

mit
Uro-Onkologie

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

Immunologie des PCa:
Immunüberwachung, Immuno-
editing und immuntherapeutische
Ansätze

Nierenzellkarzinom

Neubewertung des Lymphknoten-
Staging

Blasenkrebs

Gemcitabin + Paclitaxel: Verlängerte
Therapie vs. Kurzzeitbehandlung

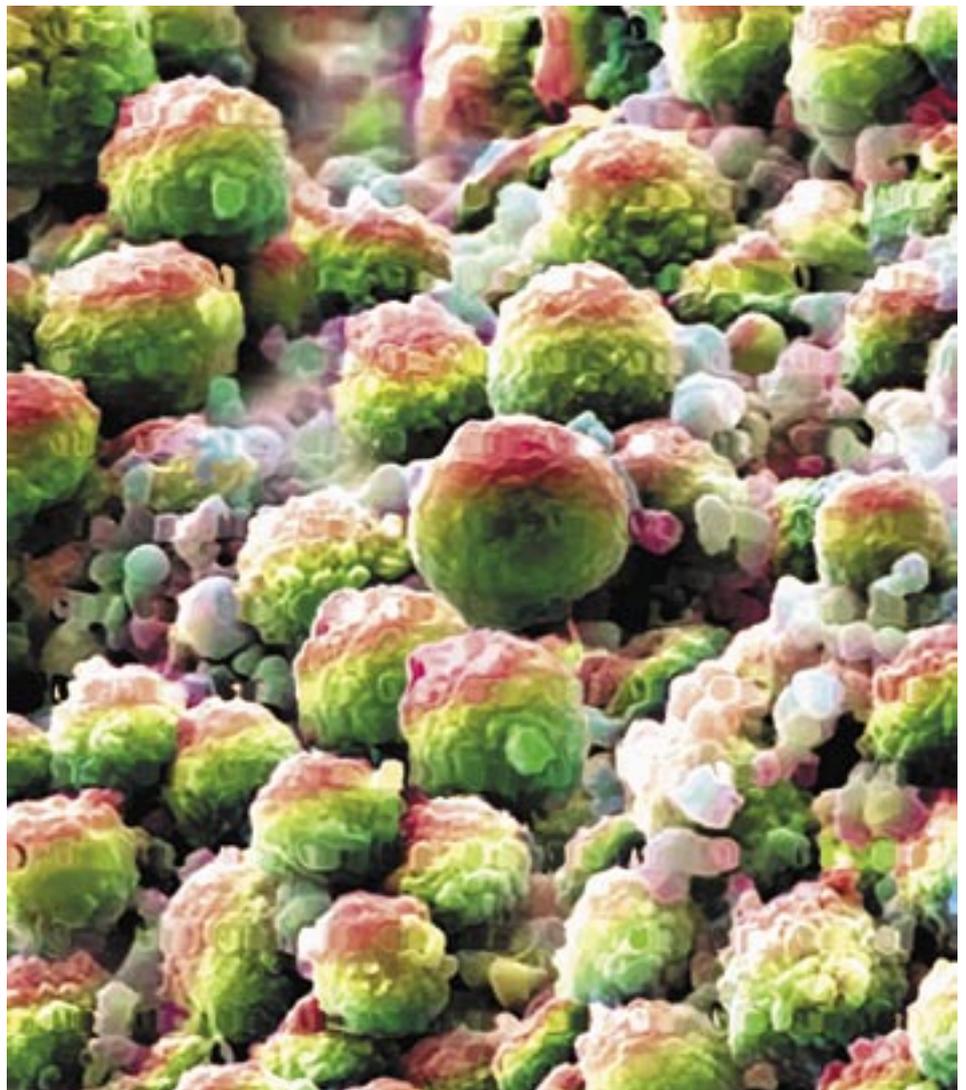
Andrologie/Urologie

Nykturie und depressive Sympto-
me bei Männern

Hypogonadismus und ED bei ho-
hem Konsum von Soja-Produkten

Androgen-regulierte VEGF-Expres-
sion in den Corpora cavernosa

Adipositas beeinträchtigt Lebens-
qualität und Sexualfunktion



auch im Internet: www.andrologien.info



Anzeige

Inhalt

Fachliteratur

- 28_Hypogonadismus und erektile Dysfunktion bei hohem Konsum von Soja-Produkten
- 29_Erektile Dysfunktion: Erhöhte Prävalenz bei Psoriasis-Patienten
- 29_Androgen-regulierte VEGF-Expression in den Corpora cavernosa
- 30_Erhöhte Gesundheitsrisiken auch in Verbindung mit leichter ED
- 30_Sarkopenie: Rolle des entwicklungsbiologischen Einflusses
- 31_Sicherheit der Therapie mit parenteralem Testosteron-Undecanoat
- 32_Erhöhhtes LH als Prädiktor für ischämische Herzkrankheit
- 34_Adipositas beeinträchtigt Lebensqualität und Sexualfunktion
- 34_Nykturie und depressive Symptome bei Männern

Meldung

- 35_Gesundheitliche Folgen von Doping im Breitensport

Uro-Onkologie

- 36_Immunologie des Prostatakarzinoms
Immunüberwachung, Immunoediting und immuntherapeutische Ansätze

Blasenkrebs

- 41_Gemcitabin plus Paclitaxel: Kurzzeit- versus verlängerte Therapie

Nierenzellkarzinom

- 41_Neubewertung des Lymphknoten-Staging
- 42_Sorafenib plus Interleukin-2 (IL-2) versus Sorafenib alleine
- 42_Prognosefaktoren bei der First-line-Therapie mit Sunitinib oder IFN- α

Pharmainformationen

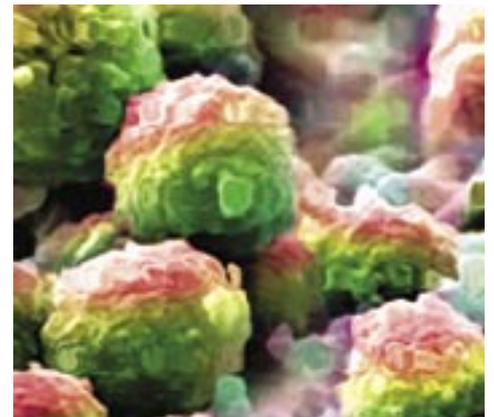
- 43_Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms
Vinflunin bringt Vorteile bezüglich des Überlebens und der Verträglichkeit
- 44_Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
Jevtana® – Erste zugelassene Second-line-Therapie nach Docetaxel
- 45_BPH-Therapie: Frühzeitiger Einsatz von Tamsulosin/Dutasterid kann Komplikationen vorbeugen
- 46_Meldungen/Kongressankündigung
- 47_Impressum



35_Doping und gesundheitliche Folgen



36_Uro-Onkologie



Titelbild: Prostatakrebszellen (immun-histochemische Färbung).

Hypogonadismus und erektile Dysfunktion bei hohem Konsum von Soja-Produkten

Über eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen reproduktiven Gesundheit bei hoher Exposition mit den in Soja-Produkten enthaltenen Phytoestrogenen (Isoflavonen) liegen sich teilweise widersprechende Daten vor. Diesbezüglich wurde aktuell der Fall eines 19-jährigen Mannes dokumentiert, bei dem sich Hypogonadismus und erektile Dysfunktion (ED) mit dem exzessiven Konsum von Soja-Produkten in Verbindung bringen ließ.

Soja enthält die Iso avone Genistein und Daidzein mit gemischten Estrogenrezeptor-Agonist/Antagonist-Effekten. Neben Hinweisen auf ein verringertes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten treten zunehmend auch Berichte zu negativen Wirkungen bei Männern in den Vordergrund.

Bei dem Fall eines 19-jährigen Studienanwärters kam es unvermittelt binnen 12 Monaten zum vollständigen Verlust der Libido und zu ED. Die Anamnese des jungen Mannes beinhaltete außer einem adäquat behandelten Diabetes mellitus Typ 1 keine weiteren gesundheitlichen Defizite, anhand deren sich der plötzliche Verlust der Sexualfunktion hätte ableiten lassen.

Die hormonellen Laborparameter ergaben einen im unteren Normbereich liegenden Spiegel an Gesamttestosteron (3,39 ng/ml) und einen erheblich unterhalb der Norm liegenden Spiegel an freiem Testosteron (35,5 pg/ml). Der prozentuale Anteil des freien Testosterons betrug 0,95 %. Der Spiegel an unkonjugiertem Dehydroepiandrosteron (DHEA) war mit 1,976 µg/dl deutlich erhöht.

Nach seinen Ernährungsgewohnheiten befragt, gab der Patient an, vor Einsetzen der Symptome damit begonnen zu haben, sich nur noch veganisch zu ernähren. Hierbei nahm er eine große Menge an Soja-Produkten mit täglich ca. 360 mg Iso avonen zu sich. Bei norma-

ler westlicher Ernährungsweise werden nur ca. 2 mg/d an Iso avonen zugeführt. Nach Absetzen der veganischen Ernährungsweise besserten sich die Symptome innerhalb von 12 Monaten und die Sexualfunktion normalisierte sich. Parallel dazu normalisierten sich die hormonellen Parameter innerhalb von zwei Jahren. *Red.* ◀

Sexualhormon-Defizite infolge exzessiven Konsums von Soja-Produkten im Rahmen einer veganischen Ernährungsweise können zu Hypogonadismus und ED führen.

Die diskrepante Datenlage zur symptomatischen Beeinflussung der Testosteronspiegel durch den Verzehr von Soja-Produkten lässt sich sicher teilweise auf eine unterschiedlich hohe Exposition mit Isoflavonen zurückführen. Die im aktuellen Fall ermittelte Aufnahme von 360 mg/d liegt erheblich über der anderer Untersucher.

Siepmann T, Roofeh J, Kiefer FW, Edelson DG, 2011. Hypogonadism and erectile dysfunction associated with soy product consumption. *Nutrition* doi: 10.1016/j.nutr.2010.10.018.

Erektile Dysfunktion: Erhöhte Prävalenz bei Psoriasis-Patienten

Es gibt Anzeichen für eine Verbindung zwischen Psoriasis und atherosklerotischen Krankheiten. Da atherosklerotisch veränderte Arterien und Arteriole des Beckens als häufige Ursache von ED gelten, wurde hypothesisiert, dass Erektionsstörungen bei Patienten mit Psoriasis vermehrt vorkommen.

In der Pilotstudie wurden aufeinander folgende sexuell aktive erwachsene männliche Patienten zweier dermatologischer Ambulanzen britischer Lehrkrankenhäuser gebeten, Fragebögen [Dermatology Life Quality Index (DLQI) und die 5-Punkte-Version des International Index of Erectile Function (IIEF-5)] auszufüllen. Nach ihrer dermatologischen Diagnose wurden die teilnehmenden Männer in zwei Gruppen eingeteilt: „Psoriasis“ und „andere Diagnosen“. Letztere Gruppe diente als Kontrollgruppe.

In der Psoriasis-Gruppe lag der mittlere DLQI Score höher als bei den Kontrollen, was darauf hinweist, dass die Lebensqualität bei Psoriasis stärker beeinträchtigt ist als das bei dermatologischen Patienten allgemein der Fall ist. Mit 12 % gegenüber 5 % waren Diabetiker unter den Psoriasis-Patienten deutlich häufiger vertreten. Bei 53 von 92 Patienten mit der Diagnose Psoriasis (58 %) wurde ein auf ED hinweisender IIEF-5 Score ≤ 21 ermittelt. In der Kontrollgruppe waren es 64 von 130 (49 %). *Red.* ◀

Die Ergebnisse der Befragung von dermatologischen Patienten nach Erektionsproblemen ergaben Hinweise auf eine Verbindung zwischen Psoriasis, ED und Atherosklerose.

Aufgrund ihrer Ergebnisse meinen die Autoren, dass die Bewertung der Sexualfunktion als Bestandteil der ganzheitlichen Versorgung von dermatologischen Patienten von Bedeutung sei. Bei dokumentierter ED erweist sich ein Screening auf kardiovaskuläre Risikofaktoren als erforderlich.

Goulding JMR, Price CL, Defty CL, et al. 2011. Erectile dysfunction in patients with psoriasis: increased prevalence, an unmet need, and a chance to intervene. *Br J Dermatol* 164:103-109.

Androgen-regulierte VEGF-Expression in den Corpora cavernosa

Androgen-abhängige Gewebeveränderungen im Penis werden mit Einflüssen auf die Expression parakriner Wachstumsfaktoren in Verbindung gebracht. Diesbezüglich wurde am Rattenmodell untersucht, wie sich Kastration und Testosteronsubstitution auf die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) im penilen Gewebe auswirken.

Ein verringerter Gehalt an glatter Muskulatur und fibrotische Veränderungen in den Corpora cavernosa tragen wesentlich zu vaskulär be-

dingter ED bei. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass durch Androgendeprivation hervorgerufene Störungen der Erektionsfunktion mit einer signifikanten Abnahme der trabekulären glatten Muskulatur und der Einlagerung von Bindegewebe in den Penis einhergehen.

