

mit  
**Uro-Onkologie**

In dieser Ausgabe:

## Uro-Onkologie

### Thema: Prostatakrebs

Wie sicher sind Active Surveillance oder Watchful Waiting als Option gegen Überbehandlung?

PREFERE-Studie

Bilaterale positive Stanzeln als Indikator für nicht organbegrenzten Tumor

### Nierenzellkrebs

Spezifisches miRNA-Expressionsmuster der Metastasierung

Prädiktive genetische Marker und die Effektivität von Pazopanib

Knochenmetastasen und das Behandlungsergebnis mit Sunitinib

### Andrologie

Testosteron bremst die entzündungsfördernde Aktivität von Immunzellen



auch im Internet: [www.andrologen.info](http://www.andrologen.info)



# Inhalt

## Andrologie

100\_Bericht vom 4. Internationalen Testosteron-Symposium

102\_Wie Testosteron die entzündungsfördernde Aktivität von Immunzellen bremst

## Uro-Onkologie

104\_Thema: Prostatakrebs

Wie sicher sind Active Surveillance oder Watchful Waiting als Option gegen Überbehandlung?

109\_PREFERE-Studie

110\_Active Surveillance bei Prostatakrebs

Bilaterale positive Stanzungen als Indikator für nicht organbegrenzten Tumor

110\_Vergleich der Epstein- und PRIAS-Kriterien für klinisch insignifikante Krankheit

## Nierenkrebs

111\_Klarzell-Nierenkarzinom:

CD31, EDNRB und TSPAN7 als potenzielle prognostische Marker

111\_Spezifisches miRNA-Expressionsmuster der Metastasierung

112\_Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Prädiktive genetische Marker für die Effektivität von Pazopanib

112\_Metastasiertes Klarzell-Nierenzellkarzinom

Einfluss von Knochenmetastasen auf das Behandlungsergebnis mit Sunitinib

## Pharmainformationen

113\_Neue Therapieoption bei CRPC

Deutliche Lebensverlängerung durch Testosteronblocker

114\_Leuprorelinacetat als 6-Monatsdepot

Effektive Senkung der PSA- und Testosteronspiegel bei verlängerten Dosierungsintervallen

115\_Trospiumchlorid: Praxisrelevante Ansätze in der OAB-Therapie

116\_CRPC: Cabazitaxel im klinischen Alltag wirksam und verträglich

117\_Harnblasenkarzinom: Laut ESMO-Leitlinien ist Vinflunin die „einzige zugelassene Therapie nach Platinversagen“

117\_Nierenzellkarzinom: Bevacizumab/IFN first-line für patienten-individuelle Sequenztherapie

118\_BPH-Management: Frühzeitige Therapie mit Tamsulosin/Dutasterid lindert Symptome und verbessert Lebensqualität

118\_ED-Therapie bei Patienten mit Komorbiditäten

119\_Buchbesprechung/Impressum

4th International Symposium on

**TESTOSTERONE:**

**ACTION,**

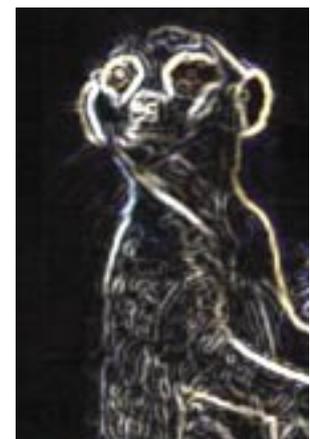
**DEFICIENCY,**

**SUBSTITUTION**

**100\_Bericht vom  
4. Internationalen Testosteron-  
Symposium**



**109\_Berichte vom 63. DGU-  
Kongress**



**Titelbild**  
Erdmännchen werden auch als Wächter der Wüste genannt. Um die Umgebung zu beobachten, stehen sie oft auf zwei Beinen.

# Langfristige Testosterongabe bei Altershypogonadismus

Studien mit großen Fallzahlen und klinischen Endpunkten fehlen noch

**R**und 80 Jahre nach seiner Isolation wird Testosteron heute in verschiedenen Zubereitungsformen bei gesicherten Erkrankungen, aber auch umstrittenen Indikationen eingesetzt. Langfristige Studien mit harten klinischen Endpunkten und ausreichenden Fallzahlen fehlen speziell beim Altershypogonadismus. Um unerwünschte Wirkungen auf Prostata und kardiovaskuläres System zu beurteilen, müssten rund 10 000 Teilnehmer über sechs Jahre verfolgt werden, rechneten Experten beim 4. Internationalen Testosteron-Symposium im bayerischen Hohenkammer vor.

## Testosteron hat Hochkonjunktur

Testosteron wird zwar intensiv beforscht: In den vergangenen drei Jahren sind über 3 800 Artikel zu Testosteron erschienen. Und 183 Studien sind in Planung, erklärte Prof. Hubert Vesper vom Center for Disease Control in Atlanta. Ein Mangel an Testosteron wird assoziiert mit einem erhöhten Risiko für metabolisches Syndrom, Diabetes, Frakturen und erhöhter Morbidität und Mortalität.

Unstrittig ist ein positiver Effekt auf Muskelmasse und -stärke. Eine Umsetzung in objektiv verbesserte Parameter der körperlichen Funktionen ist jedoch nicht konsistent nachgewiesen. Außer bei primärem und sekundärem Hypogonadismus fehlt die Evidenz für einen Nutzen von Testosteron hinsichtlich Prävention oder verminderter Gebrechlichkeit. Bei älteren Männern mit Testosterondefizit existieren keine validen Daten aus Interventionsstudien zur Antwort auf die Frage, ob die Substitution den kardiovaskulären Status verbessert, verschlechtert oder nicht beeinflusst – und ob die langfristige Gabe das Risiko für ein Prostatakarzinom verändert.

## Das Sexualhormon – ein „Barometer“ für den Gesundheitszustand?

Ob ein Testosteronmangel Henne oder Ei darstellt, ist wohl noch nicht ausdiskutiert. Viele akute und chronische Erkrankungen gehen mit niedrigen Testosteronwerten einher.

Auch Medikamente können den Serumspiegel absenken. Der „Altershypogonadismus“ könnte also durchaus eine Folge von Grunderkrankungen und nicht eine eigenständige Diagnose sein, so Prof. David Handelsman (Sydney), der als Vertreter dieser – kontroversen – Hypothese per Video zu Wort kam. Wenn aber sinkende Testosteronspiegel im Alter als „Barometer“ des Gesundheitszustandes zu werten sind, dürfte die Substitution nur dann lebensverlängernd wirken, wenn sie die nicht-gonadale Grunderkrankung bessert, so Handelsman. „Vorausgesetzt, die älteren Organe sind ausreichend androgensensitiv.“

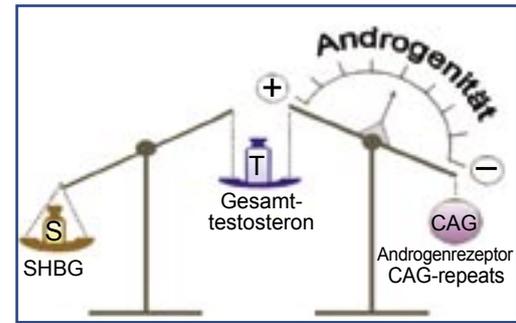
## Glauben und Wissen

Unstrittig ist Folgendes: Die Serumspiegel zeigen eine Tagesrhythmik, variieren intra-individuell dabei um rund 30 %, und fallen mit dem Alter ab. Das Gesamttestosteron ist abhängig von der Konzentration des Bindungsproteins (SHBG), das im Alter ansteigt und bei Adipositas abfällt.

- Testosteron wird über verschiedene Methoden mit unterschiedlichen Referenzwerten bestimmt. Die International Society of Andrology strebt eine Standardisierung an. Erforderlich ist für Prof. Christina Wang speziell ein sehr hoch empfindlicher Test für Kinder, aber auch für postmenopausale Frauen und für Brustkrebs-Patientinnen unter Aromatase-Inhibitoren. Beim Mann kommt exakt bestimmten niedrigen Testosteronwerten zunehmend Bedeutung bei der Therapieplanung androgen-resistenter Prostatakarzinome zu.

- Die verschiedenen Symptome eines Hypogonadismus sind mit unterschiedlichen Schwellenwerten assoziiert. Daher unterscheiden sich die Grenzwerte in den EU-Ländern deutlich, je nachdem, welcher Krankheitswert den einzelnen Symptomen beigemessen wird: Während in Deutschland ein Testosteron von 10-12 nmol/l bereits als Mangel eingestuft wird, ziehen Spanier die Grenze bei 9, Briten bei 7,5-8 und Franzosen erst bei 7,5 nmol/l.

Primäre und sekundäre Formen sind nach den umfangreichen Erfahrungen von Prof.



**Abb. 1:** Bei Verdacht auf Androgen-Insensitivität oder einen latenten Hypogonadismus empfiehlt Prof. M. Zitzmann (Münster) neben dem SHBG-Spiegel auch die Zahl der CAG-Repeats zu messen.

Eberhard Nieschlag (Münster) mit jeweils mehr als einem Drittel (37 %) deutlich häufiger als ein Alters-Hypogonadismus (26 %).

## Polymorphismus im Rezeptor hilfreich für Therapieplanung bei Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom wird seinen Angaben zufolge immer noch erheblich unterdiagnostiziert angesichts einer Inzidenz von 1:500 in der Normalpopulation. Die Differentialdiagnose erfordert unbedingt eine Karyotypisierung. Hilfreich zur Dosierung von Testosteron bei der Therapieplanung ist der Polymorphismus (Länge der CAG-repeats) im Androgenrezeptor (AR).

Beim Altershypogonadismus muss vor einer Therapie ein Prostatakarzinom ausgeschlossen sein. Nieschlag empfiehlt zu Beginn kurzwirksame Präparate. Bei Männern mit kurzen CAG-repeats sei mit einer ausgeprägteren Volumenzunahme der Prostata zu rechnen, und es bestehe ein höheres Risiko für eine Hämatokrit-Erhöhung.

## Testosteronpräparate mit neuer Galenik und Applikation

Neues auch bei den Präparaten, wie Prof. Hermann Behre (Halle) darlegte: Über eine spezielle Galenik gelingt es, Testosteronundecanoat ins lymphatische System einzuschleusen; bei zweimal täglicher Applikation ergeben sich normale Testosteronwerte. In den USA ist zudem eine topische Lösung in Erprobung, die unter den Achseln aufgetragen wird. Bei einer Stardosierung von 60 mg/die wurden bei 84 % von 184 hypogonadalen Männern physiologische Spiegel erzielt.

## Hoffnungen, Überzeugungen und Enttäuschungen

Im höheren Alter nehmen die körperlichen Kräfte ab. Eine anabole androgene Therapie – aber auch simples Muskeltraining – könnte dem entgegenwirken und so Sturzrisiko und Gebrechlichkeit vermindern. Im Raum steht jedoch auch bei der Gabe von „natürlichem“ Testosteron die Möglichkeit unerwünschter kardiovaskulärer Nebenwirkungen. Dass diese offensichtlich nicht zu negieren sind, legt der Abbruch der TOM-Studie (testosterone in older men with mobility limitations) in den USA nahe.

In der vom National Institute of Aging initiierten doppelblind-randomisierten, placebo-kontrollierten Studie wurde Testosteron (10 µg/die über 2 Wochen, danach Anpassung auf 500 ng/dl) appliziert. Laut Studienleiter Prof. Shalender Bhasin (Boston) wurde die Studie mit 200 Männern wegen einer signifikant erhöhten Frequenz kardiovaskulärer (und kardiopulmonaler) Ereignisse abgebrochen.

Während Bhasin den Grund eher in der hohen Komorbidität (Diabetes, Herzerkrankungen, Hyperlipidämie, Adipositas) der älteren Teilnehmer sah, machte der Kardiologe Prof. Kevin Channer (Sheffield) dafür die „viel zu hohe“ eingesetzte Dosis verantwortlich. Er gab sich überzeugt davon, dass ein Testosteronmangel mit einer erhöhten Mortalität bei Männern mit Koronarerkrankungen einhergeht und eine Substitution sowohl bei Angina pectoris als auch Herzinsuffizienz symptomatische Verbesserungen bewirken soll.

Für Prof. Hugh Jones (Barnsley) besteht zudem eine eindeutige inverse Korrelation zwischen Testosteronspiegeln und der Ausprägung eines metabolischen Syndroms. In drei kleineren Studien sei unter Substitution eine verbesserte Insulinsensitivität bei Typ-2-Diabetikern gezeigt worden. Bei 581 Typ-2-Diabetikern habe sich zudem innerhalb von sechs Jahren eine signifikant erhöhte Mortalität bei niedrigen Spiegeln (<10,4 nmol/l) ergeben (Abb. 2).

Da sich Begleiterkrankungen bei einer älteren Population nicht vermeiden lassen, müssten für eine Androgenbehandlung selektivere Substanzen eingesetzt werden. Follistatin schätzte Bhasin in dieser Hinsicht als aussichtsreich ein. Studien zu dieser Substanz liegen allerdings bislang nicht vor. Auch bei den SARMS (selektive AR-Modulatoren) ist

in naher Zukunft kein Durchbruch zu erwarten, erklärte er. Pilotstudien liegen zwar für verschiedene Kandidatensubstanzen vor. Die notwendigen umfangreichen Studien zur Sicherheit beim Langzeiteinsatz machen sie für Pharmaunternehmen jedoch nicht lukrativ.

