

urologen.info

Anzeige

Anzeige

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Breites Behandlungsspektrum mit zielgerichteten und Immuntherapien

mCRPC

Resistenzspektrum gegenüber Antihormontherapien der neuen Generation

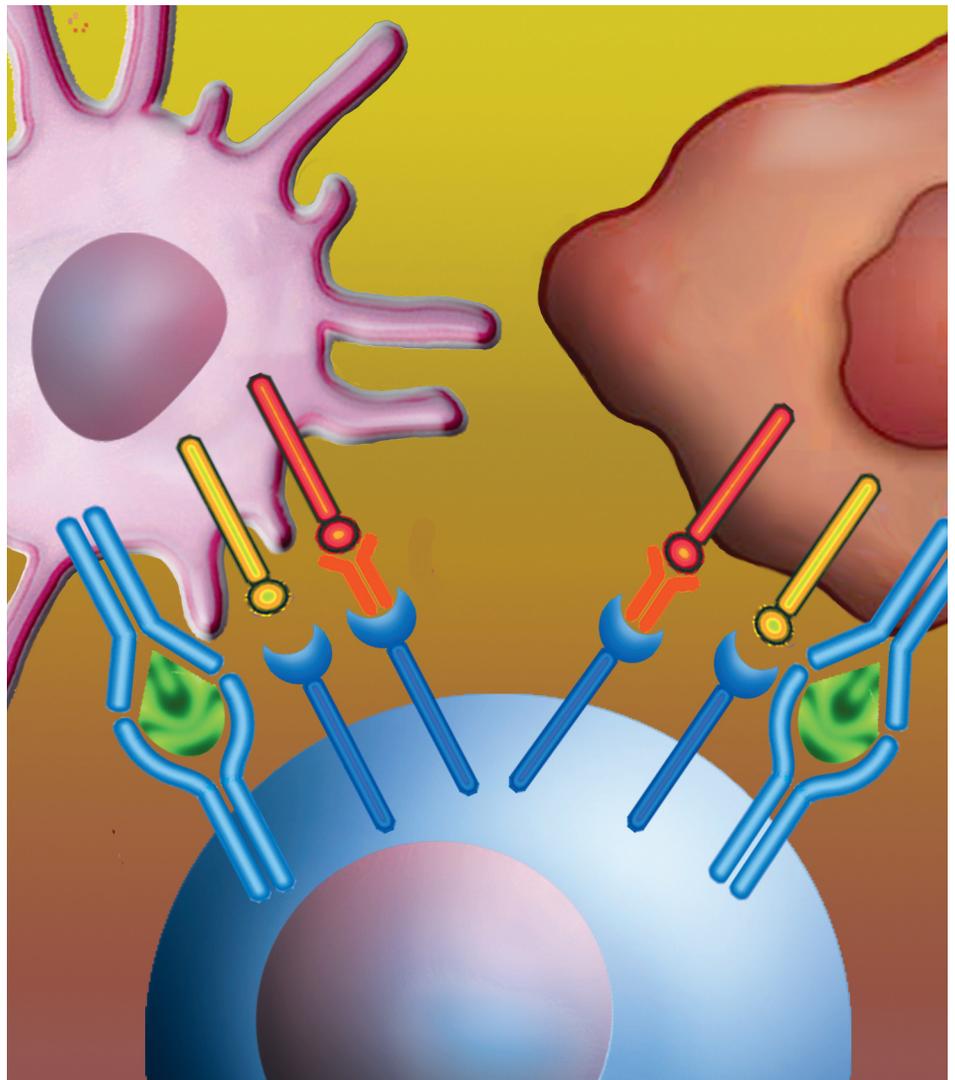
Urologie

Berufspolitik

Das moderne Krankenhaus – das kostet fast gar nix?

Anforderungen an das moderne Krankenhaus

Fast-Track-Konzept bei der radikalen Zystektomie



Anzeige

UROLOGIE / Berufspolitik

106-113 Das moderne Krankenhaus – das kostet fast gar nix?

Anforderungen an das moderne Krankenhaus aus Sicht der Deutschen Krankenhausgesellschaft

Fast-Track-Konzept bei der radikalen Zystektomie
Gronauer ERAS-Programm und Erfahrung

URO-ONKOLOGIE

114-120 Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Breites Behandlungsspektrum mit zielgerichteten und Immuntherapien

- Prätherapeutische Stratifizierung nach Prognosegruppen
- Erstlinienbehandlung des klarzelligen NZK
- Nicht-klarzellige NZK
- Zweitlinienbehandlung
- Immuntherapie

URO-ONKOLOGIE

121-133 Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC)

Resistenzspektrum gegenüber Antihormontherapien der neuen Generation

Reaktivierung der Signalkaskade auf der Androgenrezeptor (AR)-Achse

AR-V7 als Biomarker für die Therapiewahl bei CRPC-Patienten tauglich?

Umgehung der AR-Transaktivierung mittels alternativem Steroidhormonrezeptor

Resistenzmechanismen mit völliger Unabhängigkeit von der (AR)-Achse

Strategien zur Überwindung von Resistenzen gegenüber neuen Antihormontherapien

Androgendeprivationstherapie: Freies Testosteron besserer Prädiktor für Kastrationsresistenz als Gesamttestosteron

UROLOGIE

134-135 Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor vesicae bei Morbus Parkinson

ANDROLOGIE

136-138 Berichte vom 11. Internationalen Kongress für Andrologie

Pharmaforum / Meldungen / Impressum

138-145 Additive Misteltherapie kann Nebenwirkungen einer Krebstherapie mit monoklonalen Antikörpern verringern

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom:
Cabozantinib verbessert das Gesamtüberleben

Fortgeschrittener Prostatakrebs
Frühzeitiger Einsatz von Abirateron verlängert das Überleben

Metastasiertes Prostatakarzinom
Den richtigen Zeitpunkt für die Chemotherapie nicht verpassen!

Hypogonadismus
Niedriges Testosteron als Chance, Gesundheit „an den Mann zu bringen“

Wenn's nicht mehr richtig klappt – was Männern wirklich hilft

5 Jahre Tadalafil bei BPS: Eine bewährte Behandlungsoption

Monitoring des Urothelkarzinoms
Blasenkrebs-Schnelltests und Urin-Zytologie im Vergleich

mCRPC: Signifikant längere Zeit bis zur Chemotherapie unter Enzalutamid

Deutschlandpremiere Dornier Delta® III auf dem DGU-Kongress

Nivolumab: Noch eine Zulassungserweiterung

Impressum

Anzeige

Das moderne Krankenhaus – das kostet fast gar nix?

Die Krankenhäuser in Deutschland sind seit vielen Jahren und zunehmend in einer schwierigen Situation. Erwartet wird eine qualitativ hochwertige Medizin durch gut aus- und weitergebildete Mitarbeiter in allen Bereichen. Ebenso werden eine sehr gute Zimmerausstattung sowie eine technische Ausstattung der Krankenhäuser auf höchstem Niveau erwartet. Qualitätssicherungsmaßnahmen, funktionierende Abläufe und die reibungslose Verbindung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung gelten als selbstverständlich. Die Behandlung soll spezialisiert erfolgen, ohne jedoch den Menschen als Ganzes zu vergessen.

Krankenhäuser in der Zwickmühle

Das sozialpolitische Umfeld für Krankenhäuser ist komplex. In der Hoffnung Kosten zu reduzieren, besteht der politische Wunsch nach einer Reduzierung von Planbetten und Kliniken. Anders als in Ländern mit einer zentralisierten Gesundheitsversorgung wird auf das freie Spiel der Kräfte mit einer entsprechenden Marktbereinigung gesetzt. Mögliche Versorgungsengpässe oder fehlende Anreize für Bildung von Kompetenzzentren werden hierbei nicht berücksichtigt. Auch sind die entsprechenden politischen Rahmenbedingungen häufig inkongruent. Politisch gewünscht ist zwar eine Zentrumsbildung, gleichzeitig wird diese durch Abschläge bei Erbringung von Mehrleistungen (Fixkostendegressionsabschlag) behindert.

Krankenhausfinanzierung: Aber wie?

Das duale Finanzierungssystem von Krankenhäusern ist seit vielen Jahren praktisch nicht mehr existent. Die Kostenträger erstatten im Rahmen des DRG-Systems die direkten Kosten der Behandlung. Für die investiven Kosten sind die Bundesländer zuständig. Ein typisches Industrieunternehmen geht von Investitionskosten von 15-25% des Umsatzes aus um konkurrenzfähig zu bleiben. Die Landesfördermittel erreichen nur noch ca. ein Zehntel dieses Prozentsatzes. Der tatsächliche Investiti-

onsbedarf kann auf diese Weise nicht mehr gedeckt werden. Politische Ideen zur Lösung sind dringend erforderlich.

Die Position der Verbände

Der Hauptgeschäftsführer der Deutsche Krankenhausgesellschaft Georg Baum, spricht in seinem Beitrag verschiedene wesentliche Aspekte an. Genannt sind hier der demographische Wandel, die Zunahme chronischer Erkrankungen und die zunehmende Multimorbidität.

Ebenso stellt Baum die zunehmende Beanspruchung von Krankenhäusern im Bereich der ambulanten Versorgung mit der Notwendigkeit einer adäquaten Finanzierung heraus. Konkrete Forderungen, insbesondere zur Frage, wie sich der Investitionsbedarf in Zukunft sicherstellen lässt, fehlen jedoch.

Der zugesagte Beitrag der Deutschen Gesellschaft für Urologie zu diesem imminently wichtigen Thema blieb leider aus. Aus meiner Sicht sollte sich die DGU auch in dieser Hinsicht klar positionieren.

Aufgabe der Krankenhäuser

Auch innerhalb der Krankenhäuser besteht ein deutlicher Handlungsbedarf. Die bisherigen Strukturen aus Pflegedienst, ärztlichen Dienst und „Verwaltung“ wird den Notwendigkeiten nicht mehr gerecht. Die Einbindung weiterer Dienststellen, zur Entlastung des ärztlichen Dienstes und zur Optimierung von Abläufen, ist dringend erforderlich. Bei uns hat sich das Patientenmanagement in der Befundbeschaffung, der Vorbereitung von ärztlichen Beratungsgesprächen und in der stationären Ablauforganisation sehr bewährt. Auch ist die Einbindung von Physician Assistants in der Therapieüberwachung und zur Unterstützung des ärztlichen Dienstes sinnvoll.

Die sich schnell verändernden Strukturen bedürfen eines durchdachten und permanenten Change Managements um die Mitarbeiter entsprechend einzubinden.

Fast-Track-Abläufe verkürzen die Rekonvaleszenz, Mustapha Addali erläutert dies am Beispiel der Zystektomie.



Dr. med. Jörn H. Witt, Chefarzt der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Gronau.