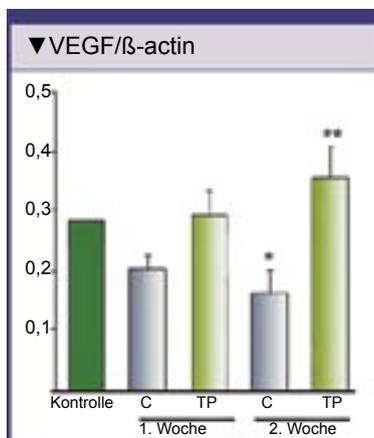
In der aktuellen Untersuchung wurden orchietomierte Ratten entweder mit Testosteron substituiert oder unbehandelt gelassen. Die erektile Funktion dieser Tiere und die von intakten Kontrolltieren wurde durch Bestimmung des intrakavernösen Drucks nach Stimulation der Nn. cavernosi geprüft. Ferner wurde die Expression von VEGF gemessen.

Bei den orchietomierten Tieren sank der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau und normalisierte sich bei Testosteronsubstitution.

Durch Nervenstimulation ließ sich bei den kastrierten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe nur eine signifikant

schwächere erektile Reaktion auslösen. Hingegen war die erektile Reaktion bei den mit Testosteron substituierten Tieren nicht von der bei den Kontrolltieren zu unterscheiden.

Die VEGF-Immunreaktivität war in unbehandelten kastrierten Ratten deutlich niedriger als bei den Kontrollen. Sie stieg bei Behandlung mit Testosteron deutlich an. Die Konzentration an VEGF-Protein war bei unbehandelten kastrierten Tieren signifikant niedriger als bei den Kontrollen und normalisierte sich bei Testosteronsubstitution (**Abb.**). *Red.* ◀



Effekt der Orchietomie und der Testosteronsubstitution auf den VEGF-Spiegel. C=unbehandelte kastrierte Tiere, TP=kastrierte mit Testosteronpropionat behandelte Tiere, * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe, ** $p < 0,05$ im Vergleich zur Gruppe unbehandelter kastrierter Tiere.

Im Rattenmodell wird die VEGF-Expression in den Corpora cavernosa durch Kastration supprimiert und durch nachfolgende Testosteronsubstitution wieder angehoben.

Hierin bestätigt sich die Bedeutung der Androgene für den Erhalt der erektilen Funktion. Zahlreiche direkte und indirekte Anhaltspunkte sprechen dafür, dass Testosteron auch bei Männern für den Erhalt der erektilen Funktion eine essenzielle Funktion hat.

Hwang EC, Oh KJ, Jung SI, et al. 2011. Effects of androgen on the expression of vascular endothelial growth factor in the penile corpus cavernosum. Urology doi: 10.1016/j.urology.2011.01.036.

Erhöhte Gesundheitsrisiken auch in Verbindung mit leichter ED

Bei Männern mit leichter erektiler Dysfunktion (ED) wird in der klinischen Praxis oft versäumt, weiter nach ED-assoziierten Risikofaktoren zu fahnden. Inwieweit solche Patienten jedoch bereits vermehrt typische, mit einer ED im Zusammenhang stehende kardiovaskuläre und Stoffwechseleränderungen entwickelt haben, wurde an einem Kollektiv von Männern mit leichter ED untersucht.

Bei Männern mit ED wurde in klinischen Prüfungen ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und Diabetes mellitus ermittelt. Störungen der endothelialen Funktion gelten als gemeinsamer ätiologischer Faktor für ED und kardiovaskuläre Krankheiten. Der Schweregrad einer ED kann prädiktiv genutzt werden, um das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse abzuschätzen.

Daten zu Komorbiditäten und der Medikation in einem Kollektiv von Männern mit leichter ED (International Index of Erec-

tile Function [IIEF] Score 22-25) wurden mit denen von Teilnehmern an Studien zur Wirksamkeit von PDE5-Hemmern (Kontrollen) verglichen.

Die Männer mit leichter ED waren im Durchschnitt jünger als in der Kontrollpopulation (50±12 vs. 55±11 Jahre), und ihre Erektionsschwäche bestand erst kürzere Zeit (3,5±3,2 vs. 4,6±4,7 Jahre). Die Prävalenz von Komorbiditäten im Zusammenhang mit der ED war in beiden Gruppen ähnlich hoch: Bluthochdruck 26,1% vs. 32,8%, Diabetes mellitus 13,6% vs. 22,1%, Dyslipidämie 12,5% vs. 11,7%, Hypercholesterinämie 12,5% vs.

9,5%, benigne Prostatahyperplasie 9,7% vs. 9,9% und Depressionen 6,3% vs. 5,6%. Auch bei den Medikationen bestand zwischen den Vergleichskollektiven kein signifikanter Unterschied. *Red.* ◀

Männer mit nur leichter ED weisen ähnliche Risikofaktoren auf, wie sie in Interventionsstudien bei ED-Kollektiven generell festgestellt wurden.

Dieser Befund macht deutlich, dass auch Männer, bei denen nur leichte Erektionsstörungen diagnostiziert wurden, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und Stoffwechselkrankheiten behaftet sind und daher entsprechende Screening-Maßnahmen veranlasst werden sollten.

Lee JC, Bénard F, Carrier S, et al. 2010. Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? *BJU Int* 107:956-960.

Sarkopenie: Rolle des entwicklungsbiologischen Einflusses

Bei Männern besteht ein Zusammenhang zwischen geringem Geburtsgewicht und reduzierter Muskelmasse und Muskelkraft im Alter (Sarkopenie). Das führt zu der Annahme, dass entwicklungsbiologische Einflüsse bei Sarkopenie eine Rolle spielen. Diesbezüglich wurde untersucht, ob sich ein geringes Geburtsgewicht bei älteren Männern an der Skelettmuskel-Morphologie bemerkbar macht.

Der Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft im Alter wird insgesamt durch die verringerte Zahl und Größe der Muskelfasern verursacht. Doch der Verlust an Muskelmasse korreliert nicht notwendigerweise mit dem Verlust an Muskelkraft. Junge Männer können stärker und ältere Männer schwächer sein, als es anhand ihrer Muskelmasse anzunehmen wäre.

Bei 99 Männern im Alter von 68 bis 76 Jahren, deren Geburtsgewicht be-

kanntermaßen entweder ≤3,18 kg oder ≥3,63 kg betragen hatte, wurden Untersuchungen der Beinmuskulatur einschließlich einer Biopsie des Musculus vastus lateralis vorgenommen.

Bei älteren Männern mit niedrigem Geburtsgewicht war der Muskelfaser Score (Fasern Kilogramm pro Quadratmillimeter) signifikant niedriger als bei den Altersgenossen mit höherem Geburtsgewicht (1,5x10³ vs. 1,7x10³). Die Signifikanz wurde bei Korrekturen für Alter, Körpergröße und körperliche Aktivi-

tät abgeschwächt. Zudem bestand der Trend zu einer verringerten Muskelfaserdichte (Fasern pro Quadratmillimeter) bei niedrigem Geburtsgewicht. *Red.* ◀

Bei älteren Männern mit einem Geburtsgewicht ≤3,18 kg wurde im Mittel ein niedrigerer Muskelfaser Score als bei Männern mit einem Geburtsgewicht ≥3,63 kg ermittelt.

Dies lässt vermuten, dass entwicklungsbiologische Einflüsse auf die Morphologie der Skelettmuskulatur als Erklärung für den mehrfach berichteten Zusammenhang zwischen geringem Geburtsgewicht und Sarkopenie herangezogen werden können.

Patel HP, Jameson KA, Syddall HE, et al. 2011. Developmental influences, muscle morphology, and sarcopenia in community-dwelling older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* doi:10.1093/gerona/glr020.

Sicherheit der Therapie mit parenteralem Testosteron-Undecanoat über mindestens 24 Monate

Aktuell wurden Sicherheitsparameter einer über 24 Monate andauernden Behandlung zumeist älterer hypogonadaler Männer mit parenteralem Testosteron-Undecanoat (TU) überprüft.

In einer Vielzahl von Studien mit verschiedenen Testosteron-Formulierungen über unterschiedlich lange Behandlungszeiträume sind insbesondere hinsichtlich Polyzythämie, Symptomen des unteren Harntrakts und Prostataerkrankungen keine nicht akzeptablen Risiken registriert worden. Demzufolge besteht heute weitgehender Konsens darüber, hypogonadale ältere Männer verantwortungsbewusst, den Richtlinien entsprechend, mit Testosteron behandeln zu können.

Das Studienkollektiv umfasste 122 hypogonadale Männer (59,6±8,0 Jahre; 18 bis 83 Jahre), deren Ausgangs-Testoste-

ronspiegel zwischen 5,8 und 12,1 nmol/l lag. Die Behandlung mit parenteralem TU wurde über 24 Monate beobachtet.

Der Serum-Testosteronspiegel stieg bei den Teilnehmern nach drei Monaten von ausgangs durchschnittlich 9,3±1,7 auf 14,9±4,5 nmol/l und stabilisierte sich nach sechs Monaten bei 19,2±4,6 nmol/l. Der International Prostate Symptoms Score (IPSS) sank während des 24-monatigen Behandlungszeitraums konstant (Abb. A). Der Spiegel an Prostata-spezifischem Antigen (PSA) schwankte leicht, erhöhte sich aber nicht signifikant (Abb. B). Der Hämatokrit erhöhte sich während der ersten 15 Monate signifikant und ging danach in eine Plateau-

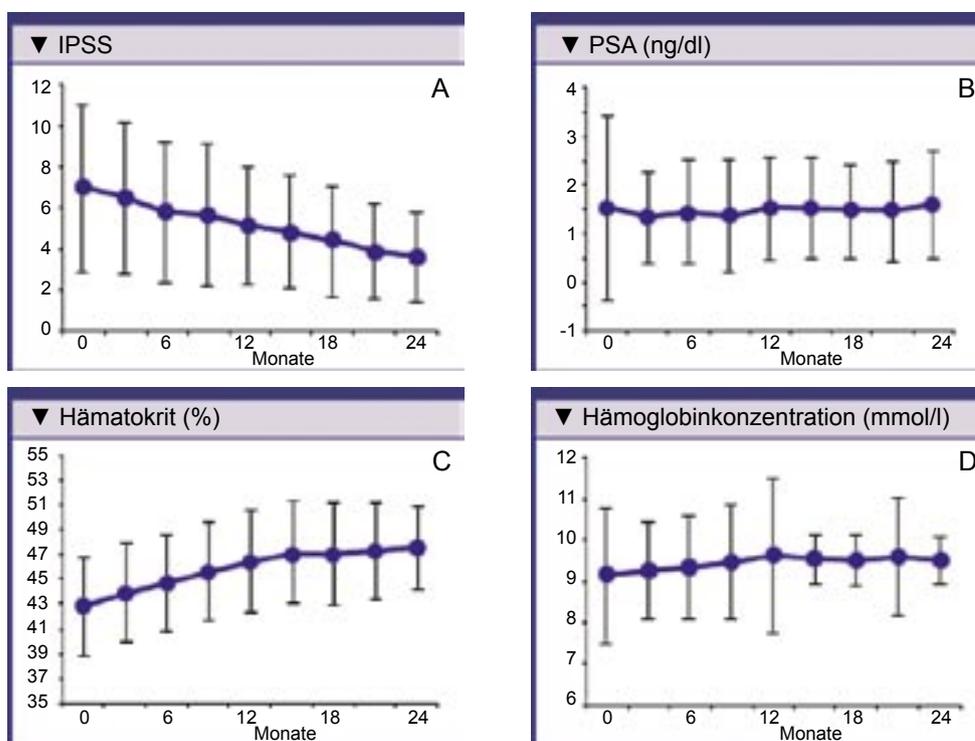
phase über (Abb. C). Eine signifikante Erhöhung wurde auch beim Hämoglobin registriert (Abb. D).

Ferner nahm das residuelle Blasenvolumen über den Behandlungszeitraum signifikant ab. Das Prostata-volumen blieb hingegen konstant. *Red.* ◀

Hinsichtlich der Sicherheit für Prostata und Hämatopoese erwies sich die Behandlung hypogonadaler älterer Männer mit parenteralem Testosteron-Undecanoat als hinreichend vertretbar.

Die Befunde der Studie bestätigen im Wesentlichen vorausgegangene Ergebnisse zur Substitution älterer Männer mit Testosteron. Insbesondere wird deutlich, dass die Risiken für die Prostata und die Erythropoese überschaubar und akzeptabel sind.

Haider A, Gooren LJG, Padungtod P, Saad F, 2010. A safety study of administration of parenteral testosterone undecanoate to elderly men over minimally 24 months. *Andrologia* 42:349-355.



Sicherheitsparameter über den 24-Monatigen Zeitraum der Behandlung mit parenteralem Testosteron-Undecanoat. IPSS=International Prostate Symptoms Score (Haider A, et al. 2010).

Erhöhtes LH als Prädiktor für ischämische Herzkrankheit bei älteren Männern

In der Health in Men Study wurde untersucht, ob alters-assozierte Veränderungen des Testosterons, der mit ihm in Verbindung stehenden Hormone, des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) und des Luteinisierungshormons (LH) als Prädiktor einer ischämischen Herzkrankheit fungieren.