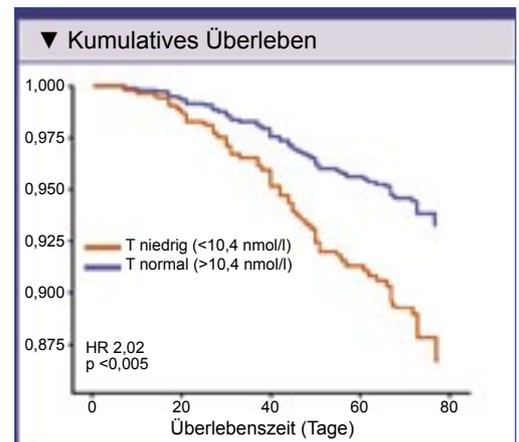
## Eine Studie, die kaum je zustande kommen wird

Das ist wohl auch der Grund dafür, dass bis heute nur spärliche Daten zur langfristigen Sicherheit einer Testosterontherapie vorliegen. Die offenen Fragen zum kardiovaskulären und prostatistischen Risiko zu klären, ist – vergleichbar der Women's Health Studie – die Untersuchung von rund 10 000 Männern über sechs Jahre mit klar definierten klinischen Endpunkten nötig. „Wir müssten dazu aber nicht von einer Hypothese ausgehen und das Studiendesign so lange ändern, bis das rauskommt, was wir haben wollen – sondern das Ergebnis akzeptieren“, betonte Prof. John Isaacs (Baltimore). Da Pharmaunternehmen aus verständlichen Gründen kaum Interesse an einer derartigen Studie haben dürften, wird sie angesichts von notwendigen Fallzahlen, Laufzeit und Kosten kaum je zustande kommen.

## Das männliche Hormon und das schwache Geschlecht

Die Effekte von Testosteron sind bei Frauen sehr viel stärker als bei Männern. Mit Werten unter 3,5 nmol/l liegen die Serumspiegel liegen rund eine Zehnerpotenz unter denjenigen beim Mann. Und es ist völlig unklar, ob es beim schwachen Geschlecht einen Schwellenwert gibt.

Um mangelnder Libido oder sexueller Zufriedenheit „auf die Sprünge“ zu helfen, können Testosteronpaster eingesetzt werden – demnächst vielleicht auch ein intranasal anzuwendendes Gel (Trimel Pharmaceuticals, Kanada). Das Produkt wurde bei Frauen mit HSDD (hypoactive sexual desire disorder) und Anorgasmie (je n=16) verglichen mit Placebo oder aber dem Paster. Nach der Applikation stiegen die Serum-Testosteronspiegel schnell an, ohne das physiologische obere Limit zu überschreiten. Nach 0,5 und 4,5 Stunden wurden – vermutlich via olfaktorischen Nerv – eine subjektiv empfundene Verbesserung der Symptome erfasst, wie einem Poster zu entnehmen war.



**Abb. 2:** Bei 581 Typ-2-Diabetikern hatte sich innerhalb von sechs Jahren eine signifikant erhöhte Mortalität bei niedrigen Testosteronspiegeln (<10,4 nmol/l) ergeben (Vortrag Jones H.).

Dass die sexuelle Funktion der Frau tatsächlich durch Testosteron und nicht über dessen Aromatisierung zu Estrogenen beeinflusst wird, belegt für Prof. Susan Davis (Melbourne) die Tatsache, dass Aromatasehemmer den Effekt des Testosterons nicht vermindern.

Sie zitierte zudem eine Studie, nach der die vaginale Gabe von Testosteron bei Brustkrebs-Patientinnen mit vaginaler Atrophie die Zytologie signifikant verbesserte. Ähnliches berichtete Prof. Bruno Allolio (Würzburg) zum vaginalen Einsatz von DHEA bei postmenopausalen Frauen mit Vaginalatrophie. Hier gelte es allerdings abzuwägen, ob nicht der Nutzen einer konventionellen Substitution mit Estriol oder Estradiol in diesen Fällen höher ist.

Als nicht effektiv stufte der Endokrinologe die Gabe von DHEA als „Anti-Aging“-Substanz bei älteren Frauen und Männern ohne adrenale Insuffizienz ein: In den bisherigen Studien konnte weder bei körperlicher Fitness, noch bei der Insulin-Sensitivität, noch anhand der Lebensqualität ein Nutzen nachgewiesen werden.

Der potenziell ungünstige Effekt von Testosteron in kardiovaskulärer Hinsicht wird derzeit in einer US-Sicherheitsstudie mit über 3 600 Frauen geprüft. Eingesetzt wird eine Gelformulierung. Die Ergebnisse der inzwischen vier Jahre laufenden Untersuchung stehen noch aus.

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: „4. International Symposium on Testosterone: Action, Deficiency, Substitution“, 01.–03. Oktober 2011 in Hohenkammer.

## Wie Testosteron die entzündungsfördernde Aktivität von Immunzellen bremst

Männer leiden seltener als Frauen an entzündlichen Krankheiten wie Asthma bronchiale, Psoriasis und allergischer Rhinitis. Bislang gab es hierfür keine Erklärung auf zellulärer und molekularer Ebene. Aktuell berichtet eine Jenaer Arbeitsgruppe um Prof. O. Werz und Dr. C Pergola gemeinsam mit Forschern aus Tübingen, Stockholm und Neapel über Untersuchungen, wie die Biosynthese proinflammatorischer Leukotriene in Monozyten durch Testosteron gehemmt wird (Pergola C, et al. 2011):

Die selbe Arbeitsgruppe berichtete bereits über geschlechtsspezifische Unterschiede der Leukotrien-Biosynthese in Ganzblut und neutrophilen Granulozyten aufgrund Androgen-bewirkter verminderter Arachidonat-5-Lipoxygenase (5-LO)-Aktivität (Pergola C, et al. 2008). In der aktuellen Studie wurden periphere Monozyten von männlichen und weiblichen Probanden isoliert und in vitro mit zell- und molekularbiologischen Methoden hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der durch 5-LO katalysierten Leukotrien-Biosynthese getrennt untersucht.

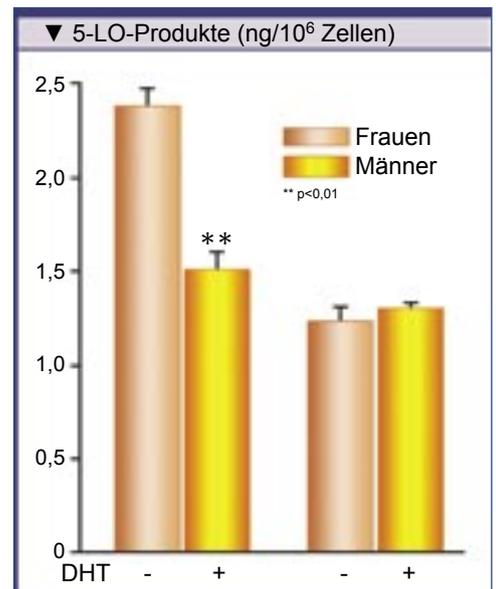
In separaten Kulturmedien mit Monozyten von Frauen und Monozyten von Männern wurde eine signifikant unterschiedlich hohe Produktion der 5-LO-Produkte LTB<sub>4</sub> und 5-H(P)ETE ermittelt (Abb. 1).

Wird dem Kulturmedium mit Monozyten von Frauen Dihydrotestosteron (DHT) zugegeben verringert sich die Leukotrien-Synthese auf ein Niveau wie bei den Monozyten von Männern (Abb. 2). Mit Estradiol wurde kein Effekt registriert,

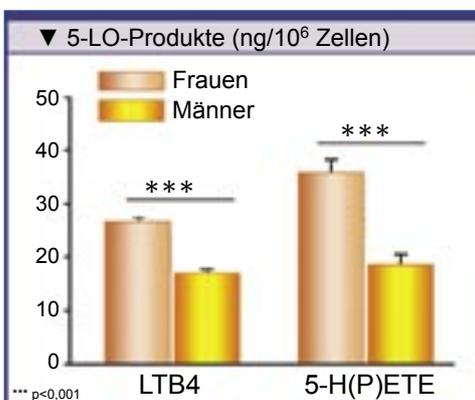
und Progesteron wirkte nur geringfügig inhibierend. Die Zugabe von DHT zu Monozyten von Männern hatte keine Auswirkung. In Auswaschexperimenten mit DHT-behandelten Monozyten von Frauen, blieb der Androgeneffekt über Stunden bestehen. Das erklärt, warum in kultivierten Monozyten von Männern auch in Abwesenheit von Testosteron in der Inkubationslösung die Leukotrien-Synthese reduziert ist. Andererseits tritt der Androgeneffekt rasch ein, so dass von einem nicht-genomischen Mechanismus ausgegangen werden muss.

Die Untersuchungen ergaben weiterhin, dass Phospholipase D (PLD) in Monozyten von Männern deutlich weniger aktiv ist als in Monozyten von Frauen. Das Enzym spielt eine Rolle bei der Bildung von Diacylglyceriden und hierüber bei der Aktivierung von 5-LO. Testosteron reduziert die PLD-Aktivität über die Aktivierung von ERK (extracellular signal-regulated kinases).

Durch 5-LO werden die ersten beiden Schritte der Biosynthese von Leukotrienen katalysiert. Diese sind Vermittler immunologischer und entzündlicher Reaktionen. Die aktuellen Befunde sollten dazu beitragen, geschlechtsspezifische pathologische Veränderungen in Verbindung mit Monozyten besser zu verstehen. Leukotriene spielen offenbar nicht nur eine Rolle bei entzündlichen Krankheiten wie Bronchialasthma sondern auch in der Atherogenese und der Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten. Monozyten sind der hauptsächliche inflammatorische Zelltyp, der frühe atherosklerotische Plaques infiltriert. Trotz ihrer erhöhten Suszeptibilität für kardiovaskuläre Krankheiten sind Männer mit höherem Serum-Testosteronspiegel neueren Erkenntnissen zufolge vor Atherosklerose und Folgekrankheiten besser geschützt. *Red. ◀*



**Abb. 2:** Bei Zugabe von Dihydrotestosteron (DHT) zu Monozyten von Frauen sinkt die Produktion der 5-Lipoxygenase (5-LO)-Produkte auf das Niveau der Monozyten von Männern. In Monozyten von Männern hat DHT hingegen keinen Effekt (Pergola C, et al. 2011).



**Abb. 1:** Unter gleichen Bedingungen ist die Produktion der 5-Lipoxygenase (5-LO)-Produkte Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) und 5-H(P)ETE (Zwischenprodukt der LTA<sub>4</sub>-Biosynthese) in Monozyten von Frauen signifikant höher als in denen von Männern (Pergola C, et al. 2011).

Monozyten von Männern haben gegenüber denen von Frauen eine geringere Kapazität zur stimulierten Bildung von Produkten der Arachidonat-5-Lipoxygenase. Das wird auf Androgeneinflüsse zurückgeführt, denn unter dem Einfluss von Testosteron verringert sich die Aktivität der Phospholipase D in Monozyten, so dass geringere Mengen an entzündungsfördernden Substanzen gebildet werden.

Offenbar ist Testosteron entscheidend an der Modulation der Immunantwort beteiligt. Möglicherweise verbirgt sich dahinter der Schlüssel zum Verständnis der Rolle des Testosterons beim Schutz vor Atherosklerose.

**Pergola C, Rogge A, Dodt G, et al. 2011.** Testosterone suppresses phospholipase D, causing sex differences in leukotriene biosynthesis in human monocytes. *FASEB J* doi: 10.1096/fj.11-182758

**Pergola C, Dodt G, Rossi A, et al. 2008.** ERK-mediated regulation of leukotriene biosynthesis by androgens: a molecular basis for gender differences in inflammation and asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:19881-19886.



# Uro-Onkologie

## Prostatakrebs

### Wie sicher sind Active Surveillance oder Watchful Waiting als Option gegen Überbehandlung?

Unter Active Surveillance ist die Behandlung von Prostatakrebs-Patienten erst vorgesehen, wenn von einer Krankheitsprogression auszugehen ist. Damit kann Männern mit einer Prostatakrebsdiagnose wertvolle Lebenszeit bis zur erforderlichen Intervention hinzugewonnen, oder gegebenenfalls die mit der Prostatakrebstherapie vielfach verbundene Morbidität und Einschränkung von Lebensqualität ganz erspart werden. Watchful Waiting ist hingegen mit der Erwartung verbunden, Prostatakrebs möglichst ohne jegliche Therapie unter beobachtetem Abwarten einfach „aussitzen“ zu können. Dadurch soll älteren Männern mit gravierender Komorbidität die Belastung einer Therapie nicht zugemutet werden, wenn ohnehin anzunehmen ist, dass ein frühes, lokalisiertes Prostatakarzinom während der verbleibenden Lebensspanne des Patienten nicht zu einer lebensbedrohenden Krankheit voranschreitet. Als wesentliche Herausforderung bei Überwachungsstrategien gilt die Festlegung auf Kriterien für die Eignung von Patienten und auf Parameter für Progression. Um Patienten der für sie geeigneten Therapie zuführen zu können, wird nach prognostischen Markern gefahndet, die in der Lage sind, Prostatakarzinome zu identifizieren, die trotz günstiger klinischer Parameter zu aggressivem Verhalten neigen.

Die Mehrheit der Prostatakarzinome wird heute bei Männern im Alter von mehr als 65 Jahren entdeckt. Obwohl mit zunehmendem Alter bei der Diagnosestellung vermehrt aggressive Prostatakarzinome vorgefunden werden, sind es nach klinischen Kriterien dennoch überwiegend Tumoren mit einem niedrigen oder intermediären Risiko [1]. Die Mehrheit solcher Patienten unterzieht sich trotz fortgeschrittenen Alters einer radikalen Prostatektomie. Ihnen wird mehrheitlich zur Therapie geraten, wohl wissend, dass bei den wenigsten Männern hieraus eine Verlängerung ihrer Lebensspanne resultiert. Das untermauern Daten aus der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ER-

SPC) mit insgesamt 182 000 teilnehmenden Männern im Alter von 50 bis 74 Jahren, die ein enormes Maß an Überbehandlung erkennen lassen. Anhand der Intention-to-screen-Analyse errechneten die ERSPC-Autoren, dass bei einem medianen Follow-up von 9 Jahren 48 Prostatakrebs-Patienten behandelt werden müssen, um einen Prostatakrebs-bedingten Todesfall verhindern zu können [2].

