nach Tombal).

Studiendaten eines Präparates zur Androgenablation genau zu prüfen, bevor man es verordnet.

Niedrige Werte und dabei überaus komfortabel

Mit hervorragenden Studiendaten zur Wirksamkeit überzeugt der LHRH-Agonist Eligard®, der über eine innovative Galenik verfügt: Inkorporiert in das Atrigel®-System wird der Wirkstoff Leuporelin zunächst in flüssiger Form subkutan injiziert. Er lagert sich dann als Depot ab und wird über einen definierten Zeitraum (einen, drei oder sechs Monate) kontinuierlich freigegeben. Mit allen drei Depotformen konnte eine erfolgreiche Testosteronwertsenkung erreicht werden: Bei bis zu 98 % der Patienten sanken die Werte auf unter 20 ng/dL (Perez-Marreno, Clin Ther 2002; Chu, J Urol 2002; Crawford, J Urol 2006) (**Abb. 1**).

Die Verträglichkeit der drei Depotformen ist vergleichbar gut (Crawford, J Urol 2006). Mit Eligard® können außerdem die Bedürfnisse der Patienten individuell berücksichtigt werden: Die drei unterschiedlich lange wirksamen Depotformen bieten dem behandelnden Arzt und seinen Patienten größtmögliche Flexibilität in der Therapieplanung.

Von hormonrefraktär zu kastrationsresistent

Auch feststehende Definitionen bedürfen mitunter einer Korrektur. So empfahl die „Prostate Cancer Clinical Trials Working Group“ (PCCTWG) der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vor zwei Jahren, jene Prostatakarzinome, die trotz Testosteronlevel auf Kastrationsniveau progredient sind, nicht mehr als hormonrefraktär zu bezeichnen. Dieser Terminus sei ungenau, weil die Tumorzellen offenbar doch auf sekundäre Hormonmanipulationen ansprechen. Die Arbeitsgruppe empfahl deshalb, künftig von „kastrationsresistenten“ (CRPCA) Tumoren zu sprechen.

Für einen infausten Krankheitsverlauf mit Kastrationsresistenz ist typisch, dass

der PSA-Wert trotz eines Testosteronwertes auf Kastrationsniveau sequenziell ansteigt. Außerdem entwickeln diese Patienten früher oder später Metastasen mit entsprechender Symptomatik, stellte Prof. Christian Wülfing (Hamburg) fest. Im kastrationsresistenten Stadium beträgt das Überleben dann ohne weitere Therapie im Median sechs bis zehn Monate.

Neue Option in der CRPCA-Therapie

Zur Androgenmanipulation in der kastrationsresistenten Situation wurde MDV3100, ein reiner Androgenrezeptor-Antagonist entwickelt, der derzeit in Phase-III-Studien geprüft wird: MDV3100 ist der erste dreifach wirksame orale Androgenrezeptor-Antagonist, der nicht nur stärker als bisherige Substanzen am Androgen-Rezeptor bindet, sondern zusätzlich die Translokation des Rezeptors in den Zellkern hemmt und so die Bindung an beteiligte Co-Aktivatoren sowie an die DNA reduziert.

In einer Phase-I/II-Studie zu MDV3100 wurden 140 Patienten (44 bis 93 Jahre) mit meist metastasiertem (97 %) und kastrationsresistentem Prostatakarzinom sowie einem PSA-Wert von durchschnittlich 50 ng/ml eingeschlossen. Bei mehr als der Hälfte der Patienten konnte ein deutliches Ansprechen mit einem PSA-Abfall um mindestens 50 % erreicht werden: So kamen zwei Drittel der Patienten in Remission oder es konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, was im Knochen-Scan belegt wurde (**Abb. 2**). Häufigste Begleiterscheinung unter MDV3100 waren Übelkeit und Atemnot sowie eine dosis-abhängige Fatigue (bei 11 %) die sich jedoch nach Dosisreduktion besserte (Scher, Lancet 2010).