Sexualhormone scheinen Schlüssel-funktionen im kardiovaskulären System einzunehmen. Ein niedriger Testosteronspiegel steht im Zusammenhang mit arterieller Steifheit, einer erhöhten Intima-Media-Dicke und einem verringerten Aortadurchmesser – alles Prädiktoren kardiovaskulärer Krankheitsereignisse.

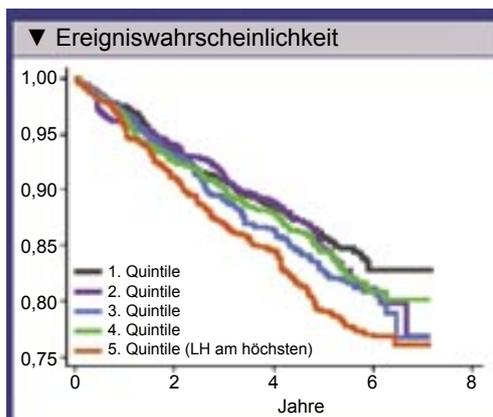
In den Jahren 2001 bis 2004 unterzogen sich im Rahmen der Health in Men Study 3 637 Männer im Alter von 70 bis 88 Jahren einer Untersuchung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und der Bestimmung ihrer Testosteron-, SHBG- wie auch LH-Spiegel. Die Teilnehmer wurden bis 2008 anhand elektronischer Dateien nachverfolgt, wobei Ereignisse ischämischer Herzkrankheiten (Krankenhouseinweisung oder Tod) erfasst wurden.

Während der durchschnittlichen Beobachtungsdauer kam es bei 618 Männern (17 %) zu einem Ereignis – davon

160 mit fatalem Ausgang. Bei Männern, deren Ausgangswert an freiem Testosteron relativ hoch lag, wurden deutlich weniger Ereignisse als im Gesamtkollektiv registriert. Der Zusammenhang bestand auch nach Korrekturen für Alter und Taille-Hüft-Verhältnis, nicht aber bei Einbeziehung einer bestehenden ischämischen Herzkrankheit und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. Kein Zusammenhang wurde zwischen SHBG und ischämischer Herzkrankheit ermittelt. Ein hoher LH-Spiegel erwies sich als Prädiktor eines Ereignisses (fatale und nicht fatale) in Verbindung mit ischämischer Herzkrankheit (**Abb.**). *Red. ◀*

Die Fehlregulierung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse erwies sich als Risikofaktor für ischämische Herzkrankheiten.

Es bleibt zu prüfen, ob dem LH eine unabhängige Rolle in der Pathogenese ischämischer Herzkrankheiten zukommt. Der Zusammenhang zwischen ischämischer Herzkrankheit und Testosteron war zwar nicht statistisch signifikant, doch es schien ein abgestufter Zusammenhang zwischen Krankheitsrisiko und niedrigen Testosteronspiegeln zu bestehen, so dass ein Androgendefizit in der Ätiologie ischämischer Herzkrankheiten eine Rolle spielen könnte.



Kaplan-Meier-Kurven für fatale und nicht fatale Ereignisse im Zusammenhang mit ischämischer Herzkrankheit gesondert nach Quintilen des LH-Spiegels.

Hyde Z, Norman PE, Flicker L, et al. 2011. Elevated luteinizing hormone predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study. Eur J Endocrinol Feb. 1 [Epub ahead of print].

Anzeige

Adipositas beeinträchtigt Lebensqualität und Sexualfunktion

In einer multizentrischen europäischen Studie wurde bei Männern nach einem Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und Beeinträchtigungen der körperlichen, psychischen und sexuellen Funktionen gefahndet.

Longitudinale Untersuchungen lassen erkennen, dass die rascheste Zunahme des Körpergewichts bei den jungen Erwachsenen stattfindet. Nach dem fünften Lebensjahrzehnt findet nur noch eine mäßige Gewichtszunahme statt.

Für die aktuelle Querschnittsstudie wurden 3 369 Männer im Alter von 40 bis 79 Jahren aus acht europäischen Zentren randomisiert ausgewählt. Adipositas wurde anhand des Body Mass Index (BMI) und des Bauchumfangs ermittelt. Die Männer beantworteten die Short Form-36 (SF-36) Health Survey und den Beck's Depression Inventory (BDI).

Abschließend füllten die Teilnehmer den EMAS sexual function questionnaire (EMAS-SFQ) aus.

Im Studienkollektiv waren 814 Männer adipös (BMI ≥ 30 kg/m²), und bei 1 171 Teilnehmern betrug der Bauchumfang mehr als 102 cm. Jeder vierte Mann war nicht fähig, sich körperlich anstrengend zu betätigen. Bei 22 % der Männer lag nur geringes sexuelles Verlangen vor und 40 % hatten selten morgendliche Erektionen.

Betrag der BMI mehr als 30 kg/m² und der Bauchumfang mehr als 102 cm wurde zumindest ein Symptom verminderter physischer, psychologischer oder sexueller Funktion bei 41 %, 43 % und 73 % der Männer ermittelt.

Funktionelle Einschränkungen waren auch unter Männern mit einem BMI < 30 kg/m² häufig anzutreffen, wenn der Bauchumfang mehr als 102 cm betrug. Andererseits waren Einbußen der physischen und sexuellen Gesundheit bei Männern mit einem BMI > 30 kg/m² seltener, wenn der Bauchumfang weniger als 102 cm betrug. *Red.* ◀

Bei Männern mit großem Bauchumfang – auch wenn sie nicht adipös sind – wurde eine niedrige Lebensqualität mit beeinträchtigten körperlichen, psychischen und sexuellen Funktionen ermittelt.

Der Bauchumfang hat offenbar für verschiedene physische und psychische Funktionsstörungen eine größere Bedeutung als der BMI.

Han TS, Tajar A, O'Neill TW, et al. 2011. Impaired quality of life and sexual function in overweight and obese men: The European Male Ageing Study Eur J Endocrinol. Apr 1. [Epub ahead of print].

Nykturie und depressive Symptome

Die Verbindung von Nykturie und depressiven Symptomen wurde bei einem Kollektiv männlicher urologischer Patienten mithilfe zweier Fragebögen untersucht.

Nykturie hat negative Auswirkungen auf die Lebensqualität. Bereits frühere Daten las-

sen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nykturie und Depressionen erkennen.

In zwei urologischen Kliniken wurden von insgesamt 547 urologischen Patienten die Fragen des American Urological Association Symptom Score (AUA-SS) und der Geriatric Depression Score (GDS) beantwortet.

Bei 17 % der 547 Studienteilnehmer mit einem mittleren Alter von 58 Jahren ergab das Screening auf Depressionen ein positives Ergebnis (GDS > 5). In der Gruppe von Patienten mit Depressionen wurden durchschnittlich 2,7 Nykturie-Episoden pro Nacht ermittelt, während es bei den Männern ohne De-

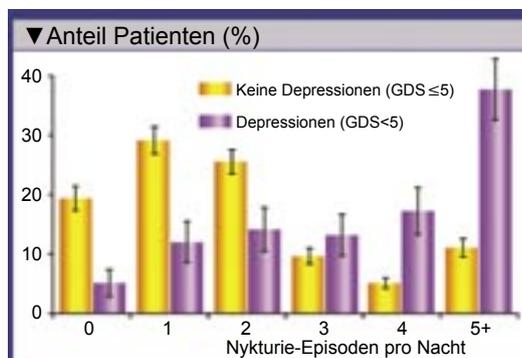
pressionen nur 1,9 Episoden waren. Patienten mit fünf oder mehr Nykturie-Episoden pro Nacht hatten gegenüber Männern ohne Nykturie ein 6,5-fach erhöhtes Risiko für Depressionen (**Abb.**).

Ferner litten die meisten Patienten mit ≥ 4 Nykturie-Episoden unter depressiven Symptomen, während bei den Männern mit ≤ 1 Nykturie-Episoden nur eine Minderheit Depressionen hatte. *Red.* ◀

Bei Männern mit Depressionen wurde eine erhöhte Anzahl nächtlicher Toilettengänge registriert.

Bei Patienten mit einer erhöhten Frequenz an Nykturie-Episoden pro Nacht sollte den Urologen veranlassen, auch eine Untersuchung der mentalen Gesundheit anzuregen.

Johnson TV, Abbasi A, Ehrlich SS, et al. 2011. Nocturia associated with depressive symptoms. Urology 77:183-186.



Verteilung der Häufigkeit von Nykturie-Episoden nach Depressionsstatus (Johnson TV, et al. 2011).

Große Muskelpakete, aber keine Spermien Gesundheitliche Folgen von Doping im Breitensport

Ob Anabolika und Wachstumshormone im Kraftsport oder hoch dosierte Schmerzmittel vor dem Stadtmarathon – leistungssteigernde Substanzen sind im Breitensport an der Tagesordnung.

Angesichts von mehr als einer Million Freizeitsportlern, die, laut Expertenschätzung, in Deutschland regelmäßig oder gelegentlich zu Dopingsubstanzen oder Medikamenten greifen, warnt die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) vor den urologischen Folgeerkrankungen. Vor allem Kraftsportler riskieren durch die Einnahme anaboler Wirkstoffe Impotenz, Unfruchtbarkeit, Brustwachstum und Nierenschäden. „Mangels Dopingkontrollen im Freizeitsport müssen wir auf verstärkte öffentliche Aufklärung setzen“, so DGU-Pressesprecherin Prof. Dr. Sabine Kliesch (Münster).

Langzeitfolgen oft unterschätzt

„Die Langzeitfolgen werden von den jungen Männern unterschätzt“, mahnt die Chefärztin des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster. Zu groß ist ihr Wunsch nach schneller Leistungssteigerung oder der prestigeträchtigen Traumfigur. Die Erkenntnis kommt den vermeintlich starken Männern oft erst,



wenn sie als Patienten beim Urologen vorstellig werden. „Weil sie ihre Erektionsfähigkeit eingebüßt haben, der Kinderwunsch versagt bleibt oder weil sie unter einer Gynäkomastie leiden“, sagt Kliesch.

Anabolikaanwendung und die gesundheitlichen Folgen

Bei der Gynäkomastie sei ein erhöhtes Risiko für Karzinome nicht auszuschließen, ergänzt Sportmediziner und Dopingexperte Prof. Dr. Wilhelm Schänzer (Köln). Er weist zudem auf die Gefahr irreversibler Leberschäden, von Leberkrebs sowie der Schädigung des Herz-Kreislaufsystems von Arteriosklerose bis Herzinfarkt hin. „Normalerweise senkt Sport die ungesunden Blutfette. Unter Anabolikaanwendung aber tritt der gegenteilige Effekt ein. Die Konzentration der HDL-Fetteiweiße im Blut wird erniedrigt während sich die LDL-Fetteiweiße erhöhen und das Arteriosklerose-Risiko steigt“, so Schänzer. Darüber hinaus drohen Aggression, Depression und die typische Steroid-Akne. Bei Jugendlichen können Anabolika zu einer Verkürzung der Wachstumsphase führen.

Doping mit Testosteron

Dopingexperten gehen in Deutschland allein im Kraftsport von 200 000 bis 400 000 Konsumenten anaboler Wirkstoffe aus. Das sind Testosteron selbst und Analoge des männlichen Sexualhormons.

Ihre Einnahme lässt die natürliche Hormonproduktion versiegen, Hoden schrumpfen, Potenz und Spermienanzahl schwinden – zum Teil irreversibel. „Ob die eigene Hormonproduktion wieder einsetzt, hängt im

Einzelfall von den verwendeten Substanzen ab“, sagt Kliesch. Als letzte Chance auf Vaterschaft bleibt häufig nur die künstliche Befruchtung, aber auch dafür müsse eine ausreichende Anzahl von Spermien gewonnen werden können. „Zur Behandlung der Gynäkomastie nach Anabolika-Missbrauch ist die operative Entfernung des überschüssigen Drüsen- und Fettgewebes angezeigt“, so die Urologin. Um das Brustwachstum zu verhindern, werden in der Szene daher zusätzliche Substanzen empfohlen, die wiederum ihre eigenen Nebenwirkungen haben. „Insgesamt reduziert der Cocktail aus anabolen Wirkstoffen, Wachstumshormonen, Fettverbrennern und Ähnlichem die Lebenserwartung der Konsumenten deutlich“, resümiert Schänzer unter Bezugnahme auf eine finnische Studie. „Darunter sind viele Wirkstoffe, die aufgrund des verschärften Arzneimittelgesetzes inzwischen in der klinischen Medizin nicht mehr verordnet werden dürfen, aber im illegalen Schwarzmarkthandel angeboten werden.“ Fitnessstudios und Internet sind als probate Verbreitungswege bekannt. Spektakuläre Funde von zuletzt rund fünf Millionen Ampullen und Tabletten mit Anabolika, Hormonpräparaten, Aufputschsowie Potenzmitteln offenbaren die Dimension.