Hinter der Präferenz zahlreicher Urologen für die unverzügliche Therapie auch bei Niedrigrisiko- und Intermediärrisiko-Prostatakarzinomen steht zumeist die Befürchtung, das Zeitfenster für die Heilung ungenutzt verstreichen zu lassen. Die Entscheidung für oder gegen Active Surveillance fiel sicher leichter,

## Die Festlegung der Kriterien für Eignung und Progression stellen Herausforderungen um breite Akzeptanz von Active Surveillance dar

wenn verlässliche Kriterien für die Aggressivität von Prostatakrebs existierten. Insofern ist es von besonderer Bedeutung, die Patienten identifizieren zu können, deren Prostatakarzinom trotz günstiger klinischer Kriterien ein aggressives Verhalten entwickelt. Diesbezüglich wird insbesondere daran gearbeitet, genetische Prognosemarker anhand tumorspezifischer mRNA oder MikroRNA (miRNA) zu entwickeln. Die Erfolgsaussichten beim Prostatakarzinom stehen allerdings noch in den Sternen – insbesondere bei der Identifizierung prognostischer miRNA-Expressionsprofile (siehe auch *andrologien.info*, September 2011, S. 86).

### Active Surveillance ist die gegenüber Watchful Waiting ...

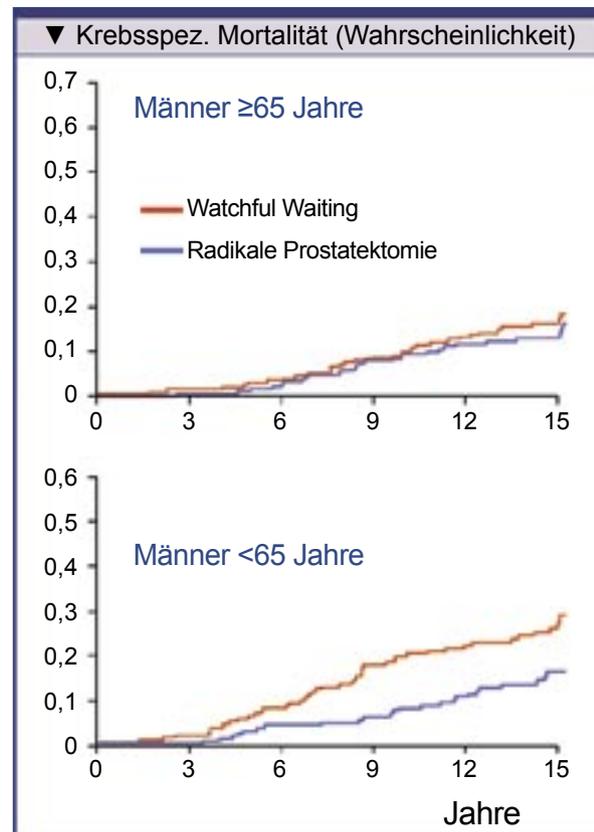
... heute eher akzeptierte Strategie zum Erhalt von Lebensqualität nach einer Prostatakrebsdiagnose. In zahlreichen publizierten Stellungnahmen der jüngsten Vergangenheit lässt sich zunehmend der Konsens erkennen, Therapien bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom erst einmal aufzuschieben. Das trägt der Erkenntnis Rechnung, dass bei den in der Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Ära vermehrt entdeckten Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen zwischen Entdeckung und Progression zumeist eine erhebliche Zeitspanne besteht. Während dieser Zeit soll dem Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität bewahrt werden, ohne die Aussicht auf Heilung zu schmälern. Das geschieht unter der Prämisse, dass zu einer Therapie geraten wird, sobald erste Anzeichen für Progression erkennbar sind.

Active Surveillance setzt somit voraus, dass Patienten nach festgelegten Kriterien für Niedrigrisiko-Prostatakrebs (bzw. für ältere Patienten über 70 Jahre unter Umständen auch für Intermediärrisiko-Prostatakrebs) in das Programm aufgenommen werden und zur Therapie übergegangen wird, sobald eine Risikoprogression anhand definierter Parameter festgestellt wird. Andererseits besteht sowohl über optimal geeignete Eignungskriterien für Active Surveillance als auch über die Festlegung hinreichend sicherer Merkmale für die Progression noch weitgehend Unklarheit. An verschiedenen akademischen Instituten weltweit gibt es eine Reihe größerer Studienkohorten, deren Eingangskriterien für Active Surveillance sich in einigen Punkten unterscheiden. Dementsprechend schwankte der für Active Surveillance in Frage kommende Anteil an der Gesamtheit der Prostatakrebs-Patienten in sehr weiten Grenzen [3].

Beim Watchful Waiting wird bei Patienten mit frühem Prostatakrebs auf Therapiemaßnahmen mit kurativer Absicht zumeist bewusst verzichtet. Hierdurch soll insbesondere älteren Patienten ab ca. 70 Jahren mit Komorbiditäten und überschaubarer Lebenserwartung die Belastung einer Operation oder von Bestrahlungen erspart bleiben. Bei auftretenden Beschwerden reich zumeist eine palliative Androgendeprivations-therapie aus.

### Watchful Waiting versus radikale Prostatektomie: Langzeitergebnisse der Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial ...

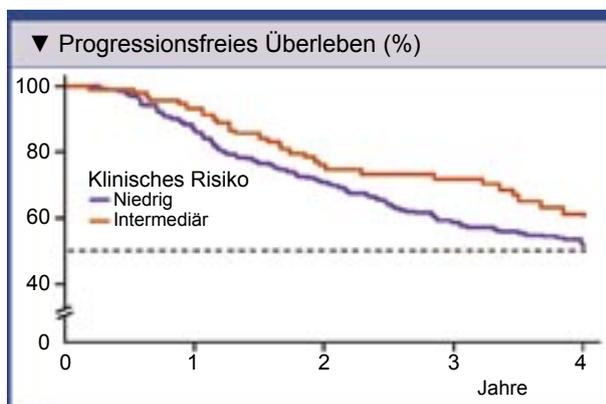
... ergeben für die radikale Prostatektomie gegenüber Watchful Waiting eine geringere krebspezifische Mortalitätsrate [4]. Für diese Vergleichsstudie



**Abb. 1:** Aktuelle Analyse der Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial nach einem Follow-up von median 12,8 Jahren. Insgesamt 695 Männer mit frühem Prostatakrebs waren randomisiert entweder dem Watchful Waiting oder der radikalen Prostatektomie zugewiesen worden. Kumulative Inzidenz der Prostatakrebs-verursachten Todesfälle in der radikale-Prostatektomie- und der Watchful-Waiting-Gruppe gesondert nach Altersgruppen <65 Jahre und ≥65 Jahre (Bill-Axelsson A, et al. 2011).

## Aggressive Prostatakarzinome mit dennoch günstigen klinischen Parametern identifizieren zu können, hat oberste Priorität

waren von Oktober 1989 bis Februar 1999 insgesamt 695 Männer mit frühem Prostatakrebs randomisiert entweder dem Watchful Waiting oder der radikalen Prostatektomie zugewiesen worden. Während einer Nachbeobachtungszeit von median 12,8 Jahren verstarben 166 von 347 Patienten in der Prostatektomie-Gruppe und 201 von 348 Patienten in der Watchful-Waiting-Gruppe. Davon waren 55 bzw. 81 Todesfälle im Zusammenhang mit der Krebserkrankung. Darüber hinaus ergibt die aktuelle Analyse der Studie auch Vorteile für die radikale Prostatektomie hinsichtlich Gesamtsterblichkeit und Metastasierungsrisiko. Bei Stratifizierung der Patienten in eine Subgruppe unter 65 Jahre und eine Subgruppe mit Männern ab 65 Jahre war der Benefit allerdings auf die jüngeren Männer beschränkt. Doch ältere Männer schienen vom Watchful Waiting insofern zu profitieren, als sie auch ohne Operation keine höhere Gesamtsterblichkeit und krebspezifische Mortalität (**Abb. 1**) wie auch kein höheres Metastasierungsrisiko hatten wie nach der radikalen Prostatektomie. Diesbezügliche Unsicherheiten sind durch den Mangel an statistischer Power in der Studienpopulation bedingt. Die aktuelle Analyse weist mit 15 Patienten des Gesamtkollektivs, die therapiert werden müssen, um einen Todesfall zu vermeiden, gegenüber der vorausgegan-



**Abb. 2:** Von 476 Männern unter Active Surveillance waren 376 mit niedrigem Risiko (Gruppe 1) und 90 mit intermediärem Risiko (Gruppe 2) eingestuft worden. Nach vier Jahren waren 54% der Männer mit niedrigem Risiko und 61% der Männer mit intermediärem Risiko progressionsfrei (Cooperberg MR, et al. 2011).

genen mit noch 19 Patienten einen erhöhten Nutzeffekt der radikalen Prostatektomie aus. Bei Männern unter 65 Jahren waren es nur sieben Fälle.

### John Hopkins Active-Surveillance-Programm: Das aktuelle Update bestätigt, dass ...

... das überwachte Abwarten mit kurativer Intention bei sorgsam ausgewählten Patienten eine sichere Alternative zur unmittelbaren Intervention darstellt [5]. Für die Aufnahme in dieses Programm gelten besonders strenge Auswahlkriterien. Als Kandidaten kommen in erster Linie Patienten jeden Alters in Frage, deren Prostatakarzinom mit einem sehr niedrigen Risiko behaftet ist. Das beinhaltet ein klinisches Stadium T1c, eine PSA-Dichte  $<0,15$  ng/ml, einen Gleason Score  $\leq 6$  und höchstens zwei Stanzan mit Krebsgewebe, dessen Anteil pro Stanze maximal 50 % beträgt [6]. Darüber hinaus konnten sich Patienten mit Komorbiditäten oder aus persönlichen Gründen auch bei Nichterfüllung einiger Kriterien aufnehmen lassen, vorausgesetzt ihr Tumor wies einen Gleason Score  $\leq 6$  auf. Bei letzteren Patienten war es wahrscheinlicher als bei den Patienten, die alle Kriterien für sehr niedrig risikobehaftete Prostatakarzinome erfüllten, dass es bei Biopsien unter der Überwachung zu einer Reklassifizierung ihres Tumors kam. Allerdings bestand zwischen beiden Gruppen kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenzrate der Gleason Score Upgradings. In der Gesamtkohorte betrug die mediane Zeit ohne Intervention nach der Diagnosestellung 6,5 Jahre (0 bis 15 Jahre). Nach zwei, fünf und zehn Jahren war bei 81 %, 59 % bzw. 41 % keine Progression feststellbar. Prostatektomie-bedingte Todesfälle traten nicht auf.

### Bei eng gefassten Eignungskriterien für Active Surveillance ...

... minimiert sich die Notwendigkeit, eine Therapie vornehmen zu müssen [7]. An der Universität von Miami (Florida) galten ein Gleason Score  $\leq 6$ , PSA  $\leq 10$  ng/ml und zwei oder eine positive Stanze mit jeweils  $\leq 20$  % Tumoranteil als Voraussetzung für die Teilnahme am Active-Surveillance-Programm. Im Studienkollektiv mit 230 Patienten betrug das mittlere Alter 63,4 Jahre. Nach einer mittleren Überwachungsperiode von 44 Monaten waren noch 86 % der Patienten ohne Anzeichen von Progression. Insgesamt 32 der 230 Studienteilnehmer wurden im Mittel nach 33 Monaten einer Therapie zugewiesen. Davon waren 12 radikale Prostatektomien. Das dabei ermittelte pathologische Stadium der Tumoren unterschied sich nicht von dem bei Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs, der unmittelbar nach der Diagnosestellung resektiert worden war.

Bei zunehmend enger gefassten Eignungskriterien für Active Surveillance ist allerdings zu bedenken, dass sich zwar der Anteil der Patienten reduziert, bei denen sich eine Therapie letztendlich sogar erübrigt, andererseits aber einem Großteil der Prostatakrebs-Patienten die Chance genommen wird, zumindest vorübergehend durch die aufgeschobene Therapie profitieren zu können. Bei den Eingangskriterien für Active Surveillance gilt es daher einen Kompromiss zu finden, der einen Ausgleich zwischen Sicherheit und individuellem Nutzeneffekt gewährleistet.

### Auch ausgewählte Prostatakrebs-Patienten mit intermediärem Risikoprofil ...

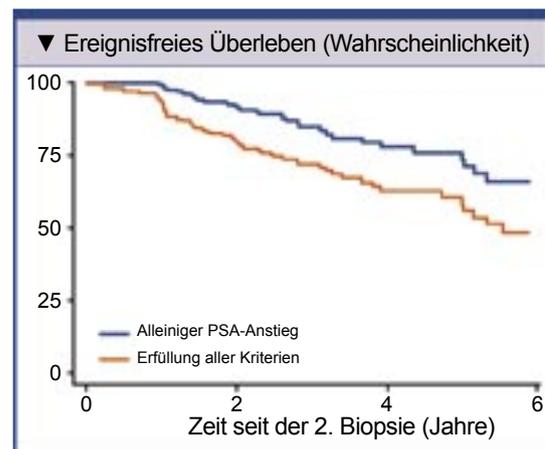
... werden als mögliche Kandidaten für Active Surveillance erachtet [8]. Prostatakrebs-Patienten mit einem intermediärem Risikoprofil hatten einen Cancer of Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score 3 bis 5 – einer validierten Definition für intermediäres Risiko – oder einen niedrigeren CAPRA Score bei einem Tumor mit dem Gleason Score 3 + 4. Von 476 beobachteten Männern waren 376 mit niedrigem Risiko (Gruppe 1) und 90 mit intermediärem Risiko (Gruppe 2) eingestuft worden. In Relation zur Gruppe 1 hatten die Männer in Gruppe 2 ein höheres Durchschnittsalter, einen höheren mittleren PSA-Spiegel und mehr positive Stanzbefunde.

Die mediane Nachbeobachtungszeit in Gruppe 1 und 2 betrug 47 Monate bzw. 51 Monate. Bei intermediärem Risiko hatten die Männer gegenüber Patienten mit niedrigem Risiko eine höhere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (im Mittel 0,32 vs. 0,14 ng/ml/Jahr). Der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens – definiert als kein Upgrading, keine PSA-Verdoppelungszeit  $\leq 2$  Jahre und keine aktive Therapie – bestand zwischen beiden Risikogruppen kein Unterschied. Nach vier Jahren waren 54 % der Männer mit niedrigem Risiko und 61 % der Männer mit intermediärem Risiko progressionsfrei (**Abb. 2**).