Diese Daten bestätigen die Annahme, dass Androgene und deren Rezeptoren für den Krankheitsverlauf des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms wesentlich sind. In der derzeit laufenden Phase-III-Studie („AF-FIRM“) mit über 1 000 Patienten wird die Wirksamkeit von MDV3100 beim

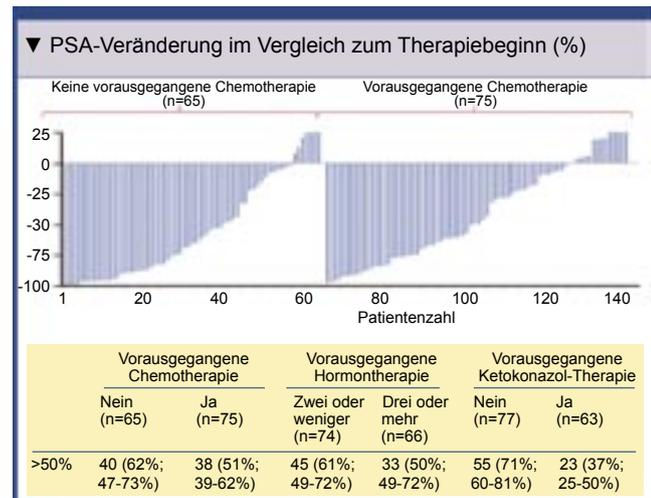


Abb. 2: Klinische Daten zu MDV3100: PSA-Veränderung im Vergleich zu Therapiebeginn. Quelle: Scher HI. 2010. Lancet 375:1437-1446.

fortgeschrittenen Prostatakarzinom geprüft, der primäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben.

Fazit

- Bei einer Androgendeprivation sollten möglichst niedrige Serumtestosteron-Werte von unter 20 ng/dL erreicht werden, um eine Stimulierung der Prostatakarzinomzellen zu verhindern.
- Das pharmakologische Profil eines LHRH-Agonisten sollte vor Therapiebeginn kritisch geprüft werden.
- Labormonitoring unter Androgenablation sollte das Messen von PSA-Wert und Testosteronwert beinhalten: Damit kann überprüft werden, ob tatsächlich eine Absenkung auf Kastrationsniveau erreicht wurde.
- Zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms wird der Androgenrezeptor-Antagonist MDV3100 derzeit in Phase-III-Studien geprüft, nachdem Phase-I/II-Daten vielversprechend waren. ◀

Berichterstattung: Simone Widhalm

Quelle: Satellitensymposium „Aktuelles zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms“ anlässlich des 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. vom 22.-25.10.2010 in Düsseldorf. Veranstalter: Astellas Pharma GmbH, München

Behandlungsfortschritt in der Therapie der überaktiven Blase

Das in der Therapie der überaktiven Blase (OAB: overactive bladder) seit Jahrzehnten bewährte Trosipiumchlorid erhält als Retardformulierung (uriVesc®) besondere pharmakologische Eigenschaften, durch die eine optimierte Behandlung bei verbesserter Verträglichkeit erreicht wird. Hierüber diskutierten führende Experten auf einem Symposium der Firma Rottapharm/Madaus anlässlich des diesjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Düsseldorf.

Trosipiumchlorid als Einmalgabe – Steigerung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

Durch die spezielle Galenik und die neue Darreichungsform des Trosipiumchlorids konnten die Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zur bisherigen immediate-release-Form verbessert werden, berichtete PD Dr. Ch. Gratzke (München). „In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Trosipiumchlorid zu einer signifikanten Verbesserung

der Symptome der überaktiven Blase, wie Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang mit oder ohne Inkontinenz, bei geringer Nebenwirkungsrate führt“, erläuterte Gratzke.

Wirksamkeit und Sicherheit von uriVesc® wurden in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien an insgesamt 1 165 OAB-Patienten überprüft: Bei den Patienten der Verumgruppe wurde bereits nach den ersten Tagen eine signifikante Verbesserung der Symptomatik beobachtet. Im Verlauf der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase kam es zu einer weiteren deutlichen Verbesserung der Miktionshäufigkeit und der täglichen Inkontinenzepisoden. Nach den 12 Wochen konnten die Patienten aus der Placebo-Gruppe Trosipiumchlorid erhalten. Nach 9 Monaten kam es bei diesen Patienten zu einem vergleichbaren Rückgang der Miktionsfrequenz (Abb.). Bezüglich der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zu oralen antimuskarinischen Wirkstoffen gemeldet werden, wies uriVesc® die niedrigste Inzidenz unerwünschter Ereignisse wie trockener Mund, Verstopfung und Kopfschmerzen auf.