Gegenmaßnahmen: Prävention und mehr Aufklärung

Gegenmaßnahmen im Freizeitsport seien überfällig, betonen Prof. Kliesch und Prof. Schänzer. Sie sehen vor allem den Staat in der Pflicht, mehr Prävention durch frühzeitige Aufklärung in den Schulen zu ermöglichen und verstärkt gegen den illegalen Schwarzmarkthandel vorzugehen. ◀

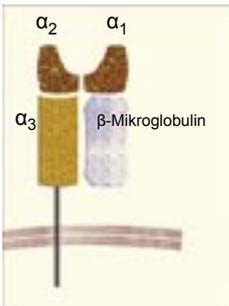
Kontakt und weitere Informationen: Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, Chefärztin Klinische Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster, Tel.: 0251 8356097.



Prof. Dr. med.
Sabine Kliesch
(Münster)

Uro-Onkologie

Immunologie des Prostatakarzinoms Immunüberwachung, Immunoediting und immuntherapeutische Ansätze



Entwicklung und Progression von Prostatakrebs – wie auch anderer Krebsentitäten – beruhen wesentlich darauf, dass sich neoplastische Zellen der Kontrolle durch das Immunsystem entziehen. In diesem Szenario spielen Entzündung und Infektion für malignitätsauslösende Ereignisse und dynamische Prozesse, die sowohl für die Eliminierung von Tumorzellen als auch für die Modulation des immunogenen Phänotyps von Tumoren verantwortlich sind, eine zentrale Rolle. Dabei stehen tumorförderliche Entzündungsprozesse und protektive Tumorimmunität gemäß dem Krebs-Immunoediting-Konzept in einem dynamischen Zusammenhang. Dieses Konzept beinhaltet unterschiedliche Phasen, in denen eine Vielzahl von Mechanismen dazu beitragen kann, dass es letztendlich zum Escape, d.h. trotz Immunkompetenz der Patienten zu unkontrolliertem Wachstum und zur Absiedelung von Metastasen kommt. Die Erforschung dieser Mechanismen hat bereits zur Entwicklung von Immuntherapien geführt, die das Immunsystem wieder in die Lage versetzen sollen, den Kampf gegen den Prostatakrebs aufzunehmen. Aufgrund positiver Ergebnisse aus Phase-III-Studien hat die amerikanische Arzneimittelbehörde Sipuleucel-T als ersten therapeutischen Impfstoff zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen [1-5].

Immunologische Verbindung zu Entzündungsprozessen und Infektion

Entzündungen der Prostata haben vielfach eine sehr komplexe Ätiologie. Abgesehen von einer Minderheit der Fälle, in denen sich eine akute oder chronische bakterielle Infektion nachweisen lässt, wird deutlich häufiger ein Entzündungsgeschehen ohne nachweisbare Infektion beobachtet (chronische Prostatitis/chronisches Beckenbodenschmerzsyndrom [CP/CPPS]).

Zwischen entzündlichen Reaktionen in der Prostata und Krebsentstehung wurde anhand epidemiologischer Daten ein Zusammenhang hergestellt: Nach einer Prostatitis ist das spätere Risiko für Prostatakrebs erhöht.

Das akute Entzündungsgeschehen ruft zunächst das angeborene Immunsystem (Makrophagen, Monozyten, natürliche Killerzellen, T-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten) auf den Plan. Häufig folgt eine erworbene (adaptive) Immunantwort zum Schutz vor Pathogenen und Krebs. Diese kann bei chro-

Das Immunsystem schützt den Organismus vor Zerstörung durch Tumorzellen und „formt“ zugleich den Krebs durch Selektionsdruck

nischen Entzündungen aber auch eine wesentliche Rolle bei der Tumorigenese spielen. Als Reaktion auf die entzündliche Reaktion entsteht genotoxischer Stress und trägt zur Initiation von Krebszellen bei. Ferner fördert die angeregte Zellproliferation den Krebs und durch verstärkte Angiogenese und Gewebsinvasion wird die Krankheitsprogression beschleunigt [2].

Bui und Schreiber (2007) formulierten die These, wonach das tumorförderliche Entzündungsgeschehen und die protektive Tumorimmunität in einem dynamischen Zusammenhang stehen. Sie wetteifern um die Dominanz bei der Entstehung von Tumorzellen und allen Stadien der Entwicklung zur klinisch manifesten Krebserkrankung [6]. Seit Kurzem ist bekannt, dass Komponenten des Immunsystems mit pro-onkotischer Aktivität in bestimmten Stadien der Krebsentwicklung auch die Induktion von Tumorimmunität fördern können. In Tumor-Modellen bei Mäusen hatte der Tumornekrosefaktor α (TNF- α) sowohl tumorförderliche als auch antitumoröse Aktivität [7].

In der Prostata finden sich häufig Viren wie humane Papillomaviren (HPV), Herpes Simplex Viren und Zytomegalievirus. Ob bzw. inwieweit Viren allerdings mit Prostatakrebs im Zusammenhang stehen, kann anhand diskrepanter Studienergebnisse nicht abschließend beurteilt werden.

In den letzten Jahren entstand eine Debatte über einen möglichen Zusammenhang zwischen dem neu entdeckten Gammaretrovirus *xenotropic murine leukemia virus-related virus* (XMRV) und Prostatakrebs. Amerikanische Untersucher fanden eine 40 %ige Prävalenz des XMRV im Prostatakrebsgewebe von Patienten, die Träger einer homozygoten R462Q-Mutation im RNaseL-Gen sind. Bei Vorliegen dieser Mutation ist die antivirale Abwehr durch Interferon Typ I gestört. Zugleich gilt diese Mutation als Suszeptibilitätsfaktor für Prostatakrebs. Andererseits stellt sich die Frage, ob die karzinogene Transformation das Prostataepithel anfällig für die Infektion mit XMRV macht, oder ob XMRV ein Prostatakrebs auslösendes Pathogen ist.

Hohn et al. (2009) untersuchten das Vorkommen XMRV-spezifischer Sequenzen in 589 Tumorproben von Prostatakrebs-Patienten der Charité in Berlin. Sie fanden bei den Männern mit unterschiedlichen Stadien der Krankheit keine Indizien einer Infektion mit XMRV. Die Untersucher schließen daraus auf eine möglicherweise beschränkte geo-

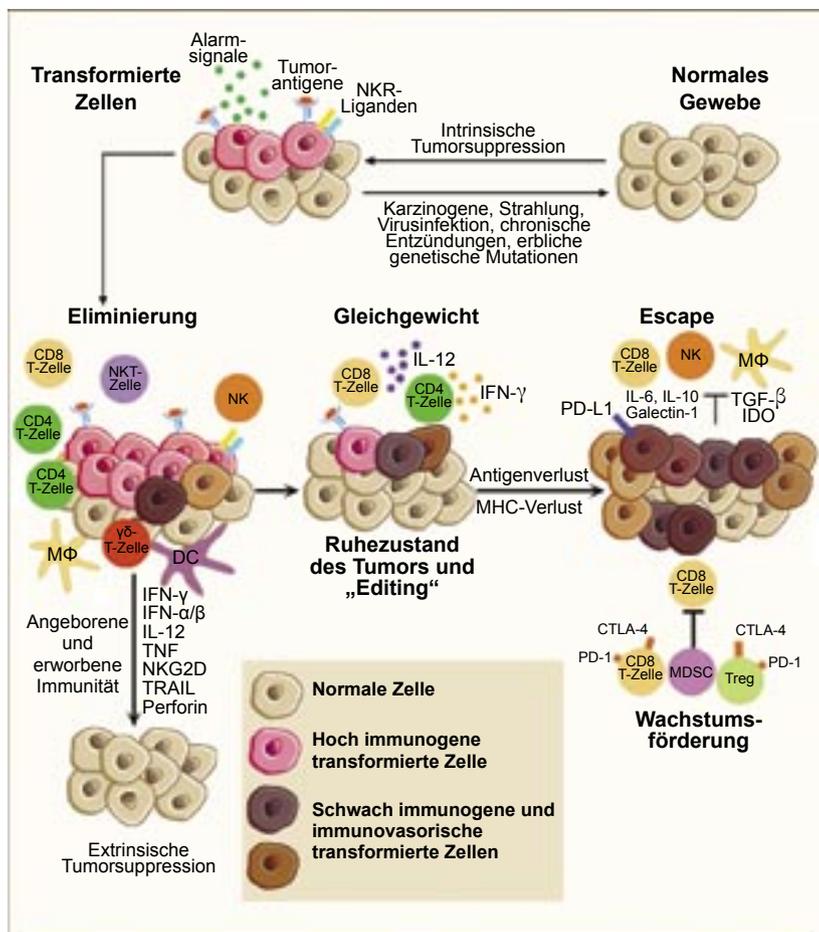


Abb. 1: Krebs-Immunoediting: Sofern intrinsische Tumorsuppressor-Mechanismen (DNA-Reparatur, Seneszenz, Apoptose) keinen Erfolg haben und es zur zellulären Transformation gekommen ist, greifen extrinsische Tumorsuppressor-Mechanismen ein. Nach dem Krebs-Immunoediting-Konzept führt der Weg zur klinisch manifesten Krebserkrankung durch drei Phasen:

Eliminierungsphase: Beim frühzeitigen Angriff auf transformierte Zellen wirken das angeborene und das erworbene Immunsystem zusammen.

Gleichgewichtsphase (Equilibrium): Vereinzelt Tumorzellen, die sich der Eliminierung entziehen konnten, werden in der Gleichgewichtsphase vom adaptiven Immunsystem daran gehindert auszuwachsen und unterliegen zugleich der „Formung“ ihrer Immunogenizität. Aus experimentellen Versuchen mit Mäusen ist insbesondere eine fehlende oder unzureichende Antigen-Präsentation, eine vermehrte Bildung immunsuppressiver Substanzen, eine verstärkte Expression von Suppressor-Zellen, eine fehlende Aktivierung der T-Zell-Rezeptoren und eine verringerte Bildung von Überlebensfaktoren für B- und T-Lymphozyten.

Escape-Phase: Ständiger Selektionsdruck durch das Immunsystem kann zur Entstehung von Varianten führen, die vom Immunsystem nicht mehr erkannt werden, die den Effektoren der Immunabwehr widerstehen oder ein immunsuppressives Milieu schaffen. Zu den beteiligten Mechanismen zählen insbesondere eine fehlende oder unzureichende Antigen-Präsentation, eine vermehrte Bildung immunsuppressiver Substanzen, eine verstärkte Expression von Suppressor-Zellen, eine fehlende Aktivierung der T-Zell-Rezeptoren und eine verringerte Bildung von Überlebensfaktoren für B- und T-Lymphozyten.

MΦ = Makrophage; DC = Dendritische Zelle; IDO = Indolamin-2,3-Dioxygenase; IL = Interleukin; TNF = Tumornekrosefaktor; IFN = Interferon; NK = Natürliche Killerzelle; NKG2D = Immunrezeptor (wirkt als aktivierender Rezeptor auf Natürlichen Killer-Zellen); PD-L1 = programmed death 1 ligand; MDSC = Myeloid-derived suppressor cells; CTLA-4 = cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; Treg = regulatorischer T-Lymphozyt (inhibiert andere T-Zellen zur Aufrechterhaltung immunologischer Toleranz) (adaptiert nach [1,2]).

Im Immunoediting-Konzept werden diverse Einflüsse des Immunsystems auf Entstehung und Auswachsen von Tumoren berücksichtigt

graphische Verbreitung der Infektion mit XMRV [8].

Immunoediting: Drei Phasen der immunologischen Krankheitskontrolle

Nachdem Paul Ehrlich bereits im Jahr 1909 Vorstellungen über den Schutz des Organismus vor neoplastischen Krankheiten entwickelt hatte, formulierten Burnet und Thomas 50 Jahre später formell die Hypothese der Immunüberwachung zur Abwehr von Krebserkrankungen. Danach erkennen und eliminieren Lymphozyten fortwährend neu entstehende transformierte Zellen. Obwohl die Überprüfung dieser Hypothese zunächst negative Ergebnisse lieferte, erfährt die Immunüberwachung im Rahmen einer erweiterten These – dem so genannten Immunoediting – heute eine Renaissance. Die aktuelle Vorstellung berücksichtigt, dass das Immunsystem zwar vor der Entstehung von Krebskrankheiten schützt, andererseits aber auch einen Selektionsdruck auf Tumorzellen ausübt und

so in genetischer Hinsicht eine „formende“ Wirkung entfaltet. Der duale Prozess verläuft in drei Phasen, die von Dunn et al. (2004) als die drei E des Immunoediting „getauft“ wurden: Eliminierung, Equilibrium und Escape (**Abb. 1**) [5].

In der **Eliminierungsphase** kommen angeborene und erworbene Immunreaktionen zur Anwendung. Als besonders schlagkräftig erweisen sich hierbei die T-Lymphozyten und die natürlichen Killerzellen. Ist deren mehrstufiger Einsatz erfolgreich, d.h. lassen sich sämtliche transformierten Zellen in statu nascendi ausmerzen, bleibt die Krankheit auf die höchstwahrscheinlich unentdeckt abgelaufene Eliminierungsphase beschränkt. Bei Prostatakrebs-Patienten haben sich dagegen einige Tumorzellen der Entdeckung und Vernichtung durch die Immunüberwachung entziehen können.