Patienten mit Intermediärrisiko-Prostatakrebs, d.h. mit einem Gleason Score 3 + 4 oder einem PSA-Spiegel über 10 ng/ml bilden mit 29 % auch einen beträchtlichen Bestandteil der Studienkohorte an der Universität Toronto. Die Patienten sind über 70 Jahre alt und mit signifikanter Komorbidität belastet. Dennoch wird eine niedrige 10-jährige krebspezifische Mortalität berichtet [9].

### Allein der PSA-Anstieg auf über 10 ng/ml unter Active Surveillance ...

... scheint den Übergang zur Therapie eines Prostatakrebs-Patienten nicht zu rechtfertigen, wenn keine weiteren Anzeichen einer Tumordiversion vorliegen [10]. Von



**Abb. 3:** Bei 238 Patienten mit einem Niedrigisiko-Prostatakarzinom (Gleason  $\leq 3+3$ , PSA  $\leq 10$  ng/ml, cT-Stadium  $\leq 2a$ , max. 3 positive Stanzungen,  $\leq 50$  % jeder Stanze positiv) betrug die 5-jährige progressionsfreie Überlebensrate 60 % bei Erfüllung aller Kriterien und 76 % ohne Berücksichtigung eines alleinigen PSA-Anstiegs (Adamy A, et al. 2011).

*Bei sorgfältiger Patientenauswahl ist die Sorge unbegründet, dass durch Active Surveillance die Gelegenheit zur Heilung verpasst wird*

238 Patienten mit einem Niedrigisiko-Prostatakarzinom (Gleason  $\leq 3+3$ , PSA  $\leq 10$  ng/ml, cT-Stadium  $\leq 2a$ , max. 3 positive Stanzungen,  $\leq 50$  % jeder Stanze positiv) verfehlten 61 beim Follow-up die Eingangskriterien. Bei 34 dieser Patienten wurde die Einhaltung der Eingangskriterien nur durch den Anstieg des PSA-Spiegels auf über 10 ng/ml verletzt, und in nur fünf dieser Fälle kam es in einer folgenden Biopsie zur Höherstufung des Tumors.

Insgesamt 27 Männer (11 %) wurden zumindest über einen Zeitraum von fünf Jahren ohne Anzeichen einer Progression überwacht. Die progressionsfreie Überlebensrate über fünf Jahre betrug unter Zugrundelegung der vollständigen Eignungskriterien 60 % und 76 % ohne Berücksichtigung eines alleinigen PSA-Anstiegs (**Abb. 3**).

Die Autoren plädieren dafür, PSA-Spiegel alleine nicht zur Definition von Progression zu verwenden. Vielmehr sind PSA-Veränderungen ein verstärkter Impetus zur erneuten Biopsie. Allerdings sollten auch gleich bleibende oder sogar abfallende PSA-Spiegel kein Grund für Sorglosigkeit sein, so dass für Patienten unter Active Surveillance routinemäßige Biopsien in angemessenen Abständen geboten sind.

## Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance zeigen sich weit überwiegend mit ihrer Entscheidung zufrieden

### Durch verzögerte Prostatektomie unter Active Surveillance ...

... werden keine Heilungschancen vergeben [11]. Die aktuelle Studie bestätigt frühere, auf kürzerer Nachbeobachtungszeit basierende Befunde insofern, als eine radikale Prostatektomie nach unterschiedlich langer Active Surveillance (7 bis 76 Monate) gegenüber der unmittelbar nach Diagnosestellung vorgenommenen Operation kein nachteiliges pathologisches Ergebnis zur Folge hatte.

Eine längere Zeitdauer unter Active Surveillance bis zur radikalen Prostatektomie wirkt sich nicht nachteilig auf das pathologische Ergebnis aus: Der Anteil an Patienten mit Gleason-Höherstufung  $\geq 7$ , mit Stadienerhöhung auf pT3 oder mit positiven Schnitträndern unterschied sich bei Zeitdauern unter Active Surveillance von sechs bis 18 Monaten oder darüber nicht. Bei 167 Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs betrug das biochemisch krankheitsfreie Überleben nach unmittelbarer radikaler Prostatektomie 98 %. In 15 Fällen von Active Surveillance und mindestens vier Jahren Überwachung vor der Operation waren es entsprechend 100 %.

### Akzeptanz der Active Surveillance bei Männern mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs nimmt zu

... In einem Studienkollektiv mit 202 Patienten, deren Diagnose Niedrigrisiko-Prostatakrebs anhand einer Erstbiopsie gestellt worden war, entschieden sich 86 Patienten (43 %) für die unverzügliche Behandlung. Die restlichen 116 (57 %) Männer unterzogen sich einer wiederholten Biopsie, um bei Active Surveillance berücksichtigt zu werden. Danach wurde 27 Patienten aufgrund von Parametern, die auf ein höheres Risiko hindeuten, zur unmittelbaren Therapie geraten. Während einer 33 Monate dauernden Überwachung wurden letztend-

lich 16 der verbliebenen 89 Teilnehmer einer Therapie zugeführt und acht wurde aufgrund ungünstiger klinischer Merkmale bei einer folgenden Untersuchung eine Therapie nahe gelegt. Die Analyse ergab, dass 89 % der Patienten unter Active Surveillance drei Jahre nicht mit der Notwendigkeit interventioneller Maßnahmen konfrontiert wurden, und dass 93 % der Patienten von der Empfehlung zur Therapie unbehelligt blieben. Es wurde konstatiert, dass ein Upstaging zu eher aggressivem Krebs über die relativ kurze Nachbeobachtungszeit bei sorgfältig selektionierten Patienten nur verhältnismäßig selten vorgenommen werden muss [12].

Bei der Entscheidung für Active Surveillance oder die unmittelbare Behandlung spielen Patienten überwiegend eine passive Rolle. In einer Umfrage gaben nur 27 % der Patienten an, die Entscheidung aktiv beeinflussen zu haben, 41 % hatten gemeinsam mit dem Urologen entschieden und 32 % räumten eine passive Rolle ein. Es zeigte sich auch, dass Männer, die sich für Active Surveillance entschieden hatten, im Nachhinein mit ihrer Entscheidung zufrieden waren. Nur wenige Männer äußerten sich besorgt darüber, dass die Krankheit unkontrolliert fortschreiten könnte [13].

### Fazit

Für Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs hat sich die Strategie der Active Surveillance in prospektiven Studien an verschiedenen akademischen Instituten als durchführbar und sicher erwiesen. Die Untersucher kommen übereinstimmend zu diesem Ergebnis, obwohl die Eignungskriterien für die einzelnen Studienkohorten unterschiedlich waren und abweichende Definitionen für Progression galten. Als wesentliche Voraussetzung für eine gesteigerte Akzeptanz der Active Surveillance bei Urologen und Patienten sollte in den nächsten Jahren ein Konsens über die Definition der Eigen-

nung und die Festlegung auf das Erkennen von Progression hergestellt werden. Die Befürchtung, das Zeitfenster für die Heilung von Prostatakrebs könnte unter Active Surveillance ungenutzt verstreichen, scheint unbegründet. Zudem sind durch die verzögerte radikale Prostatektomie keine nachteiligen pathologischen Ergebnisse zu gewärtigen. *jfs* ◀

### Literatur:

- [1] **Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. 2011.** Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 29:235-241.
- [2] **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. 2009.** Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study *N Engl J Med* 360:1320-1328.
- [3] **Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. 2011.** Active Surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 29:3669-3676.
- [4] **Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. 2011.** Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1708-1717.
- [5] **Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. 2011.** Active surveillance program for prostate cancer: an update of the John Hopkins experience. *J Clin Oncol* 29:2185-2190.
- [6] **Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. 2010.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 8:162-200.
- [7] **Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. 2010.** Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 58:831-835.
- [9] **Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. 2010.** Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:126-131.
- [8] **Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, et al. 2011.** Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 29:228-234.
- [10] **Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al. 2011.** Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 185:477-482.
- [11] **Dall'Era MA, Cowan JE, Simko J, et al. 2010.** Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU Int* 107:1232-1237.
- [12] **Miocinovic R, Jones JS, Pujara AC, et al. 2011.** Acceptance and durability of surveillance as a management choice in men with screen-detected, low-risk prostate cancer: improved outcomes with stringent enrollment criteria. *Urology* 77:980-985.
- [13] **Davison BJ, Goldenberg SL. 2011.** Patient acceptance of active surveillance as a treatment option for low-risk prostate cancer. *BJU Int* DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10200.x

## PREFERE-Studie

# Nationale Versorgungsstudie soll Therapieoptionen bei frühem lokal begrenztem Prostatakrebs vergleichen

**H**andelt es sich bei einer Diagnose um ein lokal begrenztes Prostatakarzinom, müssen sich betroffene Männer zwischen vier laut aktueller S3-Leitlinie geeigneten Behandlungsmethoden entscheiden: Radikale Prostatektomie, Perkutane Strahlentherapie, Low-dose-rate-Brachytherapie und Active Surveillance. Ob eine dieser in Betracht kommenden Alternativen den anderen in irgendeiner Weise überlegen oder unterlegen ist, soll in einer bundesweiten Studie erstmals nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin verglichen werden. Vorgestellt wurde das Projekt auf der Eröffnungspressekonferenz anlässlich des DGU-Kongresses in Hamburg.

### **PREFERE: PREFEREnce based randomized evaluation of treatment modalities in low or early intermediate risk prostate cancer**

In dieser Studie sollen sowohl die Präferenzen der Patienten gewahrt werden als auch die Randomisierung auf die Therapiemöglichkeiten erfolgen. Lehnt der Patient zum Beispiel die Operation ab, entscheidet er sich dafür, in eine der verbliebenen drei Behandlungsoptionen randomisiert. Sollte der Patient zwei der vier Therapieoptionen für sich ablehnen, wird er nach dem Zufallsprinzip einer der beiden verbliebenen Behandlungsalternativen zugeordnet. Unter Berücksichtigung aller denkbaren Präferenzen ergeben sich elf mögliche randomisierte Teilstudien. Patienten, die nur eine bestimmte Therapiemöglichkeit akzeptieren, können nicht an der Studie teilnehmen.

Der Studienbeginn der PREFERE-Studie ist für Anfang 2012 vorgesehen. „Verlässliche, evidenzbasierte Vorhersagen, von welcher Therapie der Patient am meisten profitiert, sind aufgrund der Studienlage nicht möglich, denn einen Direktvergleich zwischen allen vier Therapien gibt es bisher nicht“, sagte Prof. Dr. Michael Stöckle, der deutsche urologische Studienleiter von PREFERE bei der Vorstellung der Studie. „Genau diesen prospektiv-randomisierten Vergleich

der als geeignet angesehenen Therapieoptionen soll PREFERE erbringen“, so Stöckle weiter.

### **Das größte urologische Forschungsprojekt der letzten 50 Jahre**

Die Initialzündung für eines der größten urologischen Forschungsprojekte der letzten 50 Jahre gab der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Er setzte seine abschließende Bewertung der Brachytherapie und damit die Entscheidung über deren Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen Ende 2009 aufgrund der unzureichenden Datenlage aus und empfahl zunächst bessere klinische Studien. Der GKV-Spitzenverband hatte daraufhin mit maßgeblicher Unterstützung durch den Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes, durch das Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste der Krankenkassen und durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ein Studienkonzept für die vergleichende Nutzenbewertung der vier genannten Therapieoptionen auf Evidenzlevel I entwickelt, das nun in Form der PREFERE-Studie in Deutschland umgesetzt werden soll.

### **PREFERE: Ein Novum in der Geschichte der evidenzbasierten klinischen Forschung in Deutschland**

Höchste Vertreter und Institutionen des deutschen Gesundheitswesens unterstützen die Studie mit Nachdruck. Neben dem genannten GKV-Spitzenverband, dem G-BA und dem IQWiG zählen dazu die Deutsche Krebsgesellschaft e.V., der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V., welche sich grundsätzlich bereit erklärt hat, unter bestimmten Voraussetzungen den Studienoverhead zu finanzieren. Der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. sowie die federführenden medizinischen Fachgesellschaften, DGU und Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. mit dem deutschen strahlentherapeutischen Studien-

leiter Prof. Dr. Thomas Wiegel (Ulm), werden alle notwendigen Anstrengungen für ein Gelingen der Studie gemeinsam verfolgen. Das Projekt ist industrieunabhängig finanziert, wie sie von der Deutschen Krebshilfe und den Krankenkassen angestrebt wird. „Die PREFERE-Studie stellt ein absolutes und äußerst begrüßenswertes Novum in der Geschichte der evidenzbasierten klinischen Forschung in Deutschland dar, denn infolge des hohen Kostenaufwands werden bis heute im Wesentlichen nur Studien realisiert, von deren Ergebnis sich der Sponsor einen wirtschaftlichen Nutzen versprechen kann“, so Stöckle.

### **7 000 Teilnehmer, 10 Jahre Beobachtungszeitraum**

Mit über 7 000 Teilnehmern und einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren stellt die Umsetzung von PREFERE eine nationale Herausforderung dar und erfordert größtes Engagement aller Beteiligten. Umfassende Aufklärung der Patienten über die Mechanismen der evidenzbasierten Forschung und die Präferenz des Patienten vor der Randomisierung wird sicherlich zum Gelingen der Studie beitragen. Weil bis jetzt keine gesicherte Empfehlung bezüglich der besten Therapieoption möglich ist, stellt die Randomisierung beziehungsweise Teilrandomisierung im Rahmen der PREFERE-Studie einen hochgradig ethischen Weg dar, um Wissenslücken zu schließen. Die Urologen werden dann nachweislich verlässliche Behandlungsempfehlungen geben können.

Der erwartete Erkenntnisgewinn durch PREFERE kann es überdies ermöglichen, den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen angemessen zu definieren.

Red. ◀

Quelle:  
Pressekonferenz anlässlich des 63. DGU-Kongresses am 15. September 2011 in Hamburg.

## Active Surveillance bei Prostatakrebs Bilaterale positive Stenzen als Indikator für nicht organbegrenzten Tumor

Die Eignungskriterien für Prostatakrebs-Patienten, um in Active-Surveillance-Programme aufgenommen zu werden, akzeptieren in der Regel zwei positive Stenzen mit bis zu 50 % Tumoranteilen. Dieses Merkmal für niedrigvolumige, klinisch insignifikante Prostatakarzinome verliert umso mehr an diagnostischer Aussagekraft, je weiter die beiden positiven Stenzen in der Prostata voneinander entfernt sind. Anhand von Fällen an der Universitätsklinik Zürich wurde analysiert, ob bei Prostatakrebs-Patienten, die für Active Surveillance geeignet erscheinen, die Wahrscheinlichkeit eines nicht organbegrenzten Tumors (pT >2) bei zwei bilateral positiven Stenzen höher ist, als bei zwei unilateral positiven Stenzen.