Fazit

Die deutsche Krankenhauslandschaft befindet sich in einer schwierigen Situation. Um die Patientenversorgung sicherzustellen und zu optimieren, sollten folgende Punkte angegangen werden:

- Neustrukturierung der Krankenhausfinanzierung mit Abschaffung des dualen Finanzierungssystems
- Anpassung des DRG-Systems mit adäquater Vergütung und Verzicht auf Mindestverweildauern
- Klare Rahmenbedingungen zur Krankenhausentwicklung um die medizinische Versorgung sicherzustellen und den Mitarbeitern der Kliniken entsprechende Sicherheit zu geben
- Förderung von Zentrumsbildungen und Qualitätssicherungsmaßnahmen
- Angemessene Qualitätszuschläge für entsprechend arbeitende Krankenhäuser
- Transparenz in der Darstellung von Leistungszahlen und Qualitätsparametern
- Implementierung eines Change Managements in den Krankenhäusern und Einbindung weiterer Dienststellen zur optimierten Patientenversorgung.

Qualität, optimierte Abläufe, moderne Ausstattung, Zentren, zufriedene Patienten und Mitarbeiter – kostet fast gar nix? Das wird nicht funktionieren, eine entsprechend optimierte Versorgungsstruktur bietet aber die Option für eine verbesserte Krankenhauslandschaft ohne wesentliche zusätzliche Kosten. ◀

Autor: Dr. med. Jörn H. Witt, Gronau

Anzeige

Anforderungen an das moderne Krankenhaus aus Sicht der Deutschen Krankenhausgesellschaft

Die Frage, was ein modernes Krankenhaus ausmacht, ist untrennbar damit verbunden, welche Erwartungen wir an ein Krankenhaus der Zukunft stellen. In der Gegenwart legen wir den Grundstein für die stationäre Versorgung in zehn, zwanzig, dreißig Jahren. Gesellschaftliche Entwicklungen, wie der demografische Wandel, die Zunahme chronischer Erkrankungen und die damit einhergehende Multimorbidität müssen bei diesen Überlegungen genauso in Betracht gezogen werden wie die steigenden Qualitäts- und Dokumentationsanforderungen in den Kliniken. Auch die Digitalisierung mit ihren neuen Möglichkeiten und Herausforderungen oder der medizinische Fortschritt verändern die derzeitigen Rahmenbedingungen wesentlich. Nicht zuletzt brauchen wir bereits heute nachhaltige Antworten auf zentrale Problematiken wie Fachkräftemangel oder Finanzierung.

Krankenhäuser – zentrale Leistungsträger der Gesundheitsversorgung

Krankenhäuser sind und bleiben auch weiterhin zentrale Leistungsträger der Gesundheitsversorgung. Drei Stichwörter skizzieren die wesentlichen Merkmale, die ein modernes Krankenhaus braucht: Vernetzung, Flexibilität und Spezialisierung. Dazu erforderlich sind Strukturveränderungen mit Augenmaß, ausgerichtet am tatsächlichen Versorgungsbedarf einer sich verändernden Bevölkerung. Schon jetzt bauen zahlreiche Krankenhäuser auf Partnerschaften mit anderen Kliniken und gehen Kooperationen mit niedergelassenen Ärzten ein, beispielsweise um kostenintensive Infrastrukturen gemeinsam zu nutzen. Kliniken spezialisieren sich und werden zu regionalen medizinischen Kompetenzzentren, die sich immer weiter für ambulante Leistungen öffnen.

Eine engere Zusammenarbeit der unterschiedlichen Versorgungsformen im Sinne einer sektorenübergreifenden Versor-

gung wird immer wichtiger. Das bedeutet auch eine stärkere Verknüpfung der ambulanten vertragsärztlichen Versorgungsplanung mit der Krankenhausplanung und mehr Mitwirkungsmöglichkeiten im vertragsärztlichen Bereich für die Länder. So muss beispielsweise die Absicherung der medizinischen Versorgung in dünn besiedelten Regionen konsequent mit der unverzichtbaren Aufrechterhaltung der Krankenhäuser in der Grundversorgung konzipiert werden. Nicht hinzunehmen jedoch ist, dass Krankenhäuser, die vermehrt ambulante Leistungen in Verantwortung für die Patienten wahrnehmen, weil die niedergelassenen Ärzte dies nicht mehr schaffen, diese Aufgabe als bloße nachgeordnete Dienstleister ohne faire Zulassungs- und Vergütungsbedingungen übernehmen. Allzu deutlich zeigt sich das schon heute in der ambulanten Notfallversorgung, wo klar wird, dass der ambulante Bereich seinem Sicherstellungsauftrag nicht mehr gerecht wird und Kooperationen das Mittel der Wahl sind.

Herausforderungen an die stationäre Versorgung

Mit zunehmender Schwere der Erkrankungen ist die stationäre Versorgung mehr und mehr gefordert. Neue Aufgaben, beispielsweise im Bereich der Palliativmedizin, kommen hinzu. Komplexere Krankheitsbilder bei älter werdenden Menschen, Demenz und zunehmende Pflegebedürftigkeit führen auch zu einem steigenden Personalbedarf. Geeignete Fachkräfte zu gewinnen ist deshalb eine der größten Aufgaben, vor denen die Krankenhäuser stehen. Zahlreiche Maßnahmen der Personalakquise, Personalentwicklungen und Personalbindung gehören inzwischen zum Alltag eines modernen Krankenhauses. Beispielhaft dafür sind familienfreundliche und flexible Arbeitszeitmodelle, Kinderbetreuung, betriebliches Gesundheitsmanagement, Unterstützung bei der Pflege von Angehörigen und umfassende Fortbildungsprogramme. Globale Mindestpersonalvorgaben für die



Georg Baum,
Hauptgeschäftsführer
der Deutschen
Krankenhaus-
gesellschaft e.V.,
Berlin
(Foto: DKG/Mihatsch)

Pflege oder den ärztlichen Dienst dagegen sind keine zukunftssträchtige Lösung.

Die Patienten von heute erwarten eine moderne Ausstattung der Krankenhäuser sowie vermehrt digitale Dienstleistungen: Arztbriefe, Termine und Informationsmaterialien, die auch auf den mobilen Geräten der Patienten verfügbar sind. Sie verlassen sich darauf, dass ihre Daten im Krankenhaus nicht nur sicher sind, sondern auch papierlos zwischen den Institutionen ausgetauscht werden können und es bei sektorenübergreifenden Behandlungen nicht zu Brüchen kommt. Die auf hohe Sicherheit und Qualität ausgerichteten Prozesse im Krankenhaus müssen mit dem Tempo der technischen Entwicklung Schritt halten. Dies ist nicht nur eine der großen Zukunftsaufgaben für die Kliniken, sondern auch für den Gesetzgeber.

Wegweisend sind die in der aktuellen Legislaturperiode bereits angestoßenen gesetzgeberischen Maßnahmen: Krankenhausreform, Psych-Entgeltreform, Pflegeausbildungsreform, Entlassmanagement, die Palliativreform. Vieles geht aus unserer Sicht in die richtige Richtung, an einigen Stellen muss nachjustiert werden. Über allem steht das Wohl der Patienten und der Wille der Krankenhäuser, die Erwartungen an eine hervorragende medizinische Versorgung zu erfüllen. Damit einhergehend ist der Appell an die Politik, die erforderlichen Rahmenbedingungen und Ressourcen dafür zu schaffen. ◀

Autor: Georg Baum, Hauptgeschäftsführer der Deutschen Krankenhausgesellschaft e.V., Wegelystraße 3, 10623 Berlin

Anzeige

Fast-Track-Konzept bei der radikalen Zystektomie Gronauer ERAS-Programm und Erfahrung



Dr. med. M. Addali (Gronau).

Fast-Track-Chirurgie: Hintergründe und Geschichte

Fast Track (Early Recovery After Surgery, ERAS) ist ein multimodales interprofessionelles Behandlungskonzept zur Beeinflussung postoperativer pathophysiologischer funktioneller Veränderungen nach elektiven Eingriffen. Es wurde bereits vor mehr als 20 Jahren auf dem Gebiet der elektiven Kolonchirurgie von dem Dänen Henrick Kehlet entwickelt. Seine doppelte Facharztausbildung als Anästhesist und Chirurg war maßgeblich für die erfolgreiche Etablierung des Konzepts in seiner Abteilung. Seine erste große Publikation auf diesem Gebiet erschien 1999 und hatte den Titel „Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitationprogramme“ [1]. Mithilfe seiner ERAS konnte er die Krankenhausverweildauer nach Kolonresektionen von

11-17 Tagen auf 2-5 Tage reduzieren. Für die damalige Zeit war dies revolutionär. 2001 gilt als das Geburtsjahr dieses neuen Behandlungskonzeptes in Deutschland. Der Arbeitsgruppe um Wolfgang Schwenk und Joachim Müller an der Charité Berlin, ist nach intensiver Vorbereitungsarbeit gelungen, das Programm in der Allgemeinchirurgie einzuführen [2]. Durch die Einführung der diagnosebezogene Fallgruppen (DRGs) 2003 kam es zu einer deutlichen Zunahme des Interesses an ERAS-Programm in Deutschland. International hat sich ebenfalls die Akzeptanz der Etablierung solchen Vorgehens nach der offiziellen Gründung der ERAS Society 2010 deutlich erhöht. Unter ihrem Dach wurden in den folgenden Jahren mehrere Leitlinien in den unterschiedlichen operativen Disziplinen entwickelt [3, 4]. Für die operative Urologie erfolgte 2013 die Veröffentlichung der ers-

ten evidenz- und konsensbasierten Leitlinie für die perioperative Vorgehensweise im Rahmen der radikalen Zystektomie „Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery“ [5]. Nach intensiver Vorbereitungsphase wurde das Fast-Track-Regime im Rahmen eines multimodalen interprofessionellen Behandlungskonzepts bei der Etablierung der roboterassistierten radikalen Zystektomie mit intrakorporaler Harnableitung im St. Antonius-Hospital Gronau, am Center for Robotic Medicine, eingeführt. Nun nach fast drei Jahren ist das ERAS-Konzept in der Gronauer Klinik zur Routine geworden. Neben einer Verkürzung der Rekonvaleszenz der Patienten konnte auch eine Minderung der perioperativen Komplikationen beobachtet werden.