In der **Gleichgewichtsphase (Equilibrium)** herrscht Ausgewogenheit zwischen dem Wachstum von Tumorzellen, die der Eliminierung

entgangen sind, und der fortdauernden Zerstörung maligner Zellen durch das Immunsystem. Diese Phase kann sich über längere Zeiträume hinziehen und gibt den Tumorzellen Gelegenheit, sich genetisch weiter zu verändern, dass dem Angriff des Immunsystems immer besser gewappnete Mutanten gegenüberstehen. Andererseits wird die Gleichgewichtsphase als mögliches stabiles Endstadium des Immunoediting-Prozesses postuliert, d.h. sie erstreckt sich dann über das gesamte restliche Leben des Wirtes, ohne dass es zur klinisch manifesten Krankheit kommt.

In der dritten, der **Escape-Phase** einer Prostatakrebs-Erkrankung proliferieren Tumorzellen ungehemmt. Diese Populationen bedienen sich verschiedener Mechanismen, mit denen sie sich der Entdeckung und Zerstörung durch das Immunsystem entziehen. Hierzu zählen insbesondere eine fehlende oder unzureichende Antigen-Präsentation, eine vermehrte Bildung immunsuppressiver Substanzen, eine verstärkte Expression von Suppressor-Zellen, eine fehlende Aktivierung der T-Zell-Rezeptoren und eine verringerte Bildung von Überlebensfaktoren für B- und T-Lymphozyten.

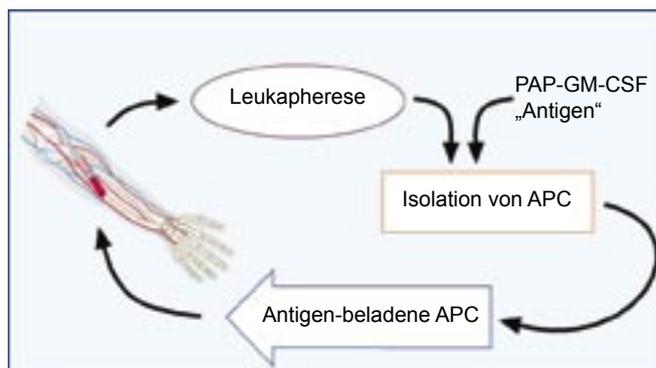


Abb. 2: Schematische Darstellung der Aufbereitung und Verabreichung des Immuntherapeutikums Sipuleucel-T: Autologe Androgen-präsentierende Zellen (APC) werden *ex vivo* mit einem Fusionsprotein bestehend aus Prostata-spezifischer saurer Phosphatase (PAP) und dem Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) inkubiert. Die körpereigenen Blutzellen werden den Patienten erstmals 40 Stunden nach der Inkubation als Suspension in Ringer-Laktat-Lösung infundiert.

Nichterkennen neoplastischer Zellen

Bevor neoplastische Zellen vom Immunsystem eliminiert werden können, müssen sie sich als solche zu erkennen geben. Hierbei spielt der Histokompatibilitätskomplex (HLA) der Klasse I eine essenzielle Rolle. Durch ihn werden den T-Lymphozyten zelleigene Antigene (Proteinfragmente in Peptidlänge) präsentiert, die der Immunabwehr sozusagen als Identitätsnachweis dienen. Erkennen diese die Antigene als eigen, werden sie toleriert und eine Immunreaktion bleibt

aus. Krebszellen exprimieren Antigene, die sich von denen gleichartiger, nicht transformierter Zellen unterscheiden. Es handelt sich um Proteinprodukte mutierter Gene, anormal exprimierter Gene oder um Gene, die für virale Proteine kodieren. Solche Tumor-Antigene auf transformierten Zellen haben für Antigen-spezifische T-Zellen den „Geruch“ des Fremden, so dass eine spezifische Immunreaktion zur Zerstörung der Tumorzellen ausgelöst wird. Dieser Überwachungsmechanismus ist bei Prostatakrebs häufig gestört. Oft exprimieren die Tumorzellen in verringertem Maße HLA-Klasse-I-Antigene und entziehen sich hierdurch weitgehend der Fremderkennung durch Antigen-spezifische T-Lymphozyten.

Immunsuppressiva

Interleukin (IL)-6 wirkt immunsuppressiv. Die Expression von IL-6 korreliert bei Prostatakrebs signifikant mit dem klinischen Stadium. Prostatakrebs-Patienten mit einem hohen IL-6-Spiegel haben dementsprechend eine verschlechterte Prognose.

Zyklooxygenase-2 (COX-2) ist in der neoplastischen Prostata vielfach überexprimiert. Das aktivierte Enzym katalysiert die von Arachidonsäure zu Prostaglandinen und anderen Eikosanoiden führende Reaktion. Eine starke Expression von COX-2 in Prostatakarzinomen steht im Zusammenhang mit einem hohen Gleason Score und forciertem Neovaskularisation. Die Behandlung hu-

maner Prostatakrebs-Zelllinien mit einem COX-2-Inhibitor löst Apoptosen aus. Im Tierexperiment reduzierte sich nach Gabe eines COX-2-Inhibitors die Dichte der Kapillaren im Tumorgewebe und die Angiogenese geht stark zurück. Diese Effekte beruhen darauf, dass das Hypoxie-bedingte Hochregulieren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) verhindert wird. Mit der Deprivation von VEGF wird der potenteste angiogenetische Faktor ausgeschaltet [9].

Deprivation von B- und T-Zell-Überlebensfaktoren

In der menschlichen Prostata finden sich intraepithelial und im Stroma unterschiedliche Lymphozyten-Populationen, die sich auch zu stromalen Lymphfollikeln mit einem Keimzentrum organisieren können. Hierdurch wird eine lokale Immunreaktion ermöglicht. Intraepithelial liegen hauptsächlich CD8⁺ T-Lymphozyten, für deren Entwicklung, Aktivierung und Überlebensfähigkeit Zytokine wie Interleukin (IL) IL-7 und der aus der Familie der Tumornekrosefaktoren stammende B-Zell-Aktivierungsfaktor BAFF eine Rolle spielen. Da IL-7 und BAFF fundamentale Überlebensfaktoren für B- und T-Zellen darstellen, eröffnet ihre Fehlsteuerung transformierten Prostataepithelzellen möglicherweise einen Weg zum Immuno-Escape. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit sich ihre Expression in der normalen und neoplastischen Prostata unterscheidet: In der immunhistochemischen Analyse zeigte sich eine erhebliche konstitutive Produktion von IL-7 und in geringerem Maße auch von BAFF durch das normale Prostataepithel. Hingegen war die Bildung der Zytokine in der neoplastischen Drüse dramatisch reduziert. Entsprechend wurde eine signifikant verringerte Population an intraepithelialen Lymphozyten und stromalen Lymphfollikeln beobachtet. Die verbliebenen Lymphozyten waren überwiegend CD8⁺ ohne ter-

Krebszellen überleben aufgrund immunologischer Toleranz trotz Immunkompetenz des Wirtes

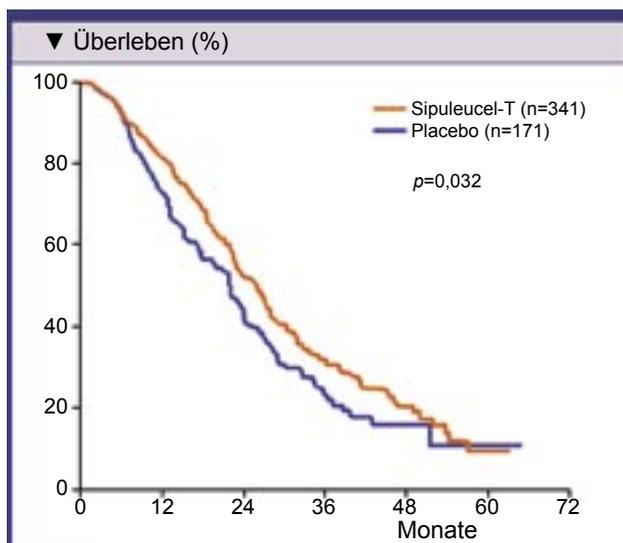


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs bei Behandlung mit Sipuleucel-T oder Placebo: In der Phase-III-Studie wurden insgesamt 512 Männer im Verhältnis 2:1 in einen Arm mit Sipuleucel-T-Behandlung und einen Placebo-Arm randomisiert. Das Mediane Überleben war im Sipuleucel-T-Arm um 4,1 Monate länger als im Placebo-Arm (nach [12]).

minale Differenzierung und kaum fähig, in neoplastisches Drüsengewebe einzudringen. Das bestätigt eine offenbar essenzielle Rolle für IL-7 und BAFF als Effektoren der Überlebensfähigkeit intra-prostatischer Lymphozyten und spricht für einen weiteren Tumor-Escape-Mechanismus [10].

Erste marktreife Immuntherapeutika

Krebszellen überleben aufgrund immunologischer Toleranz. Die Patienten selbst sind nach wie vor immunkompetent. Das eröffnet die Möglichkeit für therapeutische Strategien zur „Wiederbelebung“ anti-neoplastischer Aktivität durch zytotoxische T-Lymphozyten. Gegenwärtig läuft eine Vielzahl immunologischer Studien, in denen differente Ansätze geprüft werden. Zwei Immuntherapeutika – darunter Sipuleucel-T (Provenge®) für Prostatakrebs – sind in den Vereinigten Staaten von der Food and Drug Administration (FDA) bereits zugelassen.

Sipuleucel-T besteht aus autologen dendritischen Zellen, die ex vivo mit dem Fusionsprotein (PA2024) bestehend aus Prostata-spezifischer saurer Phosphatase (PAP) und dem Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) inkubiert werden. Die körpereigenen Blutzellen werden den Patienten erstmals 40 Stunden nach der Inkubation als Suspension in Ringer-Laktat-Lösung infundiert (Abb. 2). Die behandelten Antigen-präsentierenden Zellen stimulieren T-Lymphozyten zur Vernichtung der prostatistischen Krebszellen.

Für die Zulassung von Sipuleucel-T zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms war eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie maßgebend, bei der das Immuntherapeutikum an Patienten mit metastasiertem kastrationsrefraktärem Prostatakrebs geprüft worden ist. Im Behandlungsarm (n=341) wurde eine um 4,1 Monate längere Überlebenszeit als im Placebo-Arm (n=171) erreicht (25,8 Monate vs. 21,7 Monate). Die relative Reduktion des Mortalitätsrisikos betrug im Vergleich zu Placebo 22 % (Abb. 3). Allerdings wurde die Zeit bis

zur Krankheitsprogression nicht verlängert [11]. Seit letztem Jahr ist Sipuleucel-T als Provenge® in den USA zur Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen.

Ipilimumab (Vervoy) ist ein humaner Antikörper, der an CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) bindet. Diesem Antigen wird eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Immunantwort beigemessen. Bei Fehlen von CTLA-4 wird eine gesteigerte T-Zell-Immunreaktion beobachtet. Dementsprechend wird erwartet, durch Komplexierung von CTLA-4 mit Ipilimumab einen aktiven Angriff der zytotoxischen T-Lymphozyten auf Krebszellen zu provozieren. Verschiedene klinische Prüfungen mit Ipilimumab zur Behandlung von metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs, Melanomen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen werden gegenwärtig durchgeführt.

Vorläufige Ergebnisse mit Ipilimumab aus der Mayo-Klinik ließen bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs ein drastisches Schrumpfen des Tumors erkennen. Weitere positive Vorveröffentlichungen von laufenden Studien bedürfen allerdings noch der Bestätigung.

Ipilimumab wurde Anfang dieses Jahres von der FDA zur Second-line-Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen.

Kombinationstherapien mit zytotoxischen Substanzen und Immuntherapeutika sind ebenfalls in der Erprobung. Positive Ergebnisse wurden mit Cyclophosphamid und behandelten Dendritischen Zellen bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakrebs berichtet [12].