**D**ie Daten für die retrospektive Analyse stammten von Prostatakrebs-Patienten, die sich zwischen 1999 und 2009 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, und die zum Zeitpunkt der Operation die gültigen Eignungskriterien für Active Surveillance erfüllten. In Fällen mit zwei positiven Stenzen der Prostata wurde der endgültige Pathologiebefund jeweils mit der Lokalisation

der positiven Stenzen (einseitig links oder rechts versus beidseitig) in Beziehung gebracht.

Von 144 Männern mit unilateralen positiven Stenzen hatten zwei beim endgültigen Befund aus der Pathologie ein Prostatakarzinom mit dem klinischen Stadium pT >2. Bei 17 Patienten mit bilateralen positiven Stenzen waren es drei. Die Wahrscheinlichkeit eines pT >2-Prostatakarzi-

noms war bei bilateralen positiven Stenzen 14,7-mal höher als bei unilateralen positiven Stenzen. Der Anteil der pT >2-Stadien wird auf 18 % bzw. 1 % geschätzt.

Red. ◀

Prostatakrebs-Patienten, deren Krankheit als klinisch insignifikant eingestuft wird, haben bei zwei bilateralen positiven Stenzen häufiger einen nicht organbegrenzten Tumor als bei zwei unilateralen positiven Stenzen.

Bei Bestätigung ihrer Ergebnisse – so schließen die Autoren – wären bilaterale positive Stenzen bei ansonsten für Active Surveillance geeigneten Patienten ein triftiger Ausschlussgrund.

Largo RA, Gfeller S, Tremp M, et al. 2011. Bilaterally positive biopsy cores are associated with non-organ confined disease in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urologe* 50 (Suppl 1):128.

## Active Surveillance bei Prostatakrebs Vergleich der Epstein- und PRIAS-Kriterien für klinisch insignifikante Krankheit

Active Surveillance gehört seit Einführung der Epstein-Kriterien zu den weithin akzeptierten Behandlungsoptionen des insignifikanten Prostatakarzinoms. Anhand einer retrospektiven Analyse der Daten von radikal prostatektomierten Patienten wurden die aktuell gültigen Epstein-Kriterien mit den (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) PRIAS-Kriterien hinsichtlich ihrer Präzision verglichen, ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom zu identifizieren.

**F**ür die Analyse wurden 566 Prostatakrebs-Patienten identifiziert, bei denen in den Jahren von 2001 bis 2010 an der Urologischen Klinik des Universitätsspitals Basel eine laparoskopische radikale Prostatektomie vorgenommen worden war. Im Studienkollektiv erfüllten 39 Patienten (6,9 %) die aktualisierten Epstein-Kriterien: Klinisches Stadium T1c, PSA-Dichte <0,15 ng/ml, Gleason-Summe ≤6, höchstens zwei positive Stenzen mit jeweils höchstens 50 % Tumoranteil. Fünfzig Patienten (8,8 %)

erfüllten die PRIAS-Kriterien: klinisches Stadium ≤T2b, Gleason-Summe ≤6, höchstens zwei positive Stenzen, PSA-Spiegel ≤10 ng/ml und PSA-Dichte ≤0,2 ng/ml.

Bei Anwendung der Epstein-Kriterien kam es bei sieben Patienten zu einer Gleason-Score-Heraufstufung auf ≥7. In einem dieser Fälle waren die Schnittränder positiv. Bei den restlichen 32 Patienten fand sich ein Tumorstadium pT3a.

In der PRIAS-Gruppe hatten 13 Patienten (23 %) ein Prostatakarzinom mit

einem Gleason Score ≥7. Hierunter waren drei Fälle eines lokal fortgeschrittener Tumors.

Red. ◀

In 36,25 % der Fälle waren die PRIAS-Kriterien und in 20 % der Fälle die aktualisierten Epstein-Kriterien nicht hinreichend geeignet, ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom zu identifizieren. Mit der Anzahl entnommener Stenzen steigt die Wahrscheinlichkeit, ein aggressives Prostatakarzinom zu erfassen.

Für die Autoren bedürfen beide Einschlusskriterien der Revision, und für ihre Anwendung zur Identifizierung eines insignifikanten Prostatakarzinoms wird äußerste Zurückhaltung empfohlen.

Müller G, Feicke A, Bonkat G, et al. 2011. The comparison of Epstein and the PRIAS Criteria in the prediction of insignificant prostate cancer - Analysis of 566 consecutive Swiss patients. *Urologe* 50 (Suppl 1):128.

## Klarzell-Nierenzellkarzinom CD31, EDNRB und TSPAN7 als potenzielle prognostische Marker

In Klarzell-Nierenzellkarzinomen waren mittels Mikroarray-Analysen das Endothelin-Rezeptor Typ B (EDNRB)-Gen, das für Traspanin-7 kodierende TSPAN7-Gen und das Gen für das platelet endothelial cell adhesion molecule (CD31) identifiziert worden. Aktuell wurde der prognostische Einfluss aller drei Gene auf das krankheitsfreie und das tumorspezifische Überleben von Patienten mit einem Klarzell-Nierenzellkarzinom untersucht.

In kryokonservierten Gewebeproben von 86 primären Klarzell-Nierenzellkarzinomen wurde die relative Expression von EDNRB und CD31 mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion bestimmt. Die Expression von Traspanin-7 wurde immunhistochemisch auf Gewebe-Microarrays von 116 Klarzell-Nierenzellkarzinomen und 102 nicht malignen Nierengewebeproben analysiert.

Bei Patienten mit einer hohen CD31 und EDNRB-Expression wurden überwiegend günstige klinische Parameter bei einem nicht metastasierten Tumor registriert. Das krebspezifische Überleben war bei Patienten mit hoher CD31-Expressi-

on signifikant länger als bei Patienten mit niedriger CD31-Expression.

Der Benefit einer hohen EDNRB-Expression machte sich bei den Patienten sowohl in einem verlängerten krankheitsfreien als auch in einem verlängerten krebspezifischen Überleben bemerkbar.

In Tumorzellen wurde TSPAN7 in nur geringem Umfang exprimiert. Dem kam keine prognostische Bedeutung zu. Dagegen ließ sich die Expression von TSPAN7 in Blutgefäßen als mäßig einstufen und eine höhere Anzahl TSPAN7-positiver Gefäße war mit höheren krankheitsfreien und höheren krebspezifischen Überlebensspannen verbunden.

In multivariaten Analysen erwies sich die EDNRB-Expression als unabhängiger, günstiger prognostischer Marker für krankheitsfreies Überleben. Zugleich waren die CD31- und die EDNRB-Genexpression wie auch die Expression von Traspanin-7 unabhängige, günstige prognostische Marker des krebspezifischen Überlebens.

Red. ◀

Anhand der Expression von CD31, EDNRB und TSPAN7 ließe sich unter Umständen die Prognose bei Patienten mit einem Klarzell-Nierenzellkarzinom verbessern.

Die Untersucher sehen insbesondere in Traspanin-7 einen lohnenswerten Kandidaten für weitergehende Untersuchungen, da es im Zusammenhang mit Tumorprogression bislang noch nicht in Erscheinung getreten ist.

**Wuttig D, Zastrow S, Fuessel S, et al. 2011.** EDNRB and TSPAN7 represent novel potential prognostic markers in clear-cell renal cell carcinoma. *Urologe* 50 (Suppl 1):85.

## Klarzell-Nierenzellkarzinom Spezifisches miRNA-Expressionsmuster der Metastasierung

In den letzten Jahren wurde zunehmend die Bedeutung der MikroRNA (miRNA) im Rahmen der Tumorgenese erkannt. Ihre Rolle in der Tumorbio-logie verschiedener Krebsentitäten ist Gegenstand aktueller Forschungsaktivitäten. Am Universitätsklinikum Jena wurde nach einem spezifischen miRNA-Expressionsmuster der Metastasierung beim metastasierten Klarzell-Nierenzellkarzinom gefahndet, um möglichst die zellulären Funktionen der beteiligten miRNA im Metastasierungsprozess aufzuklären.

Von 22 metastasierten und 22 nicht metastasierten Klarzell-Nierenzelltumoren wie auch von 16 Metastasen wurde aus dem schockgefrorenen Gewebe die gesamte RNA isoliert. Hiervon wurden für 22 Tumoren und acht Metastasen globale miRNA-Expressionsprofile angefertigt. Die Validierung der Ergebnisse erfolgte mittels quantitativer reverser Transkriptase Polymerasekettenreaktion.

Anhand der mittels Mikroarray-Analysen identifizierten miRNA konnte zwischen metastasierten und nicht metastasierten Klarzell-Nierenzellkarzinomen unterschieden werden. Darüber hinaus zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung der miRNA-Expression in Metastasen und in metastasierten Tumoren. Neun miRNA ließen sich in primär metastasierten Tumoren und in Metastasen, nicht aber in nicht metastasierten Karzi-

nomen nachweisen. Ferner ließ sich ein spezifisches miRNA-Muster der Metastasen ermitteln. Hierbei konnte anhand der Expression von miR-30c zwischen Metastasen und metastasierten wie auch nicht metastasierten Tumoren unterschieden werden.

Red. ◀

Das metastasierte Klarzell-Nierenzellkarzinom weist ein spezifisches miRNA-Expressionsmuster auf.

Es wurde eine Übereinstimmung zwischen Metastasen und primär metastasierten Tumoren festgestellt. Spezifische miRNA könnten beim Klarzell-Nierenzellkarzinom als prognostische Marker für Metastasierung dienen.

**Heinzelmann J, Unrein A, Enkelmann A, et al. 2011.** Metastasis in renal cell carcinoma is characterized by a specific miRNA signature. *Urologe* 50 (Suppl 1):85.

## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Prädiktive genetische Marker für die Effektivität von Pazopanib

Pazopanib ist ein für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) zugelassener oraler Angiogeneseinhibitor. Das Ansprechen auf die Pazopanib-Monotherapie ist allerdings interindividuell unterschiedlich. Bislang gibt es jedoch keine validierten prädiktiven Biomarker für das Ergebnis einer Pazopanib-Behandlung. Aktuell wurde die Hypothese getestet, wonach Genvarianten in der Keimlinie das Ansprechen auf Pazopanib beeinflussen könnten.

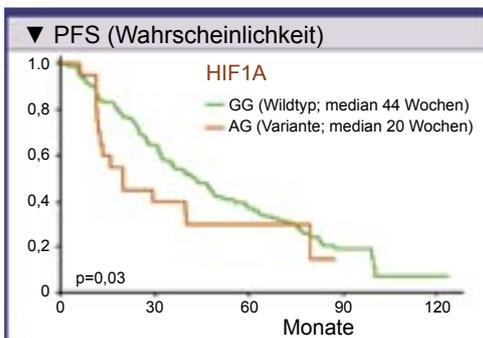
**B**ei 397 Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NZK wurden insgesamt 27 Polymorphismen in 13 Genen typisiert. Deren

Verbindung mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) und der objektiven Ansprechrates wurde analysiert.

Drei Polymorphismen in den Genen für Interleukin-8 (IL-8) und dem Hypoxie-induzierenden Faktor 1A (HIF1A) standen signifikant im Zusammenhang mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) unter einer Therapie mit Pazopanib bei fortgeschrittenem NZK. Bei Vorliegen des 1790AG-Genotyps im *HIF1A*-Gen betrug das PFS lediglich 20 Wochen gegenüber 44 Wochen bei Trägern des GG-Wildtyps (**Abb.**).

Die objektive Ansprechrates stand in Verbindung mit fünf Polymorphismen in

den Genen für HIF1A, NR1/2 (reguliert CYP3A4) und VEGFA (Ligand für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2). Träger von Varianten wiesen gegenüber Trägern des Wildtyps eine um 13 % bis 18 % geringere objektive Ansprechrates auf. *Red.* ◀



Der potenzielle Erfolg einer Behandlung mit Pazopanib bei fortgeschrittenem NZK ist möglicherweise anhand bestimmter Genvarianten voraussagbar.

Patienten mit Genotypen, deren Phänotyp durch verstärkte Angiogenese und/oder beschleunigte Pazopanib-Clearance charakterisiert ist, profitieren in geringerem Maße von einer Pazopanib-Therapie.

**Xu C-F, Bing NX, Ball HA, et al. 2011.** Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2010.32.9110

## Metastasiertes Klarzell-Nierenzellkarzinom Einfluss von Knochenmetastasen auf das Behandlungsergebnis mit Sunitinib

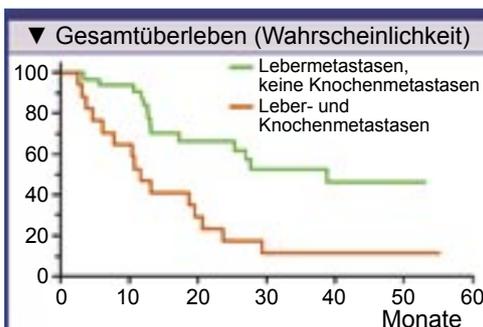
Anhand von Krankenakten aus vier akademischen Kliniken in Belgien und Frankreich wurde der Einfluss von Knochenmetastasen auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Klarzell-Nierenzellkarzinom unter einer First-line-Therapie mit Sunitinib analysiert.

**I**nsgesamt 223 Patienten mit metastasiertem Klarzell-Nierenzellkarzinom wurden ermittelt, die eine Therapie mit Sunitinib (50 mg/d für vier Wochen gefolgt

von zwei Wochen Pause) begonnen hatten. Während einer medianen Beobachtungszeit von 40 Monaten waren das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben bei Patienten mit Knochenmetastasen signifikant kürzer als bei Patienten ohne Knochenmetastasen (8,2 vs. 19,1 Monate bzw. 19,5 vs. 38,5 Monate). Lebermetastasen wirkten sich auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben (**Abb.**) deutlich weniger aus als das Vorhandensein von Knochenmetastasen.