Säulen des „Fast-Track“-Modells

Das Konzept beinhaltet verschiedene Bausteine und Eckpfeiler (Abb. 1). Ziel ist es, die postoperative Morbidität, die durch das chirurgische Trauma ausgelöste Stressreaktion des Körpers, positiv zu beeinflussen. Die peri- und postoperativen pathophysiologischen Veränderungen sollen im Rahmen des Fast-Track-Regimes optimal kontrolliert und beeinflusst werden (Tab. 1). Bereits beim ersten Patientenkontakt in der präoperativen Phase können die ersten Fast-Track-Maßnahmen eingeleitet werden. Um die Effektivität zu steigern soll dem ERAS- Team alle Phasen der Therapie (prä-, peri- und postoperativ) gleichermaßen von zentraler Bedeutung sein. Ebenfalls muss der Fokus der Leistungserbringer auf alle Komponente des Konzeptes ausgerichtet werden. Die Aufgabenbereiche sollen interdisziplinär

Pathologische Ursachen der verzögerten Rekonvaleszenz nach operativen Eingriffen	Paradigma des Fast-Track Kontrolle der perioperativen pathophysiologie
<ul style="list-style-type: none"> • Posttraumatische Stressreaktion • Schmerz • Immobilisation • Fasten – gastrointestinale Atonie • Perioperative Hypothermie • Postoperative Übelkeit und Erbrechen • Perioperative Flüssigkeitsüberlastung <ul style="list-style-type: none"> – Kontinuierlich – Episodisch • Hypoxämie • Schlafstörungen • Fatigue • Chirurgische und anästhesiologische Traditionen • Psychosoziale Faktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative Information des Patienten • Präoperative Prehabilitationsprogram • Verzicht auf orthograde Darmspülung • Atraumatische/Minimalinvasive chirurgische Technik • Verminderung von Stress • Effektive Schmerztherapie • Volumen und Temperaturmanagement • Früher enteraler Kostaufbau • Frühe Drainage/ZVK Entfernung • Frühmobilisation • Frühzeitige enterale Ernährung • Respiratorische Therapie • Thrombose und Antibiotikaprophylaxe

Tab. 1: Die perioperative pathogenetische Faktoren und Paradigmen der Fast-Track-Philosophie.

im ERAS-Team festgelegt werden. Die Hauptleistungserbringer (Operateur, Anästhesist, Pflege, Physiotherapeut, Diätassistent) sollen das Konzept regelmäßig evaluieren und kontinuierlich überwachen. Hauptziele sind, die allgemeinen Risiken zu verringern und die Rekonvaleszenz des Patienten zu beschleunigen. Als positiven Nebeneffekt können hoher Patientenkomfort und Zufriedenheit durch Reduktion allgemeiner Komplikationen sowie ökonomischer Benefit durch Verkürzung der Krankenhausverweildauer resultieren.

Eigene Erfahrungen mit Fast-Track im Rahmen der radikalen Zystektomie

Die radikale Zystektomie gehört zu den komplexen Eingriffen in der Urologie. Sie ist mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (10-50% bzw. 1-5%) auch in spezialisierten Zentren assoziiert. Vor drei Jahren haben wir in unserer Klinik auf die minimalinvasive roboterassistierte Zystektomie umgestellt. Um den Erfolg solch anspruchsvoller Operation zu garantieren, das postoperative Outcome zu verbessern und eine hohe Qualität zu sichern, haben wir vor der Umstellung ein Fast-Track-Protokoll erarbeitet. Nach intensiver Vorbereitungsphase von fast 6 Monaten und Aufarbeitung der aktuellen Erkenntnisse hochwertiger wissenschaftlicher Studien und evidenzbasierter Leitlinien, haben wir ein multimodales interprofessionelles Fast-Track-Regime zusammengestellt. In der zweiten Phase der Implementierung (ca. 6 Wochen) wurde eine Arbeitsgruppe sämtlicher Leistungserbringer (Urologe, Anästhesist, Intensivmediziner, OP-Personal, Pflegepersonal, Physiotherapeut, Stomatherapeut, Patientenmanager, Ernährungsassistent und Mitarbeiter des Sozialdienstes) gebildet (Abb. 2). Das Programm und unser Vorhaben wurde allen Beteiligten vorgestellt und die Kom-

Tab. 2: Gronauer-Fast-Track-Schema: Radikale Zystektomie

Päoperativ

- Verbesserung eines vorbestehenden Krankheitsbildes anhand des Prehabilitations- trainingsprogramms (Tab. 3)
- OP-Aufklärung, Aufklärung über Narkose und Schmerztherapie
- Bei entsprechender Anamnese und anhand des kardiologischen Risikoprofils: Echokardiographie, Belastungs-EKG, Lungenfunktion
- Ggf. Bridging nach Schema bei antikoagulierten Patienten

Prä-OP-Tag

- Normales Frühstück
- Ab Mittag Flüssigkost (klare Suppen)
- Hochkalorische Trinklösung bis 4 h vor OP
- Freies Trinken von klaren Flüssigkeiten (mind. 250 ml x 4)
- Freies Trinken bis 2 h vor OP
- Keine Darmvorbereitung
- Natriumpicosulfat (Falls bis 16:00Uhr der Patient nicht abgeführt hat)
- Stomaposition ermitteln (bei allen Patienten, auch wenn eine Neoblase geplant ist)
- Thromboseprophylaxe: Kein NMH (Niedermolekulares Heparin) vor OP, nur bei „gebridgten“ Patienten

OP-Tag

- Antibiose:
 - Cefotaxim i.v. 1 g (½ h vor Op-Beginn) 3x/Tag (Ileumconduit ein Tag; Neoblase 5 Tage)
 - Metronidazol i.v. 0,5 g „single shot“
- Verzicht auf die Magensonde postoperativ (sonst geöffnet in Ohrenhöhe hängen lassen bei nicht ausreichendem Schutzreflex)
- Trinken 4 h postoperativ frei
- Leichte Mobilisation im Bett
- Postoperative Schmerztherapie: Anhand des festgelegten Protokolls
- Thromboseprophylaxe
 - Clexane 0,4 ml 1x tgl. s.c. bis 4 Wochen postop. oder NMH nach Bridging-Schema

1. Tag postoperativ

- Rückverlegung auf Normalstation
- Notwendigkeit einer eventuell noch liegenden Magensonde überprüfen
- Atemgymnastik (täglich/mehrmals am Tag)
- Stomakontrolle (täglich/ Fotodokumentation)
- Ein-/ Ausfuhrbilanz Diurese min. 1.200 ml
- Drainage Förderratekontrolle (Entfernung bei Förderrate ≤150 ml, sonst Kreatinin in Drainage bestimmen und Rücksprache mit dem Operateur)
- Mobilisation mind. 3 x tgl. 100 m
- MCP-Tropfen 3 x 35° tgl. p.o. bis Abführen (ggf i.v. 10 mg)
- Simeticon Lefax® 3 x 2 Kautabletten
- Magnetrans 3 x 2 Kps.
- ab Mittag, falls nicht abgeführt 15° Natrium Picosulfat, z.B. Laxoberal®
- Pantozol 20 mg 1 x 1 Tbl.
- Trinken nach Bedarf
- Kostaufbau nach Protokoll
- Fortimel® 3 x 200 ml (Vorsicht bei Diabetes mellitus)
- Kaugummi 3 x tgl. (ggf. Nikotinkaugummi)
- Infusion 30 ml/kg KG/Tag (nur bei eingeschränkter Trinkmenge bzw. Diurese)

2. Tag postoperativ

- Notwendigkeit von peripheren und zentralen Venenkatheter überdenken und ggf. entfernen
- Mobilisation mind. 3 x tgl. 100 m
- Info an Sozialdienst (Rehabilitationszentrum Auswahl und Anmeldung)
- Info an Homecare Pflegedienst (häusliche Versorgung)

3. - 5. Tag postoperativ

- PDK weiter bestücken (am Abend des 3. Tages oder am 4. Tag post-op ziehen)
- Mobilisation auf Station / Physiotherapie
- Falls der Patient nicht abgeführt hat (Fleet® oder diagnostische bzw. therapeutische Magen-Darm-Passage (MDP))
- Bei weiterem paralytischen Ileus: Distigmin bromid (Ubretid® 0,5 mg 2 x ½ Ampulle als Kurzinfusion zur Anregung der Darmtätigkeit)
- Anleitung zur Urostomaversorgung
- Schmerzmedikation anpassen

Nachbetreuung

- Ileumkonduit: Wiederaufnahme am 10. postoperativen Tag zur MJK-Entfernung
- Neoblase: Wiederaufnahme am 20. postoperativen Tag zur DK Entfernung, ggf. Selbstkatheterismus (ISK)

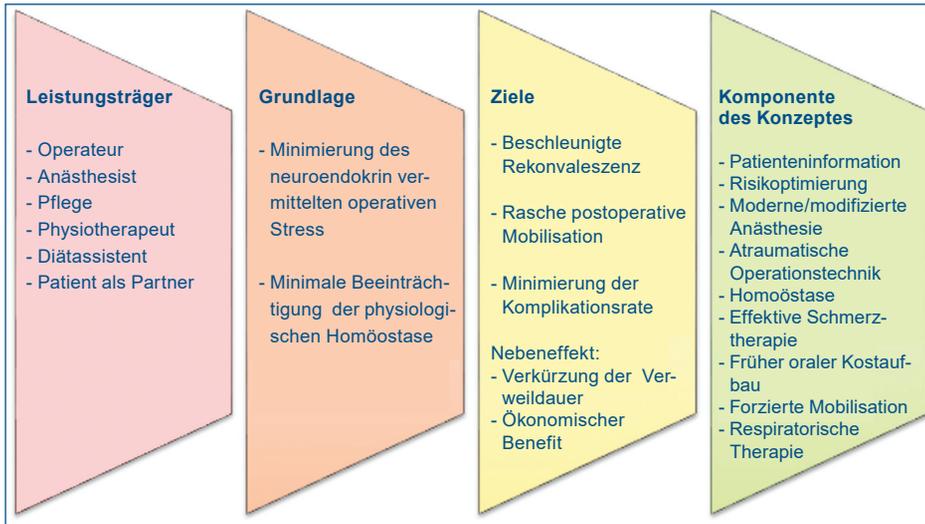


Abb. 1: Bausteine des „Fast-Track“ Modells.

ponenten des Konzeptes aufeinander abgestimmt. **Tabelle 2** zeigt eine kurze Zusammenfassung vom fertigen Protokoll. Anschließend erfolgt für drei Monate die Initiierungsphase bzw. Informationsphase (Dritte Phase) mit Schulungen und Bekanntmachung des fertigen ERAS-Proto-

kolls unter den Mitarbeitern der jeweiligen beteiligten Abteilungen. Trotz anfänglicher Skepsis verlief die Etablierung in unserer Klinik durch die umfangreiche und präzise Vorbereitung großenteils unproblematisch. Geholfen haben dabei die festgestellten positiven Auswirkungen die-

ser Maßnahmen bereits in der früheren Zeit der Implementierung in Bezug auf die perioperative Phase. Im klinischen Alltag zeigten sich reproduzierbare Vorteile mit geringer perioperativer Morbidität und schnellerer Rekonvaleszenz. In der vierten Phase der Etablierung, Experten-Bewertungsphase, wurden in regelmäßigen Abständen (6 Monaten) die Sicherheit und Effektivität des Konzeptes kontrolliert und ausgewertet. Stetiger Austausch von Erfahrungen und interdisziplinäre Kommunikation waren von großer Bedeutung. Nun planen wir für 2018 mit der nächsten Phase zu beginnen, die Weiterentwicklungsphase. Vorher werden Berichte über die abgeschlossenen Entwicklungsprozesse und neue Komponente vorgestellt und diskutiert.