Trosipiumchlorid – das Anticholinergikum mit besonderer Molekülstruktur

Anticholinergika weisen unterschiedliche Nebenwirkungsprofile auf, betonte Prof. Dr. H. Madersbacher (Innsbruck). Klinisch bedeutsam sei das insbesondere für ältere, meist multimorbide OAB-Patienten, bei denen oft eine Mehrfachmedikation berücksichtigt werden muss. Trosipiumchlorid ist das einzige Anticholinergikum, das nicht über das Cytochrom-P-450-System metabolisiert wird, und metabolische Interaktionen mit anderen Pharmaka bleiben weitestgehend

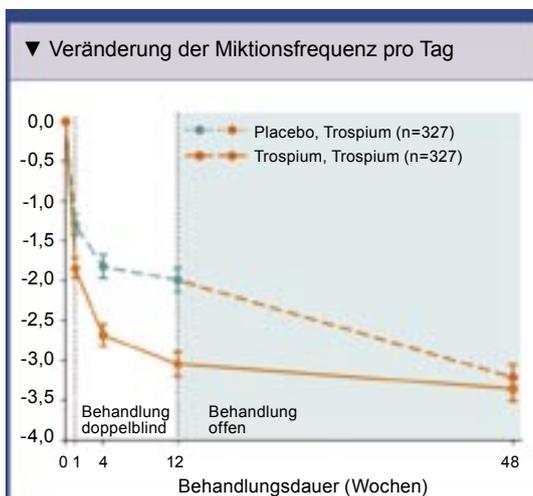
aus. Die Substanz wird bis zu 80 % unverändert renal ausgeschieden.

Aufgrund seiner hydrophilen quartären Ammoniumstruktur überwindet Trosipiumchlorid kaum die Blut-Hirnschranke. Das schützt die kognitiven Fähigkeiten; in einer Fahrsimulationsstudie kam es nicht zu einer erhöhten Fehlerate. Einer jüngst publizierten Studie zufolge wurde bei Patienten, die bereits aufgrund einer Alzheimer-Demenz Cholinesterasehemmer einnahmen, unter Trosipiumchlorid keine Verschlechterung der Kognition beobachtet (Isik AT, et al. 2009. Nutrition, Health & Aging: 672-676). In der vor kurzem veröffentlichten PRISCUS-Liste wird Trosipiumchlorid laut Madersbacher als einzige medikamentöse Alternative zu jenen Anticholinergika genannt, die als potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen klassifiziert werden. Die Möglichkeit, Trosipiumchlorid als tägliche Einmaldosis zu verschreiben, erhöhe die Compliance: Laut einer Studie zum Einfluss der Dosierungsfrequenz auf die Compliance von Patienten ist die Wahrscheinlichkeit der Therapietreue bei einer einmal täglichen Einnahme eines Medikaments mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu einer zweimal täglichen Einnahme. Die Compliance ist bei ‚Einmalgabe‘ sogar viermal höher als bei Präparaten, die drei beziehungsweise viermal täglich eingenommen werden müssen.

Fazit

Bei der Retardformulierung von Trosipiumchlorid (uriVesc®) handelt es sich um ein hoch wirksames und gut verträgliches Anticholinergikum, das aufgrund der geringen Abbruchrate besonders zur Langzeiteinnahme geeignet ist. Die spezifischen pharmakologischen Eigenschaften bieten eine Behandlungsoption für eine Reihe individueller Patientenbedürfnisse. *mk* ◀

Quelle: Pressefrühtück uriVesc® „Heterogene Patientenbilder, eine Lösung - Behandlungsfortschritt in der Therapie der überaktiven Blase“ am 24.09.2010 in Düsseldorf anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: Rottapharm-Madaus GmbH.



In der Verumgruppe zeigte sich bereits nach den ersten Tagen eine signifikante Verbesserung der Symptomatik. Im Verlauf der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Miktionshäufigkeit (Staskin D, et al. 2007).