In der multivariaten Analyse standen Knochenmetastasen ( $p=0,0001$ ) und in geringerem Maße auch die Zahl der Blutplättchen ( $p=0,03$ ) unabhängig im Zusammenhang

mit dem progressionsfreien Überleben. Darüber hinaus waren Knochenmetastasen der einzige, unabhängig eng mit dem Gesamtüberleben assoziierte prognostische Faktor. *Red.* ◀



Der Einfluss von Knochenmetastasen wirkte sich deutlich negativ auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben unter einer First-line-Therapie mit Sunitinib aus.

Das Vorliegen von Knochenmetastasen sollte daher bei der Erstellung prädiktiver Modelle wie auch in klinischen Prüfungen mit kombinierten targeted und ossär ausgerichteten Therapiestrategien berücksichtigt werden.

**Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, et al. 2011.** Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* 22:794-800.

## Neue Therapieoption bei CRPC

# Deutliche Lebensverlängerung durch Testosteronblocker

In einem beschleunigten Revisionsverfahren hat die Europäische Kommission die Zulassung von Abirateronacetat (Zytiga®), dem ersten steroidalen Androgen-Biosynthese-Inhibitor, erteilt. Das neue Medikament ist indiziert in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient verläuft [1].

### Studie COU-AA-301: Sterberisiko um 35 % gesenkt

Die Zulassung basiert auf den Daten der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Pivot-Studie COU-AA-301. Eingeschlossen waren insgesamt 1 195 Patienten (Abirateron=797, Placebo=398) mit mCRPC nach Versagen von ein bis zwei Chemotherapie-Regimen eine signifikante Überlegenheit der Kombination Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon gegenüber Placebo und Prednison/Prednisolon beim primären Endpunkt: Bereits bei der ersten, vorab geplanten Interimsanalyse betrug das mediane Gesamtüberleben 14,8 vs. 10,9 Monate (HR=0,65,  $p<0,001$ ).

Der Überlebensvorteil bestätigte sich in allen Patienten-Subgruppen. In der zweiten Analyse verbesserte sich die Überlegenheit von Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon gegenüber Placebo und Prednison/Prednisolon beim medianen Gesamtüberleben von 3,9 auf 4,6 Monate (15,8 vs. 11,2 Monate, HR=0,74,  $p<0,0001$ ) [3].

Auch bei den sekundären Endpunkten war die Kombination Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon gegenüber Placebo und Prednison/Prednisolon signifikant überlegen: Die Zeit bis zur PSA-Progression lag bei 10,2 vs. 6,6 Monaten (HR=0,58,  $p<0,001$ ) und das radiologisch bewertete progressionsfreie Überleben bei 5,6 vs. 3,6 Monaten (HR=0,67,  $p<0,001$ ) [2]. Ein PSA-Ansprechen, definiert als mindestens 50 %iger Abfall des PSA-Werts im Vergleich zu Studienbeginn, erzielten 29,1 % vs. 5,5 % ( $p<0,001$ )

der Patienten. Zudem stellte sich bei einem signifikant höheren Anteil der Patienten eine Palliation bzw. Linderung des Tumorschmerzes ein (44,4 % vs. 27,0 %,  $p=0,0002$ ). Wie eine weitere Auswertung vom ASCO 2011 Annual Meeting zeigte, konnten Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon darüber hinaus im Vergleich zu Placebo und Prednison/Prednisolon die Zeit bis zum Auftreten von skelettalen Ereignissen signifikant hinauszögern (median 301 vs. 150 Tage,  $p=0,0006$ ) [4].

### Verträglichkeit und unerwünschte Nebenwirkungen

Unter Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon traten häufiger Mineralkortikoid-bedingte unerwünschte Ereignisse auf als unter Placebo und Prednison/Prednisolon. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Flüssigkeitsretention (31 vs. 22 %) und Hypokaliämie (17 vs. 8 %) [2]. Diese auf dem Wirkmechanismus beruhenden unerwünschten Ereignisse waren kontrollierbar und unterschieden sich von den unerwünschten Ereignissen, die üblicherweise mit einer zytotoxischen Chemotherapie in Verbindung gebracht werden.

### Wirkmechanismus

Abirateronacetat ist ein steroidaler Androgen-Biosynthese-Inhibitor. Sein aktiver Metabolit, Abirateron, unterdrückt die Androgenproduktion in Hoden, Nebenniere und Tumorgewebe, indem er selektiv CYP17 inhibiert. Das Enzym wird in den Hoden, der Nebenniere und im Tumorgewebe produziert und katalysiert über die CYP17-17 $\alpha$ -Hydroxylase und die CYP17-C17,20-Lyase zwei nacheinander geschaltete, jedoch voneinander unabhängig regulierte Schritte bei der Androgenproduktion. Durch Gabe des acetylierten Prodrugs, Abirateronacetat, lässt sich die Bioverfügbarkeit erhöhen. Im Körper findet eine schnelle Metabolisierung zu Abirateron statt. Abirateronacetat wird in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon verabreicht, um aus dem Wirkmechanismus

resultierende potentielle mineralkortikoide Nebenwirkungen zu reduzieren. Red. ◀

### Literatur:

[1] Aktuelle Fachinformation Zytiga®

[2] de Bono JS, et al. 2011. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 364:1995-2005

[3] Scher HI, et al. 2011. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. J Clin Oncol 29 (suppl): Abstract LBA4517 (oral presentation)

[4] Logothetis C, et al. 2011. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): Results from the COU-AA-301 phase III study. J Clin Oncol 29 (suppl): Abstract 4520 (oral presentation)

## Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Für das Prostatakarzinom, das auf die konventionelle Anti-Hormontherapie nicht mehr anspricht, gab es in der Vergangenheit verschiedene Bezeichnungen, unter anderen hormonrefraktäres Prostatakarzinom (HRPC). Heute ist jedoch bekannt, dass die Tumorzellen in diesem Stadium nach wie vor empfindlich auf Androgene reagieren, obwohl deren Spiegel unter der Kastrationsgrenze liegen. Daher wurde der Begriff HRPC inzwischen durch kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) ersetzt.

Der Kastrationsresistenz liegen vermutlich mehrere Mechanismen zu Grunde. Zu ihnen gehören beispielsweise die Amplifikation und Überexpression des Androgenrezeptors, die eine Hypersensitivität zur Folge haben können. Des Weiteren sind Mutationen in der Lage, die Funktionalität des Androgenrezeptors zu verändern und so zum Beispiel die Wirksamkeit der Anti-Androgene zu beeinträchtigen. Außerdem unterdrückt die Androgendeprivation, etwa mittels Orchiektomie oder Behandlung mit LHRH-Analoga, nur die Androgenproduktion durch die Hoden, doch bis zu 10 % der Androgenproduktion findet in der Nebenniere statt und bleibt erhalten. Darüber hinaus erlangen die Tumorzellen beim CRPC oft selbst die Fähigkeit, Androgene zu produzieren.

## Leuprorelinacetat als 6-Monatsdepot

### Effektive Senkung der PSA- und Testosteronspiegel bei verlängerten Dosierungsintervallen

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) bildet aktuell die Grundlage der Behandlung insbesondere des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, denn die Androgenabhängigkeit wurde in allen Tumorstadien nachgewiesen. Heute gilt die so genannte medikamentöse Kastration als Mittel der Wahl. Diesbezüglich wurden Verträglichkeit und Effektivität von Leuprorelinacetat in Form eines 6-Monatsdepots (Eligard® 45 mg) in der täglichen Praxis in einer nicht-interventionellen Studie mit 1 273 Patienten bei insgesamt 634 niedergelassenen Urologen geprüft (Tunn, 2011).

#### Senkung der PSA- und Testosteronspiegel um 96 % bzw. 90 %

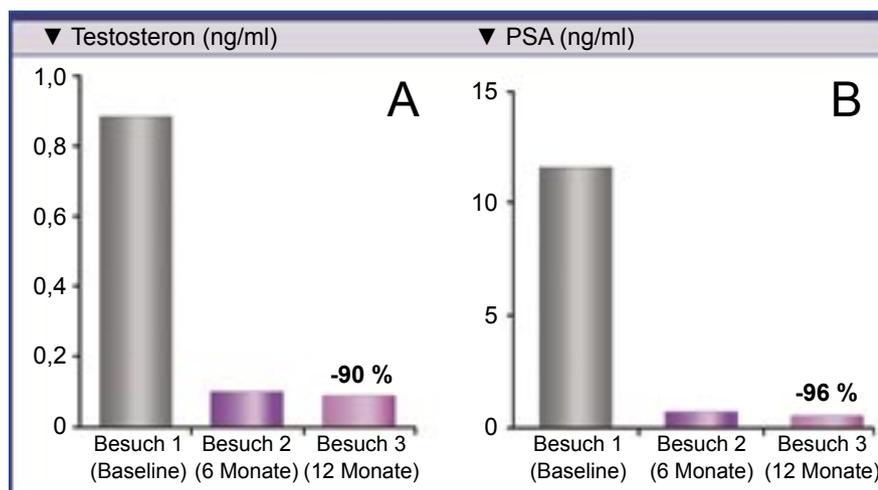
Das Mortalitätsrisiko und die unter einer ADT erreichte Absenkung des Testosteronspiegels stehen in direktem Zusammenhang (Perachino et al. 2010). Nach bilateraler Orchiektomie sinkt der Testosteronspiegel auf <0,20 ng/ml. Dieser Wert gilt zahlreichen Experten als besser geeignete Definition für Kastrationsniveau als der vielfach verwendete Wert von 0,50 ng/ml. Denn bei Serum-Testosteronspiegeln, die bei der medikamentösen ADT oftmals nur erreicht werden, ist der intraprostatisc Dehydrotestosteron-Spiegel langfristig hoch genug, um die Expression verschiedener androgenabhängiger Gene wie

die des Androgenrezeptors oder des PSA zu stimulieren (Mostaghel et al, 2007).

Mit der Depotformulierung von Leuprorelinacetat wurde eine effektive Absenkung der Testosteronspiegel von 0,89 ng/ml auf 0,10 ng/ml innerhalb der ersten sechs Monate und weiter auf 0,09 ng/ml nach 12 Monaten (-90 %) erreicht (Abb. A). Damit stellte sich eine Serum-Testosteronkonzentration deutlich unter Kastrationsniveau ein. Zugleich erniedrigte sich der Serum-PSA-Spiegel um 94 % von median 11,6 ng/ml auf median 0,7 ng/ml nach sechs Monaten und weiter auf median 0,5 ng/ml nach 12 Monaten und damit um insgesamt 96 % (Abb. B).

#### Senkung der PSA- und Testosteronspiegel nach Umstellung von anderen GnRH-Analoga

In Subgruppenanalysen von Patienten, die entweder von Leuprorelinacetat Takeda Pharmaceuticals (Trenantone®) oder Goserelinacetat Astra Zeneca (Zoladex®) auf Eligard® 45 mg als Monotherapie umgestellt worden waren, sank der mediane PSA-Spiegel um 93 % von 5,8 ng/ml auf 0,4 ng/ml bzw. um 96,5 % von 8,6 ng/ml auf 0,3 ng/ml. Parallel dazu kam es innerhalb der ersten sechs Monate zu einem Abfall der medianen Serum-Testosteronspiegel um 88 % von 1,50 ng/ml auf 0,173 ng/ml bzw. um 77 % von 0,723 ng/ml auf 0,18 ng/ml.



Mediane Testosteron- und PSA-Spiegel im Serum bei Anwendung von Eligard® 45 mg.

Die Daten verdeutlichen, dass mit Leuprorelinacetat als 6-Monatsdepot auch nach der Umstellung von anderen GnRH-Analoga deutlich niedrigere PSA- und Testosteronspiegel erreicht werden können.

#### Langes Dosierungsintervall von Ärzten meist genannter Grund für Verschreibung von Eligard® 45 mg

Die beteiligten Ärzte bewerteten auch die Verträglichkeit und Handhabbarkeit von Leuprorelinacetat als 6-Monatsdepot: Häufigst genannter Grund (90 %) für die Verschreibung von Leuprorelinacetat als 6-Monatsdepot war das lange Dosierungsintervall. Ferner wurden das geringe Injektionsvolumen und die kurze Kanüle positiv hervorgehoben.

Die Mehrheit der beteiligten Ärzte (72 %) stufte die Handhabbarkeit der Fertigspritze als praktisch oder sehr praktisch ein. Die lokale Verträglichkeit der sechsmonatigen Injektion wurde von der überwiegenden Mehrheit der Patienten (92 %) als gut oder sehr gut beurteilt.

#### Fazit

Die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie demonstrieren, dass die Testosteronspiegel mit Leuprorelinacetat als 6-Monatsdepot unter den Bedingungen der täglichen Praxis in ähnlichem Ausmaß gesenkt werden wie das zuvor in der klinischen Prüfung der Fall war (Crawford et al. 2006). Dieser Effekt war bei erstmals mit einem GnRH-Agonisten behandelten Patienten und bei Patienten, die von einem anderen GnRH-Agonisten auf Eligard® 45 umgestellt wurden gleichermaßen effektiv ausgeprägt. Die Bewertungen für Handhabbarkeit und Verträglichkeit waren überaus positiv.

Malgorzata Klafke

#### Referenzen:

- Tunn UW, 2011. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. BMC Urology 11:15.
- Perachino M, Cavalli V, Bravi F, 2010. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance. BJU Int 105:648-651.
- Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, et al. 2007. Intraprostatic androgen and androgen-related gene expression persist after testosterone suppression therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. Cancer Res 67:5033-5041.
- Crawford ED, et al. 2006. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 175:533-536.