Erweiterte Fast-Track-Rehabilitation

Derzeit sind unterschiedliche Fast-Track-Empfehlungen zur radikalen Zystektomie

Prehabilitations- / Trainingsprogramm 2 - 3 Wochen präoperativ			
Patienten Kriterien*			
6-Minuten-Gehtest (<700 Metern) • Patientenalter ≥60 • Sitzender Lebensstil • Karnofsky-Index ≥70-80≤			
Psychologische Vorbereitung	Körperliche Aktivität	Lungenfunktionstraining	Nutritive Substitution
Mentaler Aufbau Steigerung der Compliance	Verbesserung der Kardiovaskulären Leistung	Entwicklung und Steigerung der Atemleistung	Positiver Einfluss auf den Metabolismus
<ul style="list-style-type: none"> - Miteinbeziehen des individuellen Krankheitserlebens - Mögliche Angstfaktoren im Vorfeld kommunizieren - Steigerung der Motivation und Mitarbeit des Patienten - Vorbereitung auf den stationären Aufenthalt - Stoma bzw. Neoblasenvorbereitung - Visuelle Demonstration von Stoma - Demonstration und Erlernen des Selbstkatheterismus mit zweimaliger Durchführung 	<ul style="list-style-type: none"> - Spaziergang/ Radfahren 30 Minuten/Tag - Dehnungsübungen 1-2 Sätze von jeder Übung 10 Wiederholungen - Oberarm-Schulter-Dehnung - Bizeps-Trizeps-Dehnung - Beinstrecker / Beinbeuger / Wadenmuskel-Dehnung - Widerstand Übungen mit Theraband (Falls möglich) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lungenfunktionstraining mit Hilfe des Atemtrainers (Tri-Ball System) 3-5 / Tag ca. 5-10 Übungen - Bauchatmung 5 Minuten / Zweimal täglich 	<ul style="list-style-type: none"> - Karbohydrate loading 3 Tage präoperativ z.B. Fortimel® 3 x 200 ml (bei Diabetes mellitus z.B. Diasip®)

Tab. 3: Prehabilitationstrainingsprogramm von Gronau. * Für Patienten ohne Risiken ist das Programm freiwillig.

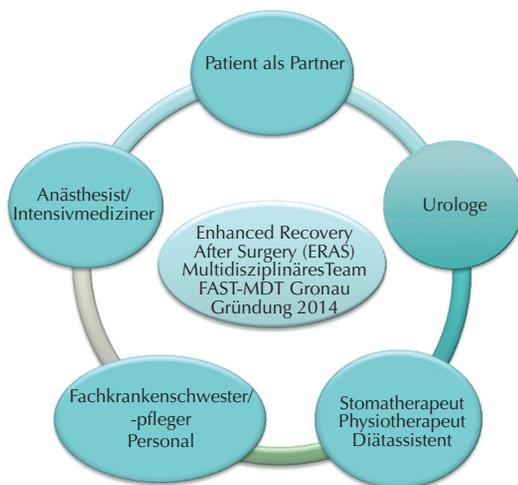


Abb. 2: ERAS-Team Gronau.

in der Literatur zu finden, wobei die Kernelemente und Bausteine alle Regime sich auf die peri- und postoperative Phase konzentrieren. Zurzeit existieren keine speziellen Prehabilitations- bzw. Trainingsprogramme zur besseren Vorbereitung auf solche komplikationsbehafteten Operationen. Viele behandelnde Urologen stehen bei der Planung und Vorbereitung für den Eingriff wegen des nicht selten fortgeschrittenen Alters des Patienten und dem sehr hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos vor einer besonderen He-

erausforderung. Aufgrund dieser Problematik haben wir in unserer Klinik parallel bei der Implementierung des Standard-Fast-Track-Protokolls, ein zusätzliches risikoadaptiertes Prehabilitations-/Trainingsprogramm basierend auf psychologischer Vorbereitung, körperlicher Aktivität, Atemtraining und Ernährungstherapie gestartet (Tab. 3). Die Ergebnisse dieser Vorgehensweise ist in der Evaluation.

Fazit

- Fast-Track ist ein sicheres und effektives Behandlungskonzept für die radikale Zystektomie
- Alle Behandlungsphasen (präoperativ, operativ, postoperativ) müssen betrachtet und interdisziplinär (Urologe, Anästhesist, Intensivmediziner, OP-Personal, Pflegepersonal, Physiotherapeut, Stomatherapeut, Prozessmanager, Ernährungsassistent und Mitarbeiter des Sozialdienstes) aufgearbeitet und aufeinander abgestimmt werden
- Ein systematisch und gut geplantes Konzept hilft maßgeblich bei der Etablierung des Fast-Track-Programms

- Entscheidend bei der Einführung in einer Klinik ist der Wille der Verantwortlichen
- Risikoadaptierte präoperative Prehabilitations-/Trainingsprogramme bringen zusätzliche Vorteile und sollen in Zukunft besser untersucht werden. ◀

Literatur:

- [1] Kehlet H, et al. 1999. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 86:227-230.
- [2] Schwenk W, et al. 2003. Wandel der perioperativen Therapie bei elektiven kolorektalen Resektionen in Deutschland. *Zentralbl Chir* 128: 1086-1092.
- [3] Nygren J, et al. 2012. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *Clin Nutr* 31:801-816.
- [4] Gustafsson UO, et al. 2012. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *Clin Nutr* 31:783-800.
- [5] Cerantola Y, et al. 2013. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) society recommendations. *Clin Nutr* 32:879-887.

Verfasser: Dr. med. M. Addali, FEBU, Leitender Arzt Uro-Gynäkologie, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, Chefarzt: Dr. J.H. Witt, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, 48599 Gronau.

Anzeige

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Breites Behandlungsspektrum mit zielgerichteten und Immuntherapien

Das Behandlungsarmamentarium des Nierenzellkarzinoms (NZK) war noch vor einem Vierteljahrhundert im Wesentlichen auf Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie beschränkt. In den 1990er Jahren drängte die Zytokin-basierte unspezifische Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms insbesondere mit Interleukin-2 (IL-2) und Interferon-alpha (INF- α) auf den Behandlungsplan. Seitdem sich die neuen zielgerichteten Therapien mit Tyrosinkinase-Rezeptor-Inhibitoren aber hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) als effektiver erwiesen haben, bilden diese mit mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren das Rückgrat in der Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten NZK [1]. Mit dem Aufkommen der Checkpoint-Inhibitoren in der Krebsimmuntherapie bahnt sich wiederum eine revolutionäre Entwicklung auch in der systemischen Therapie des metastasierten NZK (mNZK) an. Neben dem bereits für die Zweitlinientherapie zugelassenen Nivolumab befindet sich gegenwärtig eine Reihe weiterer Checkpoint-Inhibitoren in unterschiedlichen Konstellationen in klinischen Prüfungen zur Bewertung ihrer Effektivität in den verschiedenen Behandlungsstufen [2–4].

Bereits im Rahmen von Studien zur Zytokin-basierenden Immuntherapie entstand das weiterhin vielfach verwendete Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Modell für die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms (Motzer-Score). Dagegen ist das Prognosemodell des International Renal Cell Carcinoma Database Consortium der erste spezifisch für die zielgerichteten Therapien entwickelte Prognose-Score.

Für die Risikobewertung eines fortgeschrittenen / metastasierten NZK spielt zunächst die Klassifizierung des histologischen Subtyps eine wichtige Rolle. Mit bis zu 85% ist das klarzellige NZK, das histogenetisch dem proximalen Tubulusepithel entstammt, der mit Abstand häufigste Nierenkrebs, (Abb. 1). Alle anderen Typen (papillär Typ 1 (Abb. 2) und 2, chromophob (Abb. 3), Sammelrohrkarzinom (Abb. 4), nicht klassifizierbare NZK) werden als nicht-klarzellige NZK zusammengefasst.

Beim klarzelligen NZK ist das von Hippel-Lindau (VHL)-Gen in 80 bis 90% der Fälle inaktiviert. Als Folge davon sind die Signalwege des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des mammalian target of rapamycin (mTOR) dereguliert. Die Inaktivierung des von Hippel-Lindau (VHL)-Gens ist ein entscheidender Faktor der klarzelligen NZK-Pathogenese, dessen Art der Inaktivierung

mit dem Ansprechen auf antiangiogene Therapien im Zusammenhang steht [5].

Das NZK wird als immunogen eingestuft. Das beruht auf dem Vorkommen spontaner Tumorregressionen, dem hohen Infiltrationsgrad des Tumors mit T-Zellen und dem Ansprechen auf Zytokin-basierte Immuntherapien. In jüngster Zeit wurde auch beim NZK die Immun-Checkpoint-Blockade ins Visier genommen. Ihr Lösen soll das natürliche tumorspezifische T-Zell-vermittelte Immunansprechen wiederherstellen.

Prätherapeutische Stratifizierung nach Prognosegruppen

Vor der Einleitung einer systemischen Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem klarzelligem NZK ist die Risikostratifizierung für die Auswahl der optimalen Therapie entscheidend.

Dabei wird zwischen drei Risikokategorien unterschieden: Günstige, intermediäre und ungünstige Prognose.

MSKCC-/Motzer-Score

Das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risiko ist eines der am häufigsten angewendeten prognostischen Modelle: LDH >1,5-fache des oberen Normwerts, Karnofsky Index <80, Hb-Spiegel ♂ <13 g/dl bzw. ♀ <11,5 g/dl, Kalzium (korrigierter Wert) >10 mg/dl und keine primäre Nephrektomie. In dieser ersten Version aus dem Jahr 1999 wurde keine primäre Nephrektomie durch das Kriterium Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie <1 Jahr ersetzt [6]. Es wurde von generell wahrgenommener Operation ausgegangen, da es sich herausgestellt hatte, dass bei Patienten mit lokalisiertem Tumor die Dauer des Überlebens mit einem verlän-

gerten krankheitsfreien Intervall nach Nephrektomie vor dem Erleiden des Rezidivs in Verbindung steht.

In einer Erweiterung des Motzer-Score nach externer Validierung – den so genannten Mekhail-Kriterien – werden die MSKCC-Risikofaktoren nach multivariater Analyse bis auf den Karnofsky Performance Score beibehalten und durch zwei weitere prognostische Risikofaktoren ergänzt: 1, 2 oder ≥ 2 Metastasenorte und vorausgegangene Strahlentherapie [7].

Die Etablierung der Motzer-Kriterien und ihre Erweiterung durch Mekhail erfolgte beim NZK in der Ära der Zytokintherapien. Allerdings dienten sie auch späterhin zur Auswahl der Patienten für die wegweisenden Phase-III-Studien zur Prüfung der zielgerichteten Therapien.