Fazit

Im letzten Jahrzehnt wurden große Fortschritte hinsichtlich eines vervollkommenen Verständnisses immunologischer Prozesse im Zusammenhang mit der Entstehung und Progression von Krebserkrankungen gemacht. Daraus resultierten bereits erste zunächst in den USA zugelassene Immuntherapeutika, die bei Prostatakrebs bzw. Melanomen ihre Wirksamkeit in Phase-III-Studien unter

Beweis gestellt haben. Im Krebs-Immunoediting-Konzept mit einem dreiphasigen Entwicklungsgang hin zum klinisch relevanten Krebs kommt die duale Rolle des Immunsystems bei Krebs zum Ausdruck. Darin wird sowohl den wirtsprotektiven als auch den tumorförderlichen Aktionen des Immunsystems Rechnung getragen. Mit der weiteren Aufklärung der molekularen und zellulären Mechanismen bei Eliminierung, Equilibrium und Escape erhofft man sich die Grundlage für verbesserte Immuntherapien gegen eine Reihe von Krebsarten schaffen zu können.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler

Literatur

- [1] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ, 2011. Cancer Immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331: 1565-1570.
- [2] Grivnennikov SI, Greten R, Karin M, 2010. Immunity, inflammation and cancer. *Cell* 140: 883-899.
- [3] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ, 2011. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 29:235-71.
- [4] Rajarubendra N, Lewrentschuk N, Bolton DM, et al. 2010. Prostate cancer – an update for Urologists. *BJU Int* 107:1046-1051.
- [5] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD, 2004. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 22:329-360.
- [6] Bui JD, Schreiber RD, 2007. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent process? *Curr Opin Immunol* 19:203-208.
- [7] Cordero JB, Macagno JP, Stefanatos RK, et al. 2010. Oncogenic Ras diverts a host TNF tumor suppressor activity into tumor promoter. *Dev Cell* 18:999-1011.
- [8] Hohn O, Krause H, Barbarotto P, et al. 2009. Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) in German prostate cancer patients. *Retrovirology* 6:92.
- [9] Wang W, Bergh A, Damber J, 2005. Cyclooxygenase-2 expression correlates with local chronic inflammation and tumor neovascularization in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11:3250-3256.
- [10] Di Carlo E, D'Antuono T, Pompa P, et al. 2009. The lack of epithelial interleukin-7 and BAFF/BLyS gene expression in prostate cancer as a possible mechanism of tumor escape from immunosurveillance. *Clin Cancer Res* 15:2979-2988.
- [11] Higano C, Schellhammer PF, Small EJ, et al. 2009. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 115:3670-3679.
- [12] Rozková D, Tiserová H, Fuciková, et al. 2009. FOCUS on FOCIS: combined chemoimmunotherapy for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Immunol* 131:1-10. R.

Fortgeschrittener Blasenkrebs Gemcitabin plus Paclitaxel: Kurzzeit- versus verlängerte Therapie

Das Überleben von Patienten mit Blasenkrebs nach Versagen einer Cisplatin-basierten First-line-Chemotherapie bedarf weiterer der Verbesserung. Aufgrund ermutigender Phase-II-Ergebnisse wurde diesbezüglich die Kombination Gemcitabin plus Paclitaxel (GP) in einem Arm A mit kurzzeit und einem Arm B mit verlängerter Second-line-Chemotherapie unter Phase-III-Bedingungen geprüft.

In die Analyse der open-label, randomisierten Studie gingen die Daten von 96 Patienten ein. Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben festgelegt worden. In Arm A wurden maximal sechs dreiwöchentliche Zyklen GP verabreicht. Beim verlängerten Regime (Arm B) wurde die Chemotherapie bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt. Die mediane Zahl an Chemotherapiezyklen, die verabreicht werden konnte, betrug drei in Arm A und vier in Arm B.

Weder beim Gesamtüberleben (7,8 versus 8,0 Monate), dem progressionsfreien Überleben (4,0 versus 3,1 Monate) noch bei der objektiven Ansprechrate (37,5 % versus 41,5 %) bestand zwischen Arm A und B ein signifikanter Unterschied. In sechs Fällen musste die Behandlung während des ersten Zyklus wegen Krankheitsprogression gestoppt werden. Zwei Patienten starben behandlungsbedingt. Bei verlängerter Therapie trat vermehrt Anämie auf (Arm A: 6,7 % vs. Arm B: 26,7 %).

Das Gesamt- und progressionsfreie Überleben unterschied sich bei Patienten nach einer adjuvanten oder neoadjuvanten First-line-Chemotherapie und Patienten mit einer First-Line-Chemotherapie aufgrund metastasierter Krankheit nicht signifikant. *Red.* ◀

Es wurde bei verlängerter Therapie gegenüber der Kurzzeitbehandlung keine überlegene Gesamtüberlebenszeit oder progressionsfreie Überlebenszeit erreicht.

Mit median verabreichten vier Chemotherapiezyklen scheint ein verlängertes Regime nicht durchführbar zu sein.

Albers P, Park S-I; Niegisch G, et al. for the AUO cancer group, 2011. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol* 22:288-294.

Nierenzellkarzinom Neubewertung des Lymphknoten- Staging

Lymphknotenmetastasen sind einer der wichtigsten Prognosemarker für Überleben bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (NZK). Da aber die klinische Rolle des gegenwärtigen Lymphknoten-Stagingsystems und die diagnostische wie auch therapeutische Bedeutung der Lymphadenektomie nicht geklärt sind, wurde die Korrelation zwischen Lymphknotenmetastasen und der Prognose sowie dem Auftreten von Rezidiven analysiert.

Bei der Analyse der Krankenakten von 1 503 aufeinanderfolgenden NZK-Patienten, die sich zwischen 1990 und 2007 einer radikalen oder partiellen Nephrektomie unterzogen hatten, wurde zwar für Patienten mit pT+ eine kürzere 5-Jahresrate für rezidivfreies und krebsspezifisches Überleben registriert als für pT0-Patienten, doch zwischen pN1- und pN2-Patienten bestand hinsichtlich des Überlebens kein signifikanter Unterschied. Ferner wurde regist-

riert, dass eine extranodale Ausbreitung, die Lymphknotendichte, die Lokalisation der befallenen Lymphknoten wie auch eine lymphovaskuläre Invasion keine prognostische Bedeutung haben.

Andererseits bestanden Unterschiede in der Überlebensrate in Abhängigkeit von der Größe der Lymphknotenmetastasen: Bei Metastasen <3 cm waren das progressionsfreie und das krebsspezifische Überleben signifikant länger als bei Lymphknotenmetastasen ≥3 cm. Patienten mit

Metastasen ≥3 cm wiesen vermehrt extranodale Ausbreitungen auf (75 % versus 10,3 %). *Red.* ◀

Nach dem gegenwärtigen Staging-System anhand der Zahl befallener Lymphknoten ergab sich bei der retrospektiven Analyse von 1 503 Krankenakten keine signifikante Korrelation mit der Prognose der Patienten mit Nierenzellkarzinom. Als besser geeigneter prognostischer Faktor erwies sich die Lymphknotengröße (<3 vs. ≥3 cm). Der Nutzen einer Lymphknotendissektion beschränkt sich wahrscheinlich auf diagnostische Zwecke und möglicherweise die Verringerung von Lokalrezidiven bei radiologisch begründetem Verdacht auf Lymphknoten ≥3 cm.

Kwon T, Song C, Hong JH, et al. 2011. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology* 77:373-378.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom Sorafenib plus Interleukin-2 (IL-2) versus Sorafenib alleine

Nachdem präklinische Daten positive Effekte der Kombination von Sorafenib mit IL-2 beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mNZK) gezeigt hatten, wurde die Kombination erstmals in einer open-label Phase-II-Studie im Vergleich zu Sorafenib alleine geprüft. Als primärer Endpunkt wurde die statistische Überlegenheit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) festgelegt.

Das Ergebnis der Prüfung bezüglich des primären Endpunkts wurde nicht erreicht. Zwar bestand der Trend einer Überlegenheit der Kombination gegenüber Sorafenib alleine, doch die statistische Relevanz wurde verfehlt (PFS: 33 Wochen vs. 30 Wochen; $p=0,109$). Der Unterschied war in der Subgruppe von Patienten mit einer „low risk“-Krankheit allerdings deutlicher ausgeprägt (PFS: 47 Wochen vs. 41 Wochen). Andererseits wirkte sich die Zugabe von IL-2 bei Männern mit einer

Krankheit der intermediären Risikostufe nachteilig aus – 21 vs. 29 Wochen zugunsten von Sorafenib allein.

Die Wirksamkeit der Kombination Sorafenib plus IL-2 könnte mit der IL-2-Dosis im Zusammenhang stehen. Bei 40 Patienten wurde aufgrund der hohen Asthenie-Rate eine Dosisreduktion des IL-2 notwendig. Das PFS mit hoher IL-2-Dosis betrug 43 Wochen gegenüber 31 Wochen mit der verringerten IL-2-Dosis.

Häufigste Nebenwirkungen waren Asthenie, Hand-Fuss-Syndrom, Hypertonie

und Diarrhoe. Die Rate an unerwünschten Ereignissen betrug in der Kombinationsgruppe 28 % und bei Sorafenib allein 25 %. *Red. ◀*

Mit der Kombination Sorafenib plus IL-2 wurde beim metastasierten Nierenzellkarzinom in der First-line-Therapie keine signifikant bessere klinische Wirksamkeit als mit Sorafenib alleine erreicht. Andererseits könnten Patienten mit günstiger Prognose bei Gabe einer höheren Dosis IL-2 von der Kombinationstherapie profitieren. Immuntherapien (auch Sorafenib plus IFN- α) haben offenbar keinen wesentlichen additiven Effekt zur First-line-Therapie mit Sorafenib allein.

Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, et al. 2011. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. *Br J Cancer* 104:1256-1261.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom Prognosefaktoren bei der First-line- Therapie mit Sunitinib oder IFN- α

Prognosefaktoren dienen beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mNZK) unter anderem zur Festlegung von Therapierichtlinien und zur Patientenberatung. Hierfür wurde am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) anhand der Anzahl von Risikofaktoren ein Modell zur Klassifizierung von Patienten mit günstiger, intermediärer oder schlechter Prognose entwickelt. Um neue Prognosefaktoren zu identifizieren und sie mit den MSKCC-Risikogruppen zu vergleichen, wurden Daten einer Phase-III-Studie mit Sunitinib versus Interferon- α (IFN- α) ausgewertet.

Die Prognosefaktoren für Gesamtüberleben deckten sich in beiden Behandlungsarmen im Wesentlichen mit denen im MSKCC-Modell. Von fünf in multivariater Analyse identifizierten Risikofaktoren für Gesamtüberleben bei Behandlung mit Sunitinib und mit IFN- α – Zeit von Diagnose bis zur Therapie, Laktatdehydrogenase (LDH), korrigierter Ca^{2+} und Hämoglobin-Spiegel, sowie das Auf-

treten von Knochenmetastasen – fehlt im MSKCC-Modell nur letzterer. Hinzu kommt der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, der für das Gesamtüberleben bei Sunitinib-Therapie nicht aber bei IFN- α -Therapie prognostische Bedeutung hatte. Nicht im MSKCC-Modell enthalten, erwies sich das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen im IFN- α -Arm, nicht aber im Sunitinib-

Arm als Prognosefaktor für Gesamtüberleben.

Gemeinsame Risikofaktoren für das progressionsfreie Überleben bei Sunitinib- und bei IFN- α -Therapie waren der LDH-Spiegel und Metastasen an ≥ 2 Orten. *Red. ◀*

Prognosefaktoren in den MSKCC-Risikogruppen haben auch für gegenwärtige targeted Therapien Gültigkeit. Weiteren Faktoren wie insbesondere Knochenmetastasen könnte zusätzliche prognostische Bedeutung zukommen. Prognosefaktoren für progressionsfreies und Gesamtüberleben stimmen nicht immer überein.

Patil S, Figlin, Hutson TE, et al. 2011. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 22:295-300.

Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms Vinflunin bringt Vorteile bezüglich des Überlebens und der Verträglichkeit

Das Urothelkarzinom ist in den westlichen Industrieländern die fünfthäufigste Krebserkrankung. Männer sind viermal häufiger betroffen als Frauen.

In der First-line-Therapie des rezidivierenden Harnblasenkarzinoms gelten Gemcitabin und Cisplatin gemäß den Leitlinien der EAU als Substanzen der Wahl. Darunter kommt es jedoch bei fast allen Patienten zu Rezidiven, so dass sie eine Zweitlinientherapie benötigen. Für dieses Krankheitsstadium gab es noch bis vor Kurzem keinen Therapiestandard. Bei der Progression nach Platin-haltiger Erstlinientherapie hat man sich bislang mit Best Supportive Care (BSC) oder empirisch eingesetzten Chemotherapien beholfen. Doch seit der Zulassung von Vinflunin (Javlor®) im Jahr 2010 steht jetzt erstmals eine effektive, von der EAU empfohlene Zweitlinientherapie zur Verfügung.

Zweitlinientherapie mit Überlebensvorteil

Die Zulassung von Javlor® basiert auf einer randomisierten Phase-III-Studie, in der Vinflunin plus BSC mit alleiniger BSC verglichen wurde. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (Bellmunt J, et al. 2009). Als Studienpopulation waren Urothelkar-

zinom-Patienten vorgesehen, die in der metastasierten Situation unter bzw. nach First-line-Therapie einen Progress erlitten hatten. In der Studienpopulation, die dieses Patientenkollektiv am genauesten repräsentierte („eligible population“), ergab sich auch nach mehr als 3,5-jährigem Follow-up für die Behandlung mit Vinflunin plus BSC gegenüber alleiniger BSC ein signifikantes, um 2,6 Monate längeres medianes Gesamtüberleben (6,9 vs. 4,3 Monate; $p=0,0227$; **Abb.**).