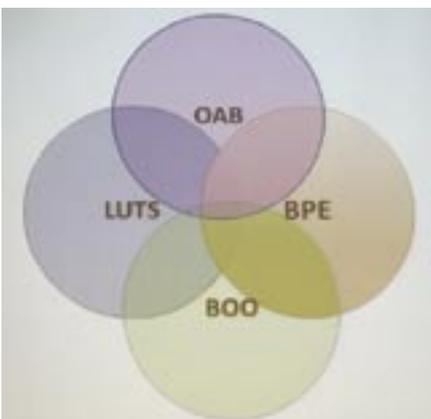
## Trospiumchlorid

### Praxisrelevante Ansätze in der OAB-Therapie

**I**rritative Symptome kennzeichnen das Syndrom der überaktiven Blase (OAB) und gehören auch zum Symptomenkomplex der benignen Prostatasyndroms (BPS). Dass sich hieraus bei Fehlen einer ausgeprägten Blasenaustrittsobstruktion Ansätze für die Kombinationstherapie mit einem  $\alpha$ -Rezeptorenblocker und einem Anticholinergikum ergeben, berichtete Dr. Andreas Wiedemann (Witten) bei einem Satellitensymposium der Dr. R. P eger GmbH auf dem diesjährigen DGU-Kongress in Hamburg. Auch Prof. Joachim Geyer (Gießen) stellte auf diesem Symposium aktuelle Ergebnisse zum aktiven Transport von Trospiumchlorid durch Zellmembranen vor.

#### Rationale für die Kombinationstherapie bei LUTS und OAB

Das Syndrom der überaktiven Blase (OAB) und die Elemente des benignen Prostatasyndroms (BPS) – Prostatavergrößerung (enlargement; BPE), Blasenaustrittsobstruktion (bladder outlet obstruction; BOO) und Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) – weisen Überschneidungen auf (**Abb.**). Für Patienten, deren Beschwerden durch eine Schnittmenge ohne klinisch relevante Blasenaustrittsobstruktion charakterisiert sind, kann sich eine Kombinationstherapie aus einem Anticholinergikum und einem  $\alpha$ -Rezeptorenblocker als sinnvoll erweisen. So geht aus tierexperimentellen Befunden hervor, dass Anticholinergika auch eine Sen-



Das Syndrom der überaktiven Blase (OAB) und die Elemente des benignen Prostatasyndroms (BPS) – Prostatavergrößerung (BPE), Blasenaustrittsobstruktion (BOO) und Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) – weisen Überschneidungen auf.

kung des Widerstandes in der prostatistischen Urethra bei der Miktion bewirken und  $\alpha$ -Rezeptorenblocker die durch eine BPS ausgelöste Detrusorhyperaktivität dämpfen.

Als bevorzugter  $\alpha$ -Rezeptorenblocker gilt für Wiedemann das Tamsulosin, dessen günstiges Nebenwirkungsprofil insbesondere im Hinblick auf die Regulierung des Blutdrucks hervorsteicht. Als anticholinergen Kombinationspartner empfiehlt Wiedemann das Trospiumchlorid (Spasmex®). Dieses einzige Anticholinergikum aus der Reihe der quartären Amine hat unter anderem den Vorteil der unveränderten renalen Elimination, d.h. es wird nicht kompetitiv zu anderen Pharmaka über das Cytochrom-P-450-System metabolisiert.

#### Effektivität der Therapie mit Tamsulosin plus Trospiumchlorid

Die Kombinationstherapie aus Tamsulosin und Trospiumchlorid wurde in einer nicht interventionellen Studie mit 4 328 Männern mit BPS ohne klinisch relevante Blasenaustrittsobstruktion geprüft. Patienten mit überaktiver Blase wurden simultan mit einem  $\alpha$ -Blocker und mit Trospiumchlorid (Spasmex® 30) behandelt. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein International Prostate Symptom Score (IPSS)  $\geq 8$  und eine bestehende Behandlung mit  $\alpha$ -Blockern.

Es wurden Daten von 4 104 Patienten im mittleren Alter von  $68,4 \pm 8,8$  Jahren analysiert. Ein BPS bestand bei 61,9 % der Männer bereits seit Jahren, bei 32,6 % seit Monaten und bei 4,7 % seit wenigen Wochen oder Tagen. Die verordnete Trospiumchlorid-Tagesdosis lag bei 30 mg (45,6 %), 45 mg (16,8 %) und 60 mg (28,8 %). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 40,5 Tage.

Der mittlere IPSS Score verbesserte sich von 18 auf 12 und der Lebensqualitätsindex um 50 % von 4 auf 2. Die OAB-Symptomatik besserte sich deutlich, und der Anteil der Patienten mit starkem Dranggefühl verminderte sich von 44,2 % auf 4 %. Parallel dazu stieg der Anteil der Männer mit leichtem Dranggefühl von 6,4 % auf 51,5 %. Zwölf Prozent der Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit beschwerdefrei.

Sowohl die Ärzte als auch die Patienten bewerteten die Kombinationstherapie als sehr

gut und gut. In 121 Fällen (2,8 %) wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen. Die Gründe waren: fehlende Wirksamkeit, mangelnde Akzeptanz und unerwünschte Effekte. Neun Patienten (0,2 %) erlitten während der Behandlung einen Harnverhalt.

#### Trospiumchlorid: Lokale Wirkung an der Harnblase

In seinem Vortrag stellte Geyer Besonderheiten des polaren, positiv geladenen Trospiumchlorids heraus: Die Substanz ist gut wasserlöslich und weist daher eine nur geringe Membranpermeabilität auf. Sie penetriert die Blut-Hirn-Schranke nicht. Hierdurch entsteht insbesondere bei älteren Patienten Therapiesicherheit im Hinblick auf zentralnervöse Nebenwirkungen wie Konzentrations- und Schlafstörungen.

Da Trospiumchlorid nur in sehr geringem Umfang der Biotransformation in der Leber und im Darm unterliegt, gelangt es in überwiegend aktiver Form in die Harnblase, so dass zur systemischen Wirksamkeit der Substanz eine lokale anticholinerge Komponente hinzukommt.

Bisher war weitgehend unklar, wie Trospiumchlorid die Zellmembranen in Darm, Leber und Niere überwinden kann. Aktuell konnte gezeigt werden, dass es sich bei Trospiumchlorid um ein Substrat des Organic Cation Transporter (OCT) handelt. Geyer mutmaßt, dass OCT auch für die lokale Wirkung von Trospiumchlorid in der Harnblase eine Rolle spielen, zumal das Transportprotein im Urothel exprimiert wird.

#### Fazit

Bei BPS-verursachten Harntraktbeschwerden kann – wenn keine ausgeprägte Blasenaustrittsobstruktion vorliegt – eine Kombinationstherapie mit einem  $\alpha$ -Rezeptorenblocker und einem Anticholinergikum sinnvoll sein. Als ideale Kombinationspartner bieten sich hierfür Tamsulosin wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils und Trospiumchlorid, das als einziges quartäres Amin unter den Anticholinergika eine besonders hohe Therapietreue aufweist und titrierbar ist, an. *mk* ◀

Quelle: Satellitensymposium „Von Jung bis Alt: Praxisrelevante Ansätze in der OAB-Therapie“ am 15.09.2011 in Hamburg anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: Dr. R. Pflieger GmbH, Bamberg.

## Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

# Cabazitaxel: Im klinischen Alltag wirksam und verträglich

Mit Cabazitaxel (Jevtana®) steht seit April 2011 erstmals eine Substanz zur Verfügung, mit der in einer randomisierten Phase-III-Studie (TROPIC) ein Überlebensvorteil bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mKRPC) nach Versagen der Erstlinientherapie mit Docetaxel nachgewiesen wurde. In der TROPIC-Studie wurde das relative Sterberisiko der Patienten nach Docetaxel-Versagen um 30 % reduziert (HR 0,70;  $p < 0,0001$ ) [De Bono, et al. 2010]. Anlässlich des diesjährigen DGU-Kongresses berichtete Dr. Jörg Klier, niedergelassener Urologe (Köln) über seine Erfahrungen mit dem Einsatz von Cabazitaxel bei Patienten mit mKRPC im klinischen Praxisalltag.

### Cabazitaxel bewährt sich im klinischen Alltag

Im Praxisalltag bestätigt sich laut Klier die gute Wirksamkeit des Medikaments nach Docetaxel-Versagen. Insbesondere bei aggressiveren Verläufen des Prostatakarzinoms stellt Cabazitaxel eine bevorzugte Option dar: „Wir haben in unserer Praxis sehr gute Erfahrungen mit Cabazitaxel bei Patienten mit mKRPC gemacht. Wir sind froh, die Substanz zu haben, denn ein großer Teil unserer Patienten hat nach Docetaxel-Versagen einen klaren Behandlungswunsch.“ Die Männer

reagieren auf Cabazitaxel mit einer deutlichen Krankheitsverzögerung und einer Abnahme tumorbedingter Beschwerden. Darüber hinaus geben sie eine verbesserte Lebensqualität an.

### Kasuistik

Exemplarisch verwies Klier auf einen bei Erstdiagnose 66-jährigen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pT3, Gleason 7, nodalpositiv), der nach endokriner Behandlung und Kastrationsresistenz auf Docetaxel umgestellt wurde. Da seinerzeit Cabazitaxel noch nicht zugelassen war, erhielt er nach Docetaxel-Versagen eine Triple-Therapie mit Hydrokortison, Ketokonazol und Dutasterid, die allerdings keinen Erfolg zeigte. Der PSA-Wert stieg unter der Triple-Therapie innerhalb von nur vier Monaten von 690 ng/ml auf 2 380 ng/ml an. Im April 2011 erhielt der Patient Cabazitaxel und profitierte von der Umstellung: Trotz der deutlich fortgeschrittenen Erkrankung, sank der PSA-Wert unter Cabazitaxel auf 1 340 ng/ml, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten (Abb.).

### Proaktives Nebenwirkungsmanagement

„Unsere Patienten haben Cabazitaxel bislang sehr gut vertragen. Die Nebenwir-

kungen lassen sich mit einem proaktiven Nebenwirkungsmanagement gut handhaben und beeinträchtigen nicht die Lebensqualität der Patienten,“ erläuterte Klier. Wichtig sei es, potentielle Nebenwirkungen anzusprechen. Der Patient muss über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt sein und wissen, wann er sich beim Arzt melden muss, damit rechtzeitig interveniert werden kann.

Viele Nebenwirkungen lassen sich auch durch prophylaktische Maßnahmen verhindern, wie z.B. eine antiemetische Prophylaxe oder die G-CSF-Gabe bei erhöhtem Neutropenierisiko. Eine primäre G-CSF-Prophylaxe ist nicht zwingend erforderlich, sollte aber bei älteren Patienten oder jenen mit entsprechender Prädisposition in Erwägung gezogen werden. Eine Diarrhö muss rechtzeitig behandelt werden und verläuft dann in der Regel unproblematisch. Eine Fatigue-Symptomatik, die eine Folge der Tumorerkrankung sein kann, lässt sich mit altersgerechten sportlichen Aktivitäten und einer vitaminhaltigen Ernährung bessern. Wichtig ist die Patienten darauf hinzuweisen, dass sich eine Fatigue-Symptomatik im Therapieverlauf bessert.

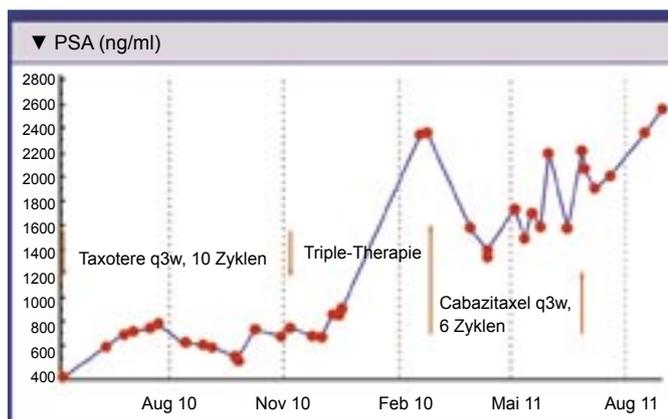
### Testosteron- und PSA-Wert bestimmen

Ob ein kastrationsresistenter Tumor vorliegt und der Wechsel auf die Chemotherapie indiziert ist, lässt sich nur anhand des Testosteron- und des PSA-Wertes frühzeitig erkennen, betonte in seinem Vortrag Dr. Alwin Weber (Michelstadt). Liegt der Testosteronwert im Kastrationsbereich ( $< 20\text{--}50$  ng/dl) und steigt der PSA-Wert dennoch, ist von einer Kastrationsresistenz des Tumors auszugehen und der Wechsel von der Hormontherapie zur First-line-Chemotherapie mit Docetaxel erforderlich. Red. ◀

#### Quelle:

Satellitensymposium „Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms in der Praxis – verlängertes Therapiekontinuum bietet neue Chancen“, am 15. September 2011 in Hamburg anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: sanofi-aventis.

De Bono JS, et al. 2010. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147-1154



Umstellung auf Cabazitaxel: Trotz der deutlich fortgeschrittenen Erkrankung, sank der PSA-Wert unter Cabazitaxel von 2 380 ng/ml auf 1 340 ng/ml. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf (nach Klier, 2011).

## Harnblasenkarzinom

### ESMO-Leitlinien: Vinflunin die „einzige zugelassene Therapie nach Platinversagen“

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) veröffentlichte kürzlich ihre aktualisierten Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Follow-up des Harnblasenkarzinoms. Aufgrund der überzeugenden Studienergebnisse wurde in diese Version aufgenommen, dass Javlor® (Vin un-in) die derzeit „einzige zugelassene Therapie nach Platinversagen“ darstellt. Der Mikrotubuli-Inhibitor konnte in einer Phase-III-Studie das Gesamtüberleben in der Population der geeigneten Patienten signifikant verlängern. Die Leitlinien heben hervor, dass diese Studie den bislang höchsten Evidenzgrad in der Zweitlinientherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms erreicht.

#### ESMO-Leitlinien zur Therapie nach Platin-Versagen

In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms nach Platinversagen gab es bisher keinen Stan-

dard. Häufig kamen reine Supportivtherapien (Best Supportive Care, BSC) oder empirisch entwickelte, palliative Behandlungen (z.B. Gemcitabin+Paclitaxel, Monochemotherapien) zum Einsatz. Für die Chemotherapien bestehen jedoch keine entsprechenden Zulassungen, zudem ist die Datenlage bei dieser Indikation sehr heterogen.

Die ESMO-Leitlinien weisen darauf hin, dass die Zulassungsstudie von Vin un-in die bisher einzige valide, randomisierte Phase-III-Studie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom bei Progress nach einer Platin-haltigen Erstlinientherapie ist [1].