IMDC-/Heng-Score

Seit dem ausgeweiteten Einsatz zielgerichteter Therapien wird auch das Prognosemodell des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) propagiert [8]. In den IMDC-Risikoscore gehen vier der fünf negativen prognostischen Faktoren des MSKCC-Modells ein, die zugleich als unabhängige Prädiktoren einer verkürzten Überlebensdauer gelten: (1) Hämoglobinkonzentration unterhalb des Normwertes, (2) korrigierte Kalziumkonzentration oberhalb des Normbereichs, (3) Karnofsky Performance Score unter 80 und (4) Zeitspanne von der Nierenkrebsdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie bei fortgeschrittener Krankheit unterhalb eines Jahres. Zusätzlich werden in dem Modell die Zahl der neutrophilen Granulozyten und die Thrombozytenzahl unterhalb des Normbereichs als unabhängige negative prognostische Faktoren berücksichtigt [8].

Bei Patienten mit nicht-klarzigem NZK hat sich der IMDC-Risikoscore als verlässliches Prognose-Instrument erwiesen. Die Überlebensaussich-

ten sind mehrheitlich deutlich schlechter als bei Patienten mit klarzigem NZK. Vergleichbare Gesamtüberlebensergebnisse ergaben sich dagegen bei Patienten mit klarzigem NZK und chromophobem NZK [9].

Prognosekriterien für die Zweitlinie

Mit einem auf nur drei Risikofaktoren reduzierten MSKCC-Modell wurde dessen Anwendbarkeit zur Prognose in der Zweitliniensituation geprüft [10]. Hierzu wurden 251 mNZK-Patienten, die als Erstlinientherapie in Phase-II-Studien der Jahre zwischen 1975 und 2002 noch zu 50% eine Zytokinbasierte Immuntherapie erhalten hatten, bezüglich der Verbindung ihrer präklinischen Charakteristika mit dem Überleben analysiert. Als mit dem Überleben assoziierte Faktoren wurden ein niedriger Hb-Spiegel, hohes korrigiertes Serum-Kalzium und ein niedriger Karnofsky-Performance-Status identifiziert. Mit ihnen ergab die mediane Überlebensdauer ohne Risikofaktor 22 Monate, mit einem Risikofaktor 11,9 Monate und mit zwei oder drei Risikofaktoren 5,4 Monate [10].

Das IMDC-Modell wurde jüngst auch für mNZK-Patienten validiert, die unter einer zielgerichteten Erstlinientherapie einen Progress erlitten hatten [11]. Hierzu wurden in einer bevölkerungsbasierten, multinationalen Studie Daten von Patienten mit metastasiertem NZK hinsichtlich des Überlebens seit Beginn der Zweitlinientherapie retrospektiv analysiert. Patienten in den drei Risikokategorien nach IMDC-Kriterien hatten in der günstigen Prognosegruppe ein medianes OS von

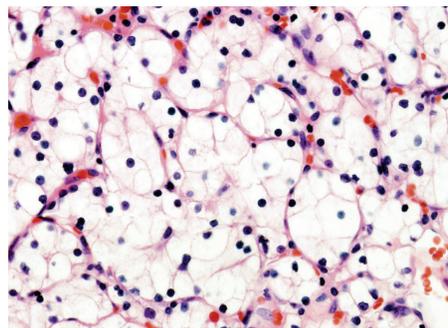


Abb. 1: Klarziges RCC: Reichhaltiges Glykogen und Fette im Zytoplasma verleihen den Zellen auf Parafinschnitten im Mikroskop ein leeres Aussehen.

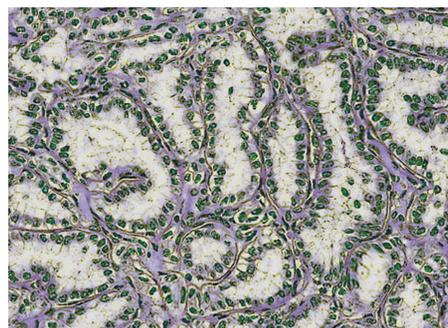


Abb. 2: Papilläres RCC Typ 1: Das papilläre Muster besteht aus Zellen mit hellem Zytoplasma und apikal gelegenen Zellkernen.

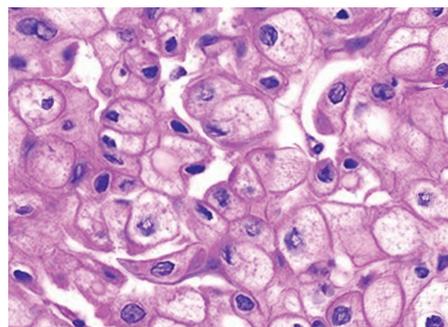


Abb. 3: Chromophobes RCC: Der chromophobe Zelltyp ist durch große polygonale Zellen mit leicht retikuliertem Zytoplasma gekennzeichnet.

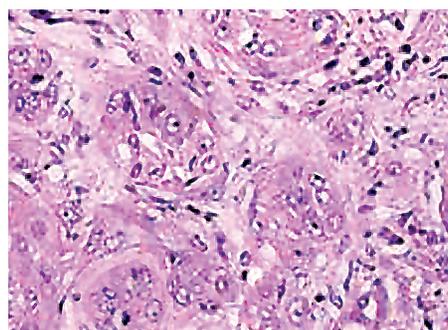


Abb. 4: Ductus-Bellini-Karzinom: Proliferierende Duktuszellen liegen im entzündeten desmoplastischen Stroma.

35,3 Monaten in der intermediären Risikogruppe von 16,6 Monaten und in der ungünstigen Risikogruppe von 5,4 Monaten (Abb. 5). Im Vergleich mit dem dreifaktoriellen MSKCC-Score wurde mit dem IMDC-Score eine deutlich bessere Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Zweitlini-

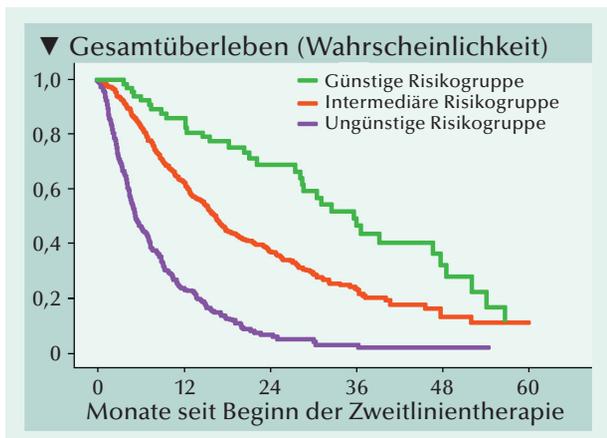


Abb. 5: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens gesondert nach günstiger, intermediärer und ungünstiger MSKCC-Risikogruppe [11].

Trotz vielfältiger Therapieoptionen erreicht nur etwa jeder zweite Patient mit mNZK eine Zweitlinientherapie.

Der VEGF- und der mTOR-Signalweg gelten aktuell als entscheidende Angriffspunkte der zielgerichteten Therapie beim metastasierten NZK.

enbehandlung erreicht. Seine Vorteile machen sich insbesondere bei kontemporären Patientenkollektiven bemerkbar [11].

Prädiktive Faktoren für Eignung zur Zweitlinientherapie

Trotz erheblich erweiterter Therapiemöglichkeiten erhalten letztlich nur etwa 50% der Patienten mit mNZK eine Zweitlinientherapie. Gründe für die hohe Rate an Patienten, bei denen die Therapiemöglichkeiten nicht ausgeschöpft werden oder werden können, sind weitgehend unergründet. In diesem Zusammenhang wäre die Identifizierung von Baseline-Charakteristika wünschenswert, anhand derer

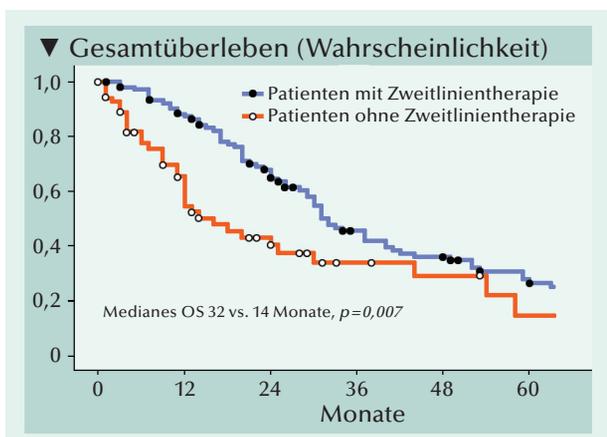


Abb. 6: Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenschancen von Patienten mit und ohne Zweitlinientherapie [12].

Patienten mit Eignung für eine zweite Therapielinie von vornherein erkannt werden können. So ergäben sich neue Perspektiven für eine auf den jeweiligen Patienten bestabgestimmte Therapiewahl. Dem kommt zukünftig möglicherweise insofern verstärkt Bedeutung zu, als neue Immuntherapien ihre Zulassung auch für die Erstlinienbehandlung des mNZK anstreben [12].

Diesbezüglich wurde mit einer retrospektiven Analyse nach prätherapeutischen klinischen Parametern gefahndet, die als Prädiktor für die Eignung des Patienten genutzt werden können, eine Zweitlinientherapie zu erhalten. Von 161 mNZK-Patienten, die mit einer zielgerichteten Therapie behandelt worden waren, hatten 105 eine Zweitlinientherapie begonnen. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab für die Patienten mit Zweitlinienbehandlung eine gegenüber jenen ohne das Erreichen dieser Therapiestufe eine signifikant erhöhte Überlebenschance (Abb. 6). Beide Gruppen unterschieden sich zu Baseline lediglich bezüglich dem Tumorgrad signifikant. Patienten mit Grad 1 hatten deutlich häufiger eine Zweitlinientherapie erhalten als diejenigen mit Grad 2/3. Die Wahrscheinlichkeit, keine Zweitlinientherapie zu erhalten, stand zudem mit einer frühzeitigen Krankheitsprogression im Zusammenhang [12].

Erstlinienbehandlung des klarzelligen NZK

In der Behandlung des mNZK mit zielgerichteten Medikamenten spielt Antiangiogenese mit Inhibitoren der VEGF-, und mTOR-Signalwege eine essentielle Rolle. Welche der für die Erstlinienbehandlung zugelassenen Präparateklassen zum Einsatz kommt, hängt von der Prognose-Einstufung der Patienten ab.

Sunitinib/Pazopanib

Sunitinib ist als Standard in der Erstlinienbehandlung etabliert. Mit

dem Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor wurde in der Zulassungsstudie ein Ansprechen bei fast der Hälfte der Patienten (47% vs. 12% mit INF- α) festgestellt und ein doppelt so langes progressionsfreies Überleben (PFS) wie mit INF- α erzielt (11 versus 5 Monate; $p<0,000001$). Unter Sunitinib verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben (OS) auf mehr als zwei Jahre (26,4 Monate). Es erreichte gegenüber dem OS mit INF- α (21,8 Monate) formell aber keine statistische Signifikanz ($p=0,057$). Das ist wahrscheinlich durch zahlreiche Übertritte von der Therapie mit INF- α in den Sunitinib-Arm begründet [13, 14].