Stabilisierung der Erkrankung und Erhalt der Lebensqualität

Für die Patienten kommt es in der Zweitlinientherapie nicht allein auf längeres Überleben an. Entscheidend ist auch eine möglichst hohe Lebensqualität in der gewonnenen Zeit. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie belegen neben der signifikant längeren Gesamtüberlebenszeit auch eine tendenziell verbesserte Lebensqualität für die Patienten im Vinflunin-Arm. Insbesondere konnten Schmerzen reduziert werden, betonte Prof. J. Gschwend (München) auf einem EAU-Symposium in Wien. Diese Symptomenkontrolle sowie der Erhalt der Lebensqualität sind konsistent mit der adäquaten Krankheitskontrolle, die in der

Zulassungsstudie im Vinflunin-Arm beobachtet wurde.

Die Therapie mit Vinflunin zeichnet sich nicht nur durch hohe Effektivität sondern auch durch eine gute Verträglichkeit aus. Die beobachteten Toxizitäten, wie Neutropenie, Übelkeit und Erbrechen, waren gut beherrschbar und nicht kumulativ. Wie bei anderen Chemotherapien so sollte auch bei Vinflunin vor jeder Anwendung eine antiemetische Prophylaxe verabreicht werden.

Unter der Behandlung mit Vinflunin traten in den klinischen Studien bei 15,3 % der Patienten Grad-3/4-Obstipationen auf. Zu deren Vermeidung werden eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr und eine ballaststoffreiche Ernährung empfohlen. Zudem sollte eine konsequente prophylaktische Begleitmedikation mit Laxanzien ab Tag 1 bis Tag 7 in jedem Zyklus gegeben werden.

EAU-Leitlinien empfehlen Vinflunin als Zweitlinientherapiestandard

Vinflunin erreichte den höchsten Evidenzlevel, der bislang für die Zweitlinienanwendung publiziert worden ist. Die EAU empfiehlt in ihren Leitlinien Vinflunin daher als neuen Standard für das fortgeschrittene/metastasierte Urothelkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Vortherapie. Die Leitlinien betonen, dass Vinflunin in dem genannten Setting derzeit die einzig zugelassene Therapieoption ist; der Einsatz anderer Behandlungen sollte laut Leitlinien nur im Rahmen klinischer Prüfungen erfolgen.

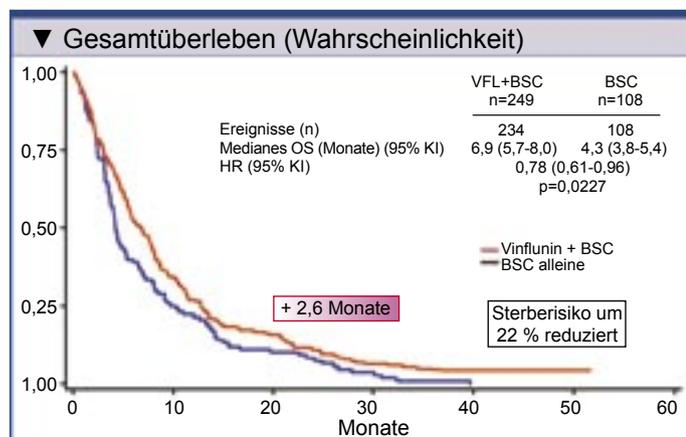
Fazit und Ausblick

Vinflunin (Javlor®) ist die erste zugelassene und von der EAU empfohlene Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Vortherapie.

Aktuell wird das therapeutische Potenzial von Vinflunin im First-Line-Setting sowie in der Erhaltungstherapie geprüft.

Malgorzata Klafke

Quelle: EAU-Symposium „Current challenges in the treatment of urothelial carcinoma“ am 21.03.2011 in Wien. Veranstalter: Pierre Fabre GmbH.



In der „eligible Population“ (Patienten ohne Verletzung wesentlicher Einschlusskriterien) ergab sich nach mehr als 3,5-jährigem Follow-up für die Behandlung mit Vinflunin plus BSC gegenüber alleiniger BSC ein signifikantes, um 2,6 Monate längeres medianes Gesamtüberleben (6,9 Monate vs. 4,3; $p=0,0227$). VFL=Vinflunin; BSC=best supportive care (Culine S, et al. 2010. Eur Urol Suppl 9:38).

Hormonrefraktäres Prostatakarzinom Jevtana® – Erste zugelassene Second-line-Therapie nach Docetaxel

Seit dem 17. März 2011 ist Cabazitaxel (Jevtana®) in Kombination mit Prednison für die Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC) auch in Europa zugelassen. Cabazitaxel schließt eine therapeutische Lücke, die für Patienten bestand, deren Tumor auf die First-line-Behandlung mit Docetaxel/Prednison nicht länger ansprach, berichtete Dr. med. Götz Geiges (Berlin) auf einer Presseveranstaltung des Unternehmens Sanofi-Aventis in Berlin. Ausschlaggebend für die Zulassung sind die Daten der TROPIC-Studie. In dieser Phase-III-Zulassungsstudie lebten Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt wurden, signifikant länger als jene im Kontrollarm. „Demzufolge ist die Kombination Cabazitaxel/Prednison jetzt die erste und einzige Zweitlinientherapie nach Docetaxel-Versagen, die gezielt für Patienten mit mHRPC untersucht und zugelassen wurde,“ betonte Geiges.

EAU-Empfehlung mit Evidenzlevel A

Bislang konnten Patienten mit mHRPC, die auf die First-line-Therapie mit Docetaxel/Prednison nicht mehr adäquat ansprechen, mit keiner zugelassenen Second-line-Therapie weiterbehandelt werden. In den meisten Fällen erhielten die Männer Mitoxantron/Prednison

(MP), das allerdings keine Zulassung in der 2nd-line-Therapie besitzt. Hierunter konnten die Schmerzkontrolle und die Lebensqualität zwar signifikant verbessert werden, doch es resultierte kein Überlebensvorteil.

Bereits im Sommer 2010 wurde Cabazitaxel in den USA in einem beschleunigten Zulassungsverfahren (fast track) innerhalb von nur elf Wochen für die Zweitlinientherapie zugelassen. Die EMA hat nun am 17. März 2011 die Zulassung für Europa erteilt. Die Europäische Gesellschaft für Urologie (EAU) empfiehlt Jevtana® in ihren Therapierichtlinien als Zweitlinientherapie nach Docetaxel-Versagen mit dem Evidenzlevel A.

TROPIC-Studie – Erstmals Überlebensvorteil durch Zweitlinientherapie

An der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie waren 755 Patienten mit mHRPC beteiligt, deren Erkrankung nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie fortgeschritten war. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die sekundären Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben, Tumoransprechrate, Tumorprogression, PSA-Ansprechen, PSA-Progression, Schmerzanprechen und Schmerzprogression.

Cabazitaxel ist ein neuartiges Chemotherapeutikum, das auch bei Zelllinien wirksam ist, die nicht oder nicht mehr auf Taxane ansprechen. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Cabazitaxel die Zellteilung und Tumorzellproliferation hemmt, indem es an Tubulin bindet und die daraus aufgebauten Mikrotubuli unphysiologisch stabilisiert. Mikrotubuli spielen unter anderem für die Zellform und die Zellteilung eine entscheidende Rolle und müssen zur Erfüllung dieser Aufgaben frei auf- und abbaubar sein.

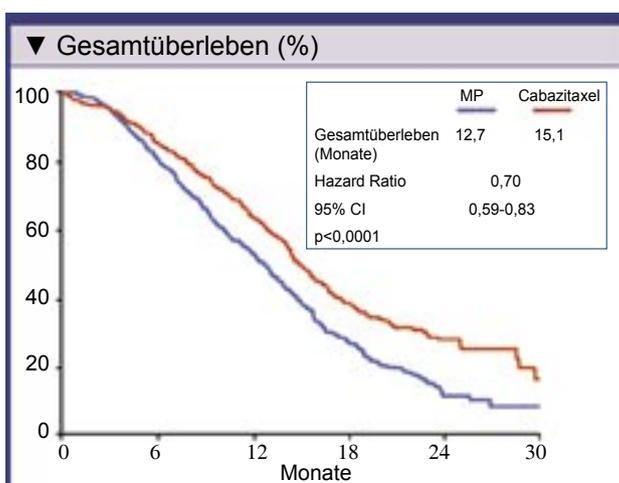
Die Patienten erhielten randomisiert Cabazitaxel plus Prednison (n=378) oder Mitoxantron plus Prednison (n=377). Beide Therapieregime wurden über maximal zehn Zyklen durchgeführt, um einer Mitoxantron-induzierten Kardiotoxizität vorzubeugen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Monaten lag das relative Sterberisiko im Cabazitaxel-Arm statistisch signifikant um 30 % (Hazard Ratio 0,70; $p < 0,0001$) unter dem im Vergleichsarm. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 15,1 Monate unter Cabazitaxel und 12,7 Monate im Kontrollarm (Abb.). Der mediane Überlebensvorteil bestätigte sich in allen untersuchten Subgruppen unabhängig vom Alter und Allgemeinzustand der Patienten sowie der Vorbehandlung. Lediglich für Patienten der Subgruppe, die weniger als 225 mg/m² Docetaxel Firstline erhalten hatten, liegt keine hinreichende Evidenz vor. Damit erreichte die Kombination Cabazitaxel/Prednison als erste Second-line-Behandlung beim mHRPC einen Überlebensvorteil, der über zwei Jahre hinaus anhielt.

Verträglichkeit

Trotz der Vorbehandlung mit Docetaxel wurde Jevtana® von den Patienten insgesamt gut vertragen. Besondere Aufmerksamkeit sollte den von Taxanen bekannten hämatologischen Nebenwirkungen gelten. Eine febrile Neutropenie dritten oder vierten Grades wurde bei 7,5 % der Patienten beobachtet. Wird explizit auf diese potenziell ernsthafte Komplikation geachtet, ist sie adäquat beherrschbar. Schwere (Grad 3-4) nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren selten: Durchfall trat bei 6,2 %, Übelkeit bei 1,9 % und Erbrechen bei 1,9 % der Patienten auf. *mk* ◀

Quelle: Fach-Pressekonferenz „Die Krebstherapie verändern: Jevtana®-Neuzulassung beim metastasierten hormonrefraktären/kastrationsresistenten Prostatakarzinom“ am 22. Februar 2011 in Berlin. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Monaten war das relative Sterberisiko im Cabazitaxel-Arm statistisch signifikant um 30 % (HR 0,70; $p < 0,0001$) reduziert. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 15,1 Monate unter Cabazitaxel und 12,7 Monate im Kontrollarm (De Bono, JS, et al. 2010. Prednison plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel open-label trial. Lancet 376:1147-1154).

BPH-Therapie: Frühzeitiger Einsatz von Tamsulosin/ Dutasterid kann Komplikationen vorbeugen

Zahlreiche Männer leiden mit zunehmendem Alter an einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Das führt vielfach zu Problemen beim Wasserlassen mit typischen Symptomen wie schwacher Harnstrahl, imperativer Harnrang und Polakis-urie. Doch trotz diverser Therapie-Optionen scheuen Männer oft den Arztbesuch und nehmen eher die Einschränkung ihrer Lebensqualität in Kauf.

Bei BPH als progressiver Erkrankung können sich die Symptome binnen weniger Monate drastisch verschlechtern. Das kann zu einem akuten Harnverhalt (AUR) führen und/oder eine BPH-bedingte Operation erforderlich machen.

Symptomlinderung und Progressionsstopp

Die 4-Jahresdaten der Zulassungsstudie von Dutodart®, CombAT (Combination of Avodart® und Tamsulosin), lieferten die ersten evidenzbasierten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tamsulosin und Dutasterid einzeln und in Kombination bei Männern mit moderaten bis schweren BPH-Symptomen.

Es zeigte sich, dass das Risiko für AUR oder eine BPH-bedingte Operation bei sofortiger Anwendung der Kombinationstherapie aus Tamsulosin und Dutasterid gegenüber

der Standardtherapie mit einem α -Blocker um 66 % reduziert wird.

Die schnelle Symptomlinderung wird mit dem α -Blocker Tamsulosin erreicht und mit Dutasterid langfristig aufrechterhalten. Die Linderung der Symptome und die Reduktion des Prostatavolumens halten bei fortgesetzter Behandlung über 4 Jahre an.

Die bisherige Standardbehandlung mit einem α -Blocker als Monotherapie führt zwar zunächst zu einer schnellen Symptomverbesserung, doch ein Fortschreiten der Krankheit wird nicht verhindert, berichtete Prof. Dr. Mark Emberton (London) auf einem EAU-Symposium in Wien. Die CombAT-Studie beweist signifikante Vorteile der Kombinationstherapie Tamsulosin/Dutasterid: Das Relative Risiko einer klinischen BPH-Progression verringerte sich unter der Kombination gegenüber der Tamsulosin-Monotherapie um 44,1 % und gegenüber der Dutasterid-Monotherapie um 31,2 %. Das Prostatavolumen reduzierte sich unter der Kombination in 48 Monaten im Mittel um 27,3 % und um 28 % unter der Dutasterid-Monotherapie – gegenüber einer Zunahme von 4,6 % unter der Tamsulosin-Monotherapie. Auch die Patientenzufriedenheit war langfristig gegeben, da sich unter der Kombinationstherapie Tamsulosin/Dutasterid die Lebensqualität signifikant verbesserte (Montorsi F, et al. 2010. Int J Clin Pract. 64:1042-51).