Prostatakarzinom

Positive Effekte von GnRH-Blocker auf PSA und Alkalische Phosphatase

Vorrangiges Therapieziel bei der Behandlung des androgensensitiven Prostatakarzinoms ist die Absenkung des Testosteronspiegels unterhalb des Kastrationsniveaus. Mit dem seit ca. einem Jahr zugelassenen GnRH-Antagonisten (Degarelix, Handelsname: Firmagon®) gibt es eine neue Möglichkeit der Androgendeprivationstherapie. Prof. Kurt Miller (Berlin) sieht die Vorteile gegenüber den LHRH-Agonisten in dem fehlenden Flaire-up-Phänomen, der schnellen und tiefen Testosteronabsenkung sowie den fehlenden Microsurges. Folgeanalysen der Zulassungsstudie weisen darauf hin, dass sich die theoretischen Vorteile der Antagonisten auch in klinisch relevanten Endpunkten niederschlagen, berichtete Miller auf einer Fachpressekonferenz der Fa. Ferring Arzneimittel GmbH anlässlich des diesjährigen DGU-Kongresses in Düsseldorf.

Positive Effekte auf PSA-Response und Alkalische Phosphatase

An der großen Vergleichsstudie CS21 waren 408 Patienten mit Prostatakarzinom und einer Indikation zur endokrinen Behandlung beteiligt. Sie wurden randomisiert und für 364 Tage mit monatlichen Injektionen von 240/80 mg Degarelix (initiale Dosis/Erhaltungsdosis) oder 7,5 mg Leuprorelin behandelt. PSA und Alkalische Phosphatase (ALP) im Serum wurden monatlich bestimmt. In einer Subgruppenanalyse nach 12 Monaten erzielte Degarelix einen besseren Effekt auf den PSA-Wert, PSA-Progression sowie Progression der ALP (Marker für Knochenmetastasen) als Leuprorelin 7,5 mg. Laut Prof. Fritz Schröder (Rotterdam) wurden ein signifikant geringeres Risiko für eine PSA-Progression ($p=0,0495$) und eine schnellere PSA-Response in der Degarelix-Gruppe gezeigt (ITT-Analyse). In der Gruppe von Pa-

tienten mit PSA-Werten über 20 ng/ml wurde eine signifikant längere Zeit bis zur PSA-Progression erreicht ($p=0,0436$). Ein schnelles und anhaltendes Absinken des PSA-Wertes signalisiert, dass die Therapie anspricht. Patienten mit Metastasen oder einem Anfangs-PSA-Wert von ≥ 50 ng/ml zeigten eine stärkere Reduktion der ALP-Werte. ALP-Anstieg wurde lediglich zwischen Tag 224 und 364 in der Subgruppe, in der die Patienten mit Leuprorelin behandelt wurden, beobachtet.

Diese Befunde schaffen eine neue Arbeitshypothese und sollten Anlass zu weiteren Untersuchungen sein, regte Schröder beim Vorstellen der vorliegenden Daten in Düsseldorf an. *Red.* ◀

Quelle: Pressekonferenz „Welche Rolle spielt Testosteron bei PCa und bei hypogonadalen Patienten?“ am 23.09.2010 in Düsseldorf anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: Ferring Arzneimittel GmbH.

IMPRESSUM

andrologen.info
8. Jahrgang 2010
www.andrologen.info

Herausgeber:
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler
Dr. med. Heribert Schorn

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

Bilder/Grafiken:
M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:
Dr. Ingo Drehmer
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

Layout/Satz:
Tobias Schindler

Wissenschaftlicher Beirat:
Dr. med. A. Bannowsky
Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. T. Klotz
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. H.-J. Luboldt
Dr. med. S. Machtens
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:
Maria Weber

Anzeigenpreise:
Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2010

Druckauflage: 4 500
(IVW-geprüft 2. Quartal 2010)



Druck:
Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:
6 x im Jahr

Abonnement:
Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),
Einzelheft: Euro 15,-
für Studenten Euro 45,-
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per email: abo@andrologen.info

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: 1611-8790