Pazopanib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor, mit dem in der Erstlinien-Situation eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht wurde. Der Nachweis einer verlängerten OS wurde wiederum durch massenhaftes Übertreten (>80%) von Patienten aus der Placebo-Gruppe in die Pazopanib-Gruppe konterkariert [15, 16].

Im direkten Vergleich der beiden Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung wurde für Pazopanib Nichtinferiorität gegenüber Sunitinib festgestellt. Bei Pazopanib- und Sunitinib-Behandlung wurde ein medianes PFS von 8,4 bzw. 9,5 Monaten und ein OS von 28,3 bzw. 29,1 Monaten ermittelt [17, 18]. Im Gegensatz dazu kam eine jüngst publizierte kanadische Studie zur Erstlinienbehandlung des mNZK unter praxisnahen Bedingungen zu Überlebensvorteilen für Sunitinib. Die Untersucher identifizierten anhand der prospektiven Canadian Kidney Cancer Information System (CKCIS)-Datenbank von Januar 2011 bis November 2015 insgesamt 670 Patienten mit mNZK, die entweder Sunitinib (n=577) oder Pazopanib (n=93) erhalten hatten. In beiden Gruppen lagen vergleichbare IMDC-Prognose-Kategorien vor. Patienten mit Sunitinib-Behandlung überlebten signifikant länger als Pa-

tienten mit Pazopanib-Behandlung (medianes OS: 31,7 vs. 20,6 Monate; $p=0,028$) [19].

In einer randomisierten Crossover-Studie wurde die Präferenz der Patienten für die Fortsetzung der Behandlung mit Pazopanib oder Sunitinib evaluiert. Hierbei bevorzugten die Patienten Pazopanib signifikant häufiger als Sunitinib. Für diese Wahl waren insbesondere eine bessere Lebensqualität sowie seltener Fatigue, Geschmacksverfälschungen, Mundschleimhautentzündung, Nausea/Erbrechen, Hand-Fuß-Syndrom und weitere Faktoren ausschlaggebend. Die Präferenz der behandelnden Ärzte stimmte mit der ihrer Patienten überein. Dosisreduzierungen wurden bei 20% der Patienten unter Sunitinib-Behandlung und bei 13% der Patienten unter Pazopanib-Behandlung vorgenommen. Bei Dosisunterbrechungen waren es 12% bzw. 6% [20].

Bevacizumab plus IFN- α

In der beim mNZK zur Erstlinientherapie alleinig zugelassenen Kombination werden der VEGF-Antikörper Bevacizumab (10 mg/kg zweiwöchentlich) und IFN- α (9 MIU IFN- α 2a subkutan dreimal wöchentlich) parallel verabreicht. Mit dieser Kombination war in der AVOREN-Studie gegenüber IFN- α alleine ein signifikant überlegenes medianes PFS erreicht worden (10,2 vs. 5,4 Monate; $p=0,0001$) [21]. Das Nichterreichen eines statistisch signifikanten Unterschieds beim primären Endpunkt OS (23,3 vs. 21,3 Monate; $p=0,336$) ist wahrscheinlich auch in dieser Studie verzerrten Faktoren wie insbesondere dem Crossover zuzuschreiben [22].

mTOR-Inhibitoren

Während des Zeitraums der Einführung zielgerichteter Therapien für Patienten mit mNZK hatten Temsirolimus und Everolimus auch in der Erstlinientherapie erstrangige Bedeutung. Seit einiger Zeit haben sich zunehmend Indizien für über-

legene Effektivität der VEGF-Rezeptor-Inhibitoren gegenüber den mTOR-Inhibitoren angesammelt. Nur Temsirolimus erhielt die Zulassung für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit mNZK und ungünstiger Prognose. Grundlegend hierfür war die Phase-III-ARCC-Studie, in der 626 zuvor unbehandelte Patienten mit mNZK und hohem MSKCC-Risiko-Score entweder mit Temsirolimus, IFN- α oder beiden kombiniert behandelt worden waren. Der Vergleich des OS zwischen Temsirolimus und IFN- α ergab signifikante Vorteile für den mTOR-Inhibitor (10,9 versus 7,3 Monate. Die Kombination von Temsirolimus mit IFN- α ergab mit 8,4 Monaten keine Verlängerung des OS [23].

Nicht-klarzellige NZK

Die Behandlung von Patienten mit nicht-klarzelligem NZK sollte nach EAU-Richtlinien bevorzugt im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Bei deren Nichtverfügbarkeit können Nicht-Klarzell-NZK-Patienten ähnlich wie Klarzell-NZK-Patienten behandelt werden. Hierbei können nach EAU-Richtlinien mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus, Everolimus) und zielgerichtete Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sunitinib, Sorafenib) eingesetzt werden [24]. Die Effektivität von Pazopanib oder Axitinib wurde bisher bei dieser Histologie nicht geprüft. Auf Extrapolation basierend könnten diese Substanzen aber bei Patienten mit rezidivierendem nicht-klarzelligem Karzinom eingesetzt werden.

Effektivitätsvergleich zielgerichteter Therapien bei klarzelligen und nicht-klarzelligen NZK

Die verfügbaren Daten zeigen zumeist eine signifikant reduzierte Wirksamkeit der zielgerichteten Substanzen bei Patienten mit nicht-klarzelligem NZK im Vergleich zur Behandlung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms.

Von einem Untersucherteam wurde die Verbindung von histologischem NZK-Typ und klinischem Behandlungsergebnis bei Patienten mit metastasiertem NRZ retrospektiv analysiert, die in von der Firma Pfizer gesponsorten Phase-II- und Phase-III-Studien von 2003 bis 2013 eine zielgerichtete Therapie erhalten hatten [25]. Bei den insgesamt 4.235 identifizierten Klarzell-NZK-Patienten und den 337 Nicht-Klarzell-NZK-Patienten wurde ein signifikant unterschiedliches medianes OS ermittelt (20,2 vs. 15,7 Monate; $p<0,001$). Nach Stratifizierung gemäß IMDC-Prognosegruppen traf ein geringeres medianes OS gegenüber Patienten mit klarzelligem NZK nur auf Patienten der intermediären und ungünstigen Risiko-Scores zu. Bei den günstigen Prognosegruppen bestand hingegen kein Überlebensunterschied zwischen Patienten mit nicht-klarzelligem und klarzelligem NZK [25].

Die Patienten mit nicht-klarzelligem NZK lebten bei Behandlung mit VEGF-Signalinhibitoren kürzer progressionsfrei als die Patienten mit klarzelligem NZK (median 6,1 vs. 8,5 Monate; $p=0,001$). Kein Unterschied bestand dagegen bei Behandlung mit mTOR-Inhibitoren (median 4,3 vs. 4,4 Monate; $p=0,63$) [25].

Pazopanib bei nicht-klarzelligem NZK

Aus einer prospektiven Phase-II-Studie wird aktuell auch über die Anwendbarkeit von Pazopanib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten nicht-klarzelligem NZK berichtet: Bei 29 in neun koreanischen Zentren rekrutierten Patienten [papilläres (19), chromophobes (3) nicht klassifizierbares (2), unbekannt nicht-klarzelliges (5) NZK] erwies sich Pazopanib als vielversprechend aktiv und verträglich. Das mediane PFS betrug 16,5 Monate [26]. Das deckt sich mit den Ergebnissen einer retrospektiven Auswertung der Krankenakten von

Für Patienten mit nicht-klarzelligem NZK wird generell eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien als wünschenswert erachtet.

Nicht-klarzellige NZK sind eine heterogene Gruppe von NZK-Subtypen, deren Ansprechen auf zielgerichtete Therapien zumeist geringer ausgeprägt ist als beim klarzelligen NZK.

Zur Behandlung nicht-klar-zelliger NZK sind VEGF-Signalweg-Inhibitoren den mTOR-Inhibitoren vorzuziehen.

Für die Zweitlinienbehandlung des metastasierten NZK steht eine Palette von Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie auch mTOR-Inhibitoren und neuerdings auch ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung

37 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-klarzelligem NZK aus 17 italienischen Zentren. Mit Pazopanib wurde ein medianes PFS von 15,9 Monaten und ein medianes OS von 17,3 Monaten erreicht [27].

VEGF-Signalweginhibition versus mTOR-Inhibition bei nicht-klarzelligem NZK

Gleich zwei kontemporäre systematische Reviews und Metaanalysen liefern aktuell Daten zu klinischen Ergebnissen bei Patienten mit nicht-klarzelligem NZK in Verbindung mit dem Therapietyp [28, 29]. In einer der beiden Analysen fanden fünf als geeignet erachteten Studien (ARCC: Applied Research in Cancer Control; ASPEN: Everolimus versus Sunitinib in Patients with Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma; ESPN: Evaluation in Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma; RECORD3: Efficacy and Safety Comparison of RAD001 Versus Sunitinib in the First-line and Second-line Treatment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma; SWOG1107: Southwest Oncology Group) Berücksichtigung [Lit. in 28]. An den Studien waren insgesamt 365 Patienten beteiligt. Es wurde sowohl für PFS als auch für OS ein Trend zugunsten der Behandlung mit VEGF-Signal-

weg-Inhibitoren gegenüber der mit mTOR-Inhibitoren ermittelt. Statistische Signifikanz wurde allerdings nicht erreicht. Die Effektivität der Präparate bei Subtypen des nicht-klarzelligen NZK wird als verhältnismäßig bescheiden gewertet. Ihr jeweiliger Nutzen und die Toxizität bleiben weitgehend unklar [28].

In der zweiten Metaanalyse wurden vier der zuvor aufgeführten Studien (ASPEN, ESPN, RECORD-3 und INTORSECT) ausgewertet. Die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren stand im Vergleich zur mTOR-Inhibitor-Therapie mit signifikant geringerem Progressionsrisiko im Zusammenhang ($p < 0,0001$). Das Behandlungsregime hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer [29].

Ductus-Bellini-Karzinom

Sammelrohrkarzinome sind eine seltene, äußerst aggressive Form des Nierenkrebses, die zumeist im bereits fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden und eine sehr schlechte Prognose haben. Sie sind gegenüber zielgerichteten Therapien resistent. Die Ergebnisse eines systematischen Reviews und klinische Erfahrung lassen erkennen, dass eine Gemcitabin–Cisplatin-Chemotherapie als der gegenwärtige Therapiestandard bei metastasiertem Sammelrohrkarzinom gelten kann [30].

Zweitlinienbehandlung

Kommt es unter der Erstlinienbehandlung zur Krankheitsprogression, stehen zur Zweitlinienbehandlung weitere zielgerichtete Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Axitinib, Sorafenib, Cabozantinib) wie auch mTOR-Inhibitoren und ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung.