#### Signifikanter Überlebensvorteil

In der Phase-III-Studie hatten 370 Patienten randomisiert Vin un-in und BSC oder BSC allein erhalten. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Neben der Intention-to-treat (ITT)-Population wurde auch die „eli-

gible population“ ausgewertet. Diese repräsentierte die vorgesehene Studienpopulation (Patienten mit Versagen einer platinhaltigen Erstlinientherapie) am besten. Für die „eligible population“ konnte eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,6 Monate (4,3 Monate im BSC-Studienarm vs. 6,9 Monate im Vin un-in/BSC-Arm;  $p=0,0403$ ) gezeigt werden [2].

Auch bei multivariater Coxanalyse der ITT-Population unter Berücksichtigung vorab festgelegter Prognosefaktoren ergab sich eine Signifikanz zugunsten von Vin un-in ( $p=0,0360$ ). Darüber hinaus belegten die Studienergebnisse, dass mit Vin un-in eine adäquate Krankheitskontrolle erreicht wurde, was sich auch in einem Erhalt der Lebensqualität und einer guten Symptombeherrschung widerspiegelte.

EAU (European Association of Urology) hat die Empfehlung für Vin un-in als Standard in der Zweitlinientherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms bei Progression nach einer platinhaltigen Chemotherapie bereits im 2010 in die Leitlinien aufgenommen. *Red* ◀

[1] Bellmunt J, et al. 2011. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 22(Suppl 6):vi45-49

[2] Bellmunt J, et al. 2009. J Clin Oncol. 27: 4454-4461.

## Nierenzellkarzinom

### Bevacizumab/IFN first-line für patientenindividuelle Sequenztherapie

Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen und deren optimale Einsatzmöglichkeiten beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) waren das Thema eines Pressegesprächs der Pharma Roche AG anlässlich des DGU-Kongresses in Hamburg. In seinem Vortrag stellte Prof. Dr. Christian Doehn (Lübeck) den Stellenwert von Bevacizumab/Interferon (IFN) in der First-Line-Therapie heraus.

#### AVOREN-Studie

Die Wirksamkeit von Bevacizumab plus IFN in der First-Line-Therapie wurde in der placebo-kontrollierten, randomisierten Zulassungsstudie AVOREN belegt [Escudier B, et al. 2007]: Die Zugabe von Bevacizumab zu Interferon verlängerte das mediane PFS signifikant von 5,4 auf 10,2 Monate. Die Gesamtansprechrate erhöhte sich von 13 % auf 31 %. „Die Daten von Bevacizumab/IFN sind hinsichtlich der Ef-

ektivität äquivalent zu den Wirksamkeitsdaten der beiden ebenfalls in der First-Line zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)“, so Doehn. Er rät, bei der Therapiewahl daher neben der Effektivität immer auch patientenindividuelle Faktoren wie Komorbiditäten zu berücksichtigen. „Den Einsatz von Bevacizumab/IFN präferiere ich beispielsweise bei Patienten mit pulmonalen Metastasen oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz, da Tyrosinkinase-Inhibitoren die Auswurfleistung des Herzens verschlechtern können“, so Doehn.

#### BEVLiN-Studie: Bessere Verträglichkeit durch Reduktion des Interferons

Das Nebenwirkungsprofil von Bevacizumab/IFN erwies sich in klinischen Studien als gut kontrollierbar. Die wesentlichen Nebenwirkungen wie Fatigue, Asthenie und Neutropenie, waren überwiegend auf die IFN-Gabe zurückzu-

führen. Eine retrospektive Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie zeigte, dass sich die IFN-bedingten Toxizitäten bei Reduktion der IFN-Dosis und bei konstanter Bevacizumab-Dosis deutlich reduzieren ließen. Die Wirksamkeit der Therapie blieb dagegen vollständig erhalten. Die kürzlich vorgestellte Zwischenanalyse der einarmigen Phase-II-Studie BEVLiN belegte den Nutzen und die Verträglichkeit einer Therapie mit Bevacizumab und niedrig dosiertem IFN nun erstmals prospektiv (Melichar B, et al. 2011).

Um das aktuell verfügbare therapeutische Potenzial maximal nutzen zu können, sollte die weitere Therapieabfolge bereits bei der Wahl der First-Line-Therapie geplant werden. „Insbesondere bei Patienten, bei denen eine Behandlung über mehrere Therapielinien erwartet wird, kann der First-Line-Einsatz von Bevacizumab/IFN vorteilhaft sein“, erläuterte Doehn. *Red* ◀

Quelle: Satellitensymposium „Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms in der Praxis – verlängertes Therapiekontinuum bietet neue Chancen“, am 15. September 2011 in Hamburg anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: Roche Pharma AG.

## BPH-Management Frühzeitige Therapie mit Tamsulosin/ Dutasterid lindert Symptome und verbessert Lebensqualität

**K**linische Ziele eines BPH-Managements sind die Linderung der BPH-Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von Komplikationen wie akuter Harnverhalt (AUR) und BPH-bedingter Operationen, berichtete Dr. Stephan Madersbacher (Wien) auf einem GSK-Symposium anlässlich des DGU-Kongresses in Hamburg. Für Patienten mit moderaten BPH-Symptomen, einem Prostatavolumen von >30 ml und einem PSA-Wert von >1,5 ng/ml ist die Kombinationstherapie aus einem Alphablocker Tamsulosin und dem 5-Alpha-Reduktasehemmer (5-ARI) Dutasterid die einzige Behandlungsoption mit Evidenzlevel 1b. Neben den aktuellen deutschen Leitlinien empfehlen auch die Therapierichtlinien von EAU und NICE bei dieser Patientengruppe den Einsatz der Kombinationstherapie.

### Evidenz 2011

Die CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin)-Studie lieferte erstmals evidenzbasierte Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tamsulosin und Dutasterid jeweils einzeln und in der Kombination. Dabei war die Kombinationstherapie beiden Monotherapien hinsichtlich der erreichten Lebensqualität und der Patientenzufriedenheit deutlich überlegen. Eine signifikant überlegene Besserung der Symptome mit der Kombination Tamsulosin/Dutasterid gegenüber der Alphablocker-Monotherapie zeigte sich schon ab dem 9. Monat. Die rasche Symptomlinderung wird mit dem Alphablocker erreicht und mit Dutasterid aufrechterhalten.

Die 4-Jahres-Daten der CombAT-Studie zeigen, dass mit der Kombination Tamsulosin/

Dutasterid gegenüber der Alphablocker-Monotherapie eine Risiko-Reduktion von 66 % für AUR oder BPH-bedingte OP erreicht wurde.

Die Kombinationstherapie aus Tamsulosin plus Dutasterid wurde im Allgemeinen über die gesamte Studienlaufzeit von 4 Jahren gut vertragen. Die Abbruchraten aufgrund medikamentenbezogener unerwünschter Ereignisse waren in den drei Behandlungsarmen ähnlich niedrig (Kombination 6 %, Tamsulosin 4 %, Dutasterid 4 %).

### FAZIT

Die Kombination Tamsulosin/Dutasterid ist der Monotherapie mit einem Alphablocker hinsichtlich der Vermeidung von AUR und BPH-bedingter Operationen klar überlegen. Dieser Effekt kommt insbesondere Patienten mit moderaten BPH-Symptomen und mäßig vergrößerter Prostata zugute, wenn die Kombinationstherapie frühzeitig angewandt wird. *Red. ◀*

*Quelle: Satellitensymposium „Moderne Therapieansätze bei BPH und Nierenzellkarzinom“, am 15.09.2011 in Hamburg anlässlich des DGU-Kongresses. Veranstalter: GlaxoSmithKline GmbH.*

## ED-Therapie bei Patienten mit Komorbiditäten

**K**rankheiten wie Diabetes oder ein Benignes Prostatasyndrom (BPS) können gemeinsam mit einer Erektile Dysfunktion (ED) auftreten. Über Patienten mit Begleiterkrankungen sprach in einem Interview PD Dr. Jürgen Zumbé, Direktor der Klinik für Urologie am Klinikum Leverkusen.

**Frage:** Herr Dr. Zumbé welche Erkrankungen beobachten Sie häufig bei ED-Patienten?

**PD Dr. Zumbé:** Zu uns kommen z.B. immer wieder Patienten mit einer Blasenentleerungsstörung oder Veränderungen der Prostata, die auf Nachfrage berichten, dass sie eine veränderte Erektionsfähigkeit bemerkt haben. Auch wenn Patienten mit urologischen Erkrankungen vorstellig werden und gleichzeitig kardiovaskuläre Befunde oder Diabetes aufweisen, stelle ich oft fest, dass in hohem Maße auch Probleme in der Sexualität vorliegen. Kommt im umgekehrten Fall ein Patient mit einer Erektionsstörung zu uns, werden sowohl das Laborprofil als auch die Anamneseerhebung auf Komorbiditäten ausgerichtet.

Gegebenenfalls werden dann Kollegen anderer Fachrichtungen hinzugezogen.

**Frage:** Welches medikamentöse Therapiepektrum wenden Sie bei Ihren ED-Patienten an?

**PD Dr. Zumbé:** Als Einstieg in die ED-Therapie empfehle ich die Behandlung mit einem PDE5-Hemmer, der bei Bedarf genommen werden sollte, um zu schauen, wie die Patienten mit der Wirkstoffklasse zurechtkommen. Spricht diese Therapie an, werden Patienten darauf hingewiesen, dass sie auch auf eine einmal tägliche Gabe von z.B. Tadalafil wechseln können.

**Frage:** Vor einem Jahr hat die EAU diese Therapieoption einer einmal täglichen Einnahme von Tadalafil in der Dosierung 5 mg in ihre Leitlinien aufgenommen. Wie sind Ihre Erfahrungen aus dem Klinikalltag?

**PD Dr. Zumbé:** Ich beobachte zunehmend mehr Patienten, die trotz der vorliegenden ED den Wunsch nach weitgehender Freiheit bezüglich

ihrer Sexualität äußern. Dem kann man mit einer täglichen ED-Therapie entgegenkommen. Insgesamt hat sich in den letzten ein, zwei Jahren gezeigt, dass die einmal tägliche Therapie eine gute und wirksame Alternative zur Bedarfsmedikation ist. Diese Erfahrung mache ich auch bei Patienten, die neben ihrer ED z.B. zusätzlich unter Diabetes oder Bluthochdruck leiden.

**Frage:** Wie ist die Akzeptanz der Patienten für die einmal tägliche ED-Therapie?

**PD Dr. Zumbé:** Man kann sagen, sie nimmt zu. Der Anspruch, über die fast völlige Freiheit zu verfügen, wann es zu Sexualität kommen soll, kann mit dieser Therapie erfüllt werden. Die Patienten schätzen es, nicht mehr unmittelbar vor dem Geschlechtsverkehr an die Einnahme einer Tablette denken zu müssen, sondern sich darauf verlassen zu können, dass die Medikamentenwirkung jederzeit abrufbar ist. *Red. ◀*

*Herr Dr. Zumbé danke für das Gespräch.*

# Wer behandelt typisch männliche Krankheiten?

## Andrologie im Kontext der medizinischen Fachrichtungen

**G**eschlechterspezifische Medizin ist auch beim Mann ein breites, fachübergreifendes Betätigungsfeld. So kann die Zusatzbezeichnung „Androloge“ seit 2003 von Endokrinologen, Dermatologen und Urologen erworben werden. Aber auch ohne andrologische Zusatzausbildung kommen insbesondere Urologen in der täglichen Praxis regelmäßig mit typisch männlichen Krankheiten in Berührung.

Mit der vierten Auflage von „Andrologie“ steht ein zeitnahe Lehrbuch zur Verfügung, dessen Schwerpunkt zwar auf den Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane und den damit verbundenen Störungen der Fortpflanzungsfunktion liegt, das aber auch deren Beziehung zu anderen Organsystemen wie insbesondere dem kardiovaskulären System und dem Endokrinium in angemessener Form berücksichtigt. Adressaten des Lehrbuchs sind in erster Linie Andrologen in Aus- und Weiterbildung. Als Nachschlagewerk kann es aber allen Medizinerinnen, die

mit spezifisch männlichen Krankheiten befasst sind, wertvolle Dienste leisten.

Nicht weniger als 69 Autoren aus etlichen medizinischen Disziplinen bringen ihr Fachwissen ein, so dass dem enormen Erkenntniszuwachs der letzten Jahre auf Gebieten wie der männlichen Infertilität, der erektilen Dysfunktion mit ihren Verächtungen zu Stoffwechsel- und kardiovaskulären Krankheiten wie auch dem Hypogonadismus in seiner variablen Ätiologie und Ausprägung in vollem Umfang Rechnung getragen wird. Zentralen Raum nimmt die Abhandlung andrologischer Krankheitsbilder ein. Dabei kommen neben den Krankheiten der männlichen Genitalorgane auch endokrine und psychosexuelle Störungen, Aspekte des alternden Mannes, Krankheiten der männlichen Brustdrüse sowie die Kontrazeption beim Mann nicht zu kurz. Diagnostik und Therapie der Fertilitätsstörungen sind ein erweiterter Schwerpunkt dieser Neuauflage. Bei einigen Kapiteln ist die Nähe zur Urologie greifbar, so dass in

## Andrologie

Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane



Herausgegeben von  
Walter Krause  
Wolfgang Weidner  
Herbert Sperling  
Thorsten Diemer

4. Auflage  
2011 Georg Thieme  
Verlag KG, Stuttgart

Abschnitten wie z.B. den Krankheiten der Prostata eine Überschneidung mit urologischen Lehrbüchern nicht ausbleibt.

In dem Werk nehmen auch Kapitel über andrologische Begutachtung und Qualitätssicherung in der Andrologie den ihnen gebührenden Raum ein. Das Layout des Buches einschließlich der durchweg farbigen Illustrationen wirkt überaus ansprechend. *Red.* ◀

[andrologen.info](http://andrologen.info)  
9. Jahrgang 2011  
[www.andrologen.info](http://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)  
Malgorzata Klafke (mk)  
Nadja Klafke (nk)  
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:  
M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:  
Dr. med. Andreas Eisenhardt  
Dr. med. 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  
PD Dr. med. Tim Schneider  
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



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](mailto: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