Vermeidung späterer Komplikationen durch frühzeitige Therapie mit Tamsulosin/Dutasterid

Als optimale Strategie in der Behandlung von BPH-Patienten erweist sich der Beginn der Kombinationstherapie mit einem α -Blocker und einem 5ARI. Hierbei bewirkt die Blockade der α -adrenergen Rezeptoren in der Prostata eine rasche Linderung der Symptome. Zugleich hemmt der 5ARI die Krankheitsprogression und führt zur bestmöglichen Vermeidung späterer Komplikationen wie einem AUR oder der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs. Diesbezüglich forderte Dr. Volker Moll (Augsburg) bei einer Presseveranstaltung von GlaxoSmithKline in München ein Umdenken hinsichtlich der opti-

malen Versorgung von BPH-Patienten. Bereits in einem frühen Krankheitsstadium hilft die Kombinationstherapie Tamsulosin/Dutasterid das Risiko für Spätfolgen (AUR, Operation) zu minimieren und so die Lebensqualität aufrechtzuerhalten, erklärte Moll.

Subgruppenanalyse bestätigt Vorteile der Kombinationstherapie

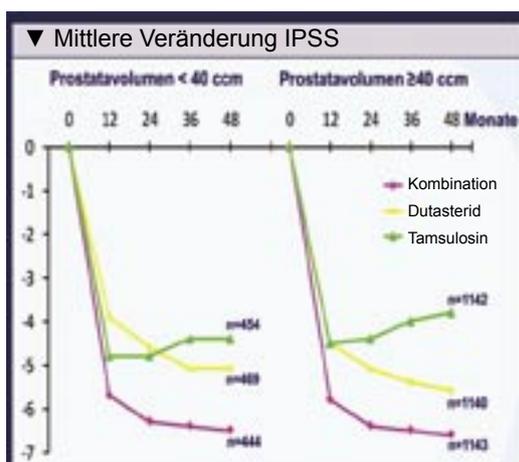
In der CombAT-Studie wurde in in der Behandlungsgruppe mit einem Alphablocker in Monotherapie eine erhöhte Inzidenz an AUR und BPH-bedingten Operationen registriert, vor allem aber, wenn der International Prostate Symptom Score (IPSS) ≥ 20 , der Serum-PSA-Spiegel ≥ 3 ng/ml oder das Prostatavolumen ≥ 40 ml betragen. Ferner bestätigt die Subgruppenanalyse nach Tertilen des Prostatavolumens eindrücklich die Vorteile des frühen Einsatzes der Kombination Tamsulosin/Dutasterid gegenüber einem Therapiebeginn mit Tamsulosin in der Monotherapie. Auch die Analyse nach Tertilen des Baseline-PSA-Spiegels ergab für alle drei Subgruppen ($>2,7$ ng/ml; $2,7 - 4,3$ ng/ml; $\geq 4,4$ ng/ml) deutliche Vorteile für die Kombinationstherapie (Roehrborn CG, et al. 2011. BJU Int. 107:946-54). Darüber hinaus belegen Daten, die auf dem EAU-Kongress in Barcelona 2010 präsentiert wurden, dass der Vorteil der Verbesserung des IPSS unter der Kombinationstherapie Tamsulosin/Dutasterid bei Männern mit einem Prostatavolumen <40 ml vs. den beiden Monotherapien ähnlich deutlich ausgeprägt ist wie bei einem Prostatavolumen von ≥ 40 ml (Abb.).

Fazit

Die Kombination eines α -Blockers mit einem 5ARI (Tamsulosin/Dutasterid) ist der Monotherapie mit einem α -Blocker vor allem hinsichtlich der Vermeidung von AUR und BPH-bedingter Operationen klar überlegen. Dieser Effekt kommt insbesondere auch Patienten mit moderaten BPH-Symptomen und mäßig vergrößerter Prostata zugute, wenn die Kombinationstherapie frühzeitig angewandt wird.

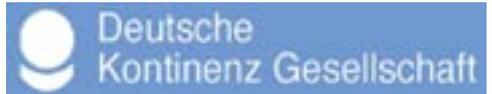
Malgorzata Klafke

Quelle: Kaminesgespräch „Benigne Prostataphyperplasie - Chancen einer neuen Behandlungsoption“ am 23. Februar 2011 in München und EAU-Symposium „BPH standards of care: Debating for optimal BPH management“ am 19. März 2011 in Wien. Mit freundlicher Unterstützung von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München.



Symptomverbesserung in Abhängigkeit vom Prostatavolumen bei Therapiebeginn. Mittlere IPSS-Veränderung in Abhängigkeit von der Therapieoption (CombAT 4 Jahre). Tubaru et al, EAU 2010 in Barcelona, Poster 990.

Inkontinenz: Mit Botox nachhaltiger Behandlungserfolg und gesteigerte Lebensqualität



Im Kampf gegen die Inkontinenz ist Botulinumtoxin (Botox) mittlerweile ein probates Therapeutikum mit überlegener Langzeitwirkung. Prof. Dr. Klaus-Peter Jünemann (Kiel), Vorsitzender der Deutschen Kontinenz Gesellschaft hält Botox im urologischen Bereich für das innovativste pharmazeutische Produkt seit Viagra.

Diese Therapie ist für alle Patienten zu empfehlen, die sich therapieresistent gegenüber der Einnahme oraler Anticholinergika zeigen oder eine Unverträglichkeit der Medikation haben.

Die neue Behandlungsmöglichkeit mit Botulinumtoxin lindert die Leiden vieler Inkontinenzpatienten nachhaltig und erspart ihnen

invasive Therapien. Hierbei wird etwa einmal im Jahr Botox direkt in die Blase gespritzt. Prof. Jünemann verweist auf eine amerikanische Studie von Dezember 2010, die zeigt, dass Patienten, deren medikamentöse Behandlung nicht erfolgreich war, mit hervorragendem Langzeiteffekt mit Botox behandelt werden können. Für Betroffene bedeutet das eine Steigerung der Lebensqualität, die sich häufig wegen ihres Leidens kaum noch in die Öffentlichkeit wagten.

Die Therapie ist trotz des „off-label-use“ mittlerweile etabliert, was der einfachen, reproduzierbaren Anwendung, den guten Ergebnissen und der geringen Nebenwirkungsrate zuzuschreiben ist.

„Mittlerweile haben wir an der Universitätsklinik Kiel viel Erfahrung mit der Botoxtherapie. Wir behandeln rund 200 Patienten im Jahr. Damit sind wir das viertgrößte Botoxzentrum in Europa. Unsere Klientel reicht von Männern mit verschiedenen Prostataerkrankungen bis zu Frauen mit Blasensenkung und Dranginkontinenz.“ erläutert Jünemann. ◀

Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, et al. 2010. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA for Idiopathic Overactive Bladder: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized, Dose Ranging Trial. *J Urol* 184:2416-22.

Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V.

63. DGU-Kongress Neues Konzept zur Nachwuchsförderung

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) hat ein neues Konzept zur Nachwuchsförderung angekündigt. Kernstück sei die Juniorakademie. „Studenten und junge Ärzte kommen hier mit Wissenschaftlern und erfahrenen Kollegen aus Klinik und Praxis zusammen,

die konkrete Handlungsanweisungen und Möglichkeiten zur Qualifizierung darstellen. Diese Partnerschaft soll den Berufseinstieg in unser Fach erleichtern“, sagte DGU-Präsident Prof. Joachim Steffens (Eschweiler). Auf dem Lehrplan der Juniorakademie steht auch Managementtraining für Urologen. „Das klingt ungewöhnlich, aber wir können von der Wirtschaft lernen, denn heute müssen wir nicht nur als Ärzte, sondern auch als erfahrene Führungspersonlichkeiten mit Managementqualitäten überzeugen“, so Steffens weiter. An



Prof. Dr. med.
Joachim Steffens
(Eschweiler)

den Nachwuchs von übermorgen wendet sich das DGU-Schülerprogramm „Werde Urologe für einen Tag“. Dabei haben Hamburger Schülerinnen und Schüler die Möglichkeit, das kleine 1x1 der Urologie kennenzulernen, inklusive Operieren am Simulator.

„Zukunftssicherung durch Talentförderung und Ausbau der uroonkologischen Kompetenz“ sind die Leitgedanken des weltweit drittgrößten Urologen-Kongresses. Das wissenschaftliche Programm der 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie widmet sich in hohem Ausmaß den urologischen Krebserkrankungen.

„Zukunftssicherung durch Talentförderung und Ausbau der uroonkologischen Kompetenz“ sind die Leitgedanken des weltweit drittgrößten Urologen-Kongresses. Das wissenschaftliche Programm der 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie widmet sich in hohem Ausmaß den urologischen Krebserkrankungen.

Krebserkrankungen im Fokus

Rund 7 000 internationale Fachbesucher werden zu diesjährigem DGU-Kongress erwartet. Der Großteil der wissenschaftlichen Veranstaltungen gilt Prostatakarzinom, Blasen- und Nierenkrebs. Umfängliche uroonkologische Fort- und Weiterbildung steht im Fokus des Hamburger Kongresses. Mit einem Forum

zur präferenzbasierten randomisierten Studie beim Niedrigrisiko-Prostatakarzinom wird zudem eines der wichtigsten Vorhaben in der onkologischen Versorgungsforschung thematisiert. Auch seltener behandelnde Themen wie Peniskarzinom, die Neurourologie, die Nierensteinchirurgie, das operative Komplikationsmanagement sowie die Harnröhrenchirurgie gehören zu den besonderen Themenschwerpunkten des diesjährigen DGU-Kongresses.



Patientenforum: Blasenkrebs

Traditionell finden unter dem Dach der DGU-Jahrestagung ein eigenständiger P egekongress für die urologischen Assistenz- und P egeberufe und ein öffentliches Patientenforum statt. Letzteres widmet sich in diesem Jahr dem Blasenkarzinom. Auf der begleitenden Industrieausstellung werden in Hamburg rund 150 Unternehmen vertreten sein. ◀

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Urologie

Ausschreibung Promotionspreis Andrologie

Bereits zum zweiten Mal schreibt der Arbeitskreis Andrologie den Promotionspreis Andrologie aus. Der AKA-Promotionspreis ist mit € 1 000,- dotiert und wird jährlich vergeben. Abgeschlossene Promotionsarbeiten der letzten zwei Jahre aus dem Gebiet der Andrologie können eingereicht werden.

Die Arbeit sollte als gedrucktes Exemplar und in elektronischer Form sowie mit einer beglaubigten Kopie der Promotionsurkunde bei der Geschäftsstelle der Deut-

schen Gesellschaft für Urologie, Uerdinger Str. 64, 40474 Düsseldorf unter dem Stichwort: AKA-Promotionspreis eingesandt werden.

Einsendeschluss ist der 15.05.2011.

Der AKA-Promotionspreis wird im Rahmen des Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Hamburg verliehen.

Arbeitskreis Andrologie, c/o Prof. Dr. H. Sperling, Viersener Str. 450, 41063 Mönchengladbach, E-Mail: herbert.sperling@mariahilf.de

09. bis 12. November 2011 in Berlin

23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie im Rahmen des 4. DVR-Kongresses

Tagungspräsidenten:

Dr. med. Ulrich Hilland (BRZ)
Prof. Dr. med. Falk Ochsendorf (DGA)
Prof. Dr. med. Michael Sohn (DGA)

Veranstaltungsort:
bcc Berliner Congress Center

Weitere Informationen und Anmeldung:
info@dvr-kongress.de

02. bis 03. Dezember 2011 in Ingolstadt

3. Deutsches Robotisches Urologie Symposium (3. DRUS)

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Andreas Manseck,
Urologische Klinik, Klinikum Ingolstadt

Veranstaltungsort:

Klinikum Ingolstadt

Deutsche Gesellschaft für Roboter-assistierte Urologie e.V., www.dgru.de

Kongressankündigung:

09. bis 10. September 2011 in Berlin
Vorkongress am 08. September 2011

2. Interdisziplinäres Beckenbodenkongress (2. IBK)

Wiss. Leitung:

Dr. med. habil.
Annett Gauruder-Burmester (IBBZ)

Veranstaltungsorte:

Park Inn, Alexanderplatz, Berlin
Vorkongress: IBBZ, Friedrichstr. 134, Berlin

Der Hauptkongress ist mit 12 CME-Punkten dotiert, der Vorkongress mit den 3 verschiedenen Workshops mit 13 CME-Punkten.

Weitere Infos: www.ibbzentrum.de

IMPRESSUM

andrologien.info
9. Jahrgang 2011
www.andrologien.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.)
Sigrid Brandis (sb)
Malgorzata 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 01.01.2011

Druckauflage: 4 500

(IVW-geprüft 1. Quartal 2011)



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@andrologien.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