Axitinib

Der Tyrosinkinasehemmer ist ein selektiver Inhibitor des VEGF-Signalweges (VEGF-Rezeptoren 1–3). In der Zulassungsstudie (AXIS) war das

progressionsfreie Überleben im Vergleich zu dem zugelassenen VEGF-Rezeptor-Inhibitor Sorafenib mit 6,7 versus 4,7 Monaten deutlich verlängert. Die häufigsten unerwünschten Effekte waren bei Axitinib-Behandlung Diarrhoe, Hypertonie und Fatigue und bei Sorafenib-Behandlung Diarrhoe, palmar-plantare Erythrodysesthesie und Alopezie. Zum Therapieabbruch aufgrund der Toxizität kam es bei 4% bzw. 8% der Patienten [31].

Unter der Behandlung mit Axitinib ist ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Spiegels mit einem verbesserten klinischen Ergebnis in Verbindung gebracht worden. Diesbezüglich wurden Daten von 98 Patienten retrospektiv analysiert. (IMDC-Prognose-Kategorie: günstig 24%, intermediär 50% und ungünstig 26%). Während der ersten drei Monate einer median acht Monate dauernden Behandlung mit Axitinib erhöhte sich der Hb-Spiegel um median 2,3 g/dl. Bei 57% der Patienten entwickelte sich eine Hypertonie. Ein frühzeitiger Hb-Anstieg ($\geq 2,3$ g/dl) in Verbindung mit Hypertonie wurde unter der Axitinib-Behandlung als unabhängiger prädiktiver Faktor für verlängertes PFS ermittelt. Dem sollte die Bestätigung im prospektiven Rahmen folgen [32].

Cabozantinib

Das Angriffsziel des Tyrosinkinase-Inhibitors sind MET, der VEGF-Rezeptor-2 und AXL-Rezeptor-Tyrosin-Kinase. Die Effektivität von Cabozantinib wurde mit der von Everolimus in einer randomisierten Phase-III-Open-label-Studie verglichen. Hierbei erhielten 658 NZK-Patienten, deren Krankheit nach der Behandlung mit gegen VEGF-Rezeptor gerichteter Therapie progressiert geworden war, entweder täglich 60 mg Cabozantinib oder täglich 10 mg Everolimus. Primärer Endpunkt war PFS, dessen mediane Dauer bei Behandlung mit Cabozantinib mit 7,4 Monaten die bei der Behandlung mit Everolimus

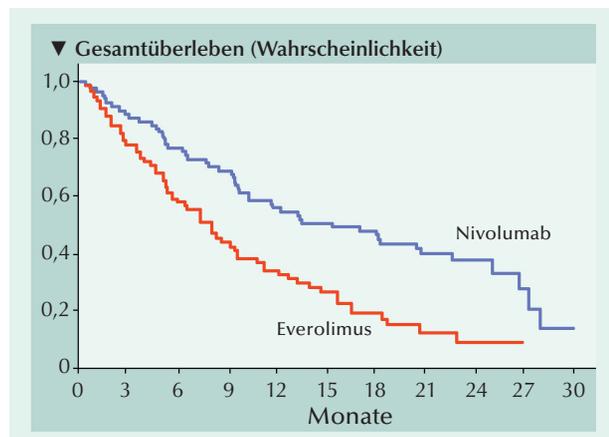


Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtüberlebensdauer für Patienten in der ungünstigen MSKCC-Risikogruppe, die in der CheckMate-025-Studie mit Nivolumab oder Everolimus behandelt worden waren [36].

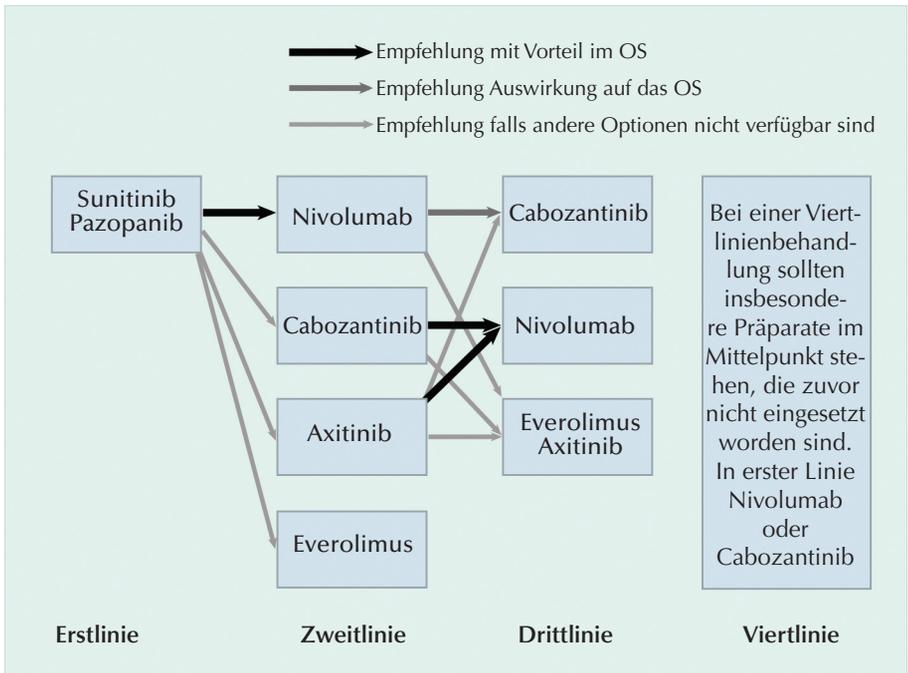


Abb. 9: EAU-Empfehlungen für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, bei denen eine oder mehrere gegen den VEGF-Reaktionweg gerichtete Therapien fehlgeschlagen sind [24].

mit 3,8 Monaten signifikant übertraf. Es resultierte für Cabozantinib auch eine signifikant längere OS [33].

Immuntherapie

Nivolumab ist ein gegen den PD-1-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper. Mit dem Immuntherapeutikum war in einer Dosierungsstudie bei bis zu 22% zuvor behandelter Patienten mit mNJK ein objektives Ansprechen registriert und Gesamtüberlebenszeiten von 18,2 bis 25,5 Monaten erreicht worden. Das war Anlass für die Phase-III-Studie CheckMate 025, in der 821 Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NZK und ein oder zwei Vorbehandlungen mit antiangiogenetischen Therapien randomisiert entweder Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen; n= 410) oder Everolimus (10 mg oral/d; n=411) erhielten. Der primäre Endpunkt war OS. Nivolumab erzielte mit median 25 Monaten gegenüber 19,6 Monaten mit Everolimus eine klare Überlegenheit ($p=0,002$). Kein Unterschied wurde bezüglich des medianen progressionsfreien Überlebens festgestellt (4,6 versus 4,4 Monate; $p=0,11$). Unerwünschte Ereignisse

der Grade 3 oder 4 traten bei 19% der Patienten in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 37% der Patienten in der Everolimus-Gruppe auf [34].

Eine gesonderte Analyse der japanischen Patienten der CheckMate-025-Studie nach >2 Jahren Follow-up ergab eine höhere objektive Ansprechrate mit Nivolumab gegenüber Everolimus (43% versus 8%) als sie für die Gesamtstudienpopulation berichtet worden war (26% versus 5%). Die medianen OS wurden in den japanischen Kohorten noch nicht erreicht. Auch bei dieser Subkohorte wird das günstige Verträglichkeitsprofil von Nivolumab hervorgehoben [35].

In einer weiteren, aktuell veröffentlichten Auswertung der CheckMate-025-Studie wurde analysiert, welche Faktoren zu Baseline mit OR und gesteigerter objektiver Ansprechrate mit Nivolumab gegenüber Everolimus im Zusammenhang stehen. Die Überlebensvorteile bei Behandlung mit Nivolumab gegenüber Everolimus wirkten sich insbesondere bei Patienten mit ungünstiger Prognose aus (Abb. 8). Längeres OS für Nivolumab wurde auch registriert, wenn zuvor mit Pazopanib oder IL-2 behandelt worden war [36].

Fazit

Die Behandlungsperspektiven des metastasierten NZK haben in den beiden letzten Jahrzehnten tiefgreifende Wandlungen durchgemacht. Signifikante Fortschritte stellten sich nach Ablösung der wenig zufriedenstellenden, unspezifischen, Zytokin-basierten Immuntherapie durch die Einführung zielgerichteter, antiangiogenetischer Therapien ein. Heute stehen für die Erstlinienbehandlung und die weiteren Therapielinien zahlreiche VEGF- und mTOR-Signalweg-Inhibitoren sowie neuerdings auch ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Auswahl. Ihre jeweilig zu erwartende Effektivität in den verschiedenen Therapielinien nach Fehlschlagen einer zielgerichteten Erstlinientherapie schlägt sich in den EAU-Empfehlungen nieder (Abb. 9) [24].

Alle verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten haben Palliativ-Charakter. Mit den Therapien wird eine Remission oder zumindest die Stabilisierung der Krankheit mit deutlich verlängerter PFS und OS angestrebt. Definitive Heilungen werden nur in seltenen Einzelfällen beobachtet. jfs ◀

[1] Bedke J, Gauler T, Grünwald V, et al. 2017. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. World J Urol 35:179-188.
 [2] Ghalata P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack ER, 2017. Checkpoint inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma. Curr Treat Options in Oncol 18: 7.
 [3] Liting Guo L, Haijun Zhang H, Baoan Chen B, 2017. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor. J Cancer 8:410-416.
 [4] Liu KG, Gupta S, Goel S, 2017. Immunotherapy: incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects. Oncotarget 8: 17313-17327.
 [5] Choueiri TK, Vaziri SA, Jaeger E, et al. 2008. von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. J Urol 180:860-865.
 [6] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. 2002. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20:289-296.
 [7] Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. 2005. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 23:832-841.
 [8] Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. 2009. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 27:5794-5799.
 [9] Kroeger N, Xie W, Lee JL, et al. 2013. Metastatic

non clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) treated with targeted therapy agents: Characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium (IMDC) Criteria. *Cancer* 119:2999-3006.

[10] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. 2004. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22:454-463.

[11] Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. 2015. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 16:293-300.

[12] Eggers H, Ivanyi P, Hornig M, Grünwald V, 2017. Predictive factors for second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *J Kidney Cancer VHL* 4:8-15.

[13] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. 2007. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124.

[14] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. 2009. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:3584-2590.

[15] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. 2010. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28:1061-1068.

[16] Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. 2013. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 49:1287-1296.

[17] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. 2013. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369:722-731.

[18] Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, 2014. Overall

survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 370:1769-1770.

[19] Lalani A-KA, Li H, Heng DY, et al. 2017. First-line sunitinib or pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: The Canadian experience. *CUAJ* 11:112-117.

[20] Escudier B, Porta C, Bono P, et al. 2014. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol* 32:1412-1418.

[21] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. 2007. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:2103-2111.

[22] Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. 2010. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 28:2144-2150.

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

[24] Jungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. 2015. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2016 update. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Carcinoma-2016.pdf>

[25] de Velasco G, McKay RR, Lin X, et al. 2017. Comprehensive analysis of survival outcomes in non-clear cell renal cell carcinoma patients treated in clinical trials. *Clin Genitourin Cancer* doi: 10.1016/j.clgc.2017.03.004. [Epub ahead of print].

[26] Jung KS, Lee SJ, Park SH, et al. 2017. Pazopanib for the treatment of non-clear cell renal cell carcinoma: a single-arm, open-label, multicenter, phase II study. *Cancer Res Treat* doi: 10.4143/crt.2016.584. [Epub ahead of print].

[27] Buti S, Bersanelli M, Maines F, et al. 2017. First-line PAZopanib in Non-clear-cell Renal cArcinoMA: the Italian retrospective multicenter PANORAMA study. *Clin Genitourin Cancer* 15:e609-e614.

[28] Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. 2017. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 71:426-436.

[29] Ciccicarese C, Iacovelli R, Brunelli M, et al. 2017. Addressing the best treatment for non-clear cell renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomised clinical trials comparing VEGFR-TKis versus mTORi-targeted therapies. *Eur J Cancer* 83:237-246.

[30] Dason S, Allard C, Sheridan-Jonah A, et al. 2013. Management of renal collecting duct carcinoma: a systematic review and the McMaster experience. *Curr Oncol* 20:e223-e232.

[31] Rini B, Escudier B, Tomczak P, et al. 2011. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 378:1931-1939.

[32] Johnson AC, Matias M, Boyle H, et al. 2017. Haemoglobin level increase as an efficacy biomarker during axitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 17:355.

[33] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. 2015. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1814-1823.

[34] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. 2015. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813.

[35] Tomita Y1, Fukasawa S, Shinohara N, et al. 2017. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol* 13:1-8. doi: 10.1093/jjco/hyx049. [Epub ahead of print].

[36] Escudier B, Sharma P, McDermott D, et al. 2017. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.010>

Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Roboter-assistierte Urologie in Kooperation mit dem Arbeitskreis Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie der DGU



Die Deutsche Gesellschaft für roboterassistierte Urologie schreibt zum 1. Dezember dieses Jahres erstmalig ein 6-monatiges Forschungsstipendium aus. Das Stipendium ist mit 60.000 Euro dotiert und soll dem Stipendiaten ermöglichen, 6 Monate von seiner klinischen Tätigkeit freigestellt zu werden um ein Forschungsvorhaben im Bereich der roboterassistierten Urologie durchzuführen. Die Stipendiatin/der Stipendiat soll hierbei sein Forschungsvorhaben selbstständig definieren und das Projekt innerhalb des 6-monatlichen Stipendiatszeitraums bearbeiten und mit einer Publikation in einem englischsprachigen Peer Reviewed Journal abschließen. Das Stipendium beruht auf

einem Grant der Firma Intuitive Surgical. Die **Bewerbungsfrist endet am 31.09.2017**. Bewerber können Einzelheiten ab Ende Juni auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für roboterassistierte Urologie (www.DGRU.de) einsehen.

Weitere Informationen:

Deutsche Gesellschaft für Roboter-assistierte Urologie e.V. (DGRU), c/o Miriam Berwanger
Klinik für Urologie und Kinderurologie
am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 18, 24105 Kiel,
Tel.: 0431 500-24807, Fax: 0431 500-24804
E-Mail: info@dgru.de

Anzeige

Mit dem zunehmend besseren Verständnis der dem CRPC zugrundeliegenden Tumorbio- logie wurde auch eine Reihe der Re- sistenzmechanis- men gegenüber den Antihormonthera- pien der neuen Ge- neration aufgeklärt. Eine zentrale Rolle spielt das Wieder- aufleben der AR-Sig- naltransduktion bzw. deren Über- nahme durch eine „Bypass“-Signal- transduktion. Da- neben kann eine Reihe AR-unabhän- giger Mechanismen vorliegen.

Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC) Resistenzspektrum gegenüber Antihormontherapien der neuen Generation

Resistenzentwicklungen gegenüber den Behandlungsstandards Abirateronacetat und Enzalutamid beim mCRPC stellen ein vorrangiges klinisches Problem dar. Denn obwohl bis zu 85% der Patienten auf die Erstlinienbehandlung mit einer der neuen antihormonellen Therapien ansprechen, wird die Wirksamkeitsdauer der Antihormontherapien zumeist innerhalb von ~ 9-15 Monaten durch Resistenzentwicklungen begrenzt. Die beteiligten Resistenzmechanismen umfassen eine breite Palette molekularer und zytogenetischer Aberrationen. Sie lassen sich unterschiedlichen Strategien zur Überlebenssicherung und Proliferation der Prostatakrebszellen zuordnen.

Resistenzen gegenüber Enza- lutamid und Abirateron, die bei Patienten mit CRPC auf- treten, beruhen auf multiplen Me- chanismen. Hierbei spielt die auf Keimbahnmutationen oder vererb- ten Mutationen beruhende intrinsi- sche Resistenz eine eher untergeord- nete Rolle. Wenn CRPC-Patienten

auf die Erstlinienbehandlung mit ei- ner der neuen Antihormonthera- pien nicht ansprechen, kann das auch auf Veränderungen der Tu- morbiologie während der Krank- heitsentwicklung zurückzufüh- ren sein (primäre Resistenz). Eine sekundäre/erworbene Resistenz tritt letztlich bei nahezu allen Patien-

ten auf, die zunächst von der The- rapie mit Abirateron oder Enzalut- amid profitiert haben.

Die Resistenzmechanismen ge- genüber Abirateron und Enzalut- amid lassen sich in drei biologi- sche Kategorien einteilen [1-4]:

- Anhaltende Androgen-/AR-Sig-

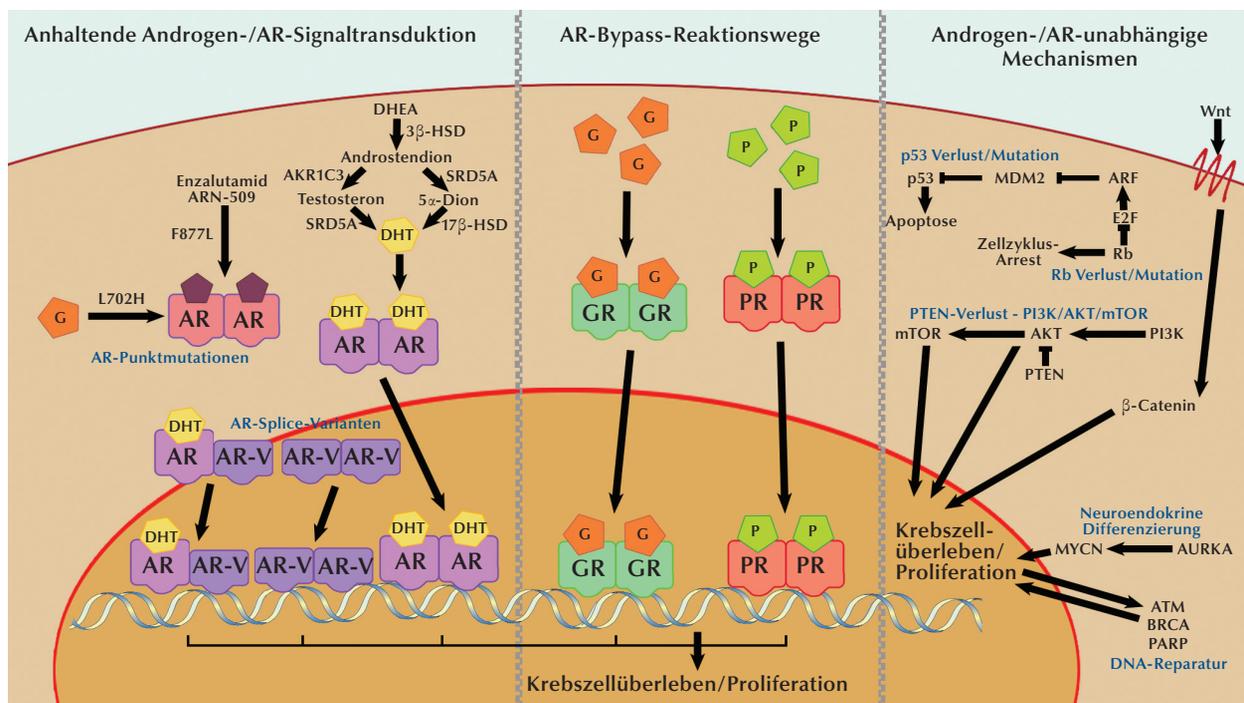


Abb.: Resistenzmechanismen gegenüber den neuen gegen Androgen-/AR-gerichtete Therapien lassen sich je nach AR-Abhängigkeit in drei Kategorien einteilen. (1) Reaktivierung des AR-Achse, die zu fortdauernder AR-Signaltransduktion führt, (2) AR-Bypass-Signaltransduktion, bei der die Transkription Androgen-regulierter Gene durch alternative Steroidhormonrezeptoren aktiviert wird und (3) zahlreiche Androgen-/AR-unabhängige Reaktionswege.

AR = Androgenrezeptor, GR = Glukokortikoidrezeptor, PR = Progesteronrezeptor, modifiziert nach [4].

naltransduktion: Wiederaufnahme der Transkriptionsaktivität des Androgenrezeptors (AR) durch Gain-of-Function-Mutationen, Expression konstitutiv aktiver AR-Splicevarianten und Steigerung der adrenalen Synthese von Androgen-Präkursoren sowie deren intratumorale Umwandlung in Testosteron/Dihydrotestosteron.

- „Bypass“-AR-Signalwege: Verlagerung der transkriptionellen Regulierung vom AR auf den Glukokortikoid-Rezeptor (GR) mit überlappendem Transkriptom. Nachgewiesen wurde auch, dass der Progesteronrezeptor (PR) an der Entwicklung von Kastrationsresistenz beteiligt ist. Inwieweit auch der PR in die Resistenzentwicklung gegenüber der AR-Inhibition in-

volviert ist, wird aktuell untersucht.

- Androgenrezeptor-unabhängige Mechanismen: Mutation oder Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen (*p53*, Retinoblastom [*Rb*], Phosphatase und Tensin Homolog [*PTEN*]) bzw. die Amplifikation von N-Myc (*MYCN*) oder der Aurorakinase A (*AURKA*) stehen mit neuroendokriner Differenzierung/kleinzelligem Prostatakarzinom im Zusammenhang. Weitere bei CRPC häufiger auftretende Aberrationen betreffen die PI3K/Akt/PTEN-, RAF- und WNT-Signalwege sowie biallelische Deletionen von DNA-Reparaturgenen (*BRCA1/2*, Ataxia teleangiectasia, Fanconi).

In präklinischen Modellsystemen zeigte sich, dass diese Me-

chanismen sich nicht gegenseitig ausschließen und sogar synergistisch zusammenwirken können. Es wird davon ausgegangen, dass das auch im klinischen Bereich der Fall ist. *jfs* ◀

[1] Antonarakis ES, 2016. Current understanding of resistance to abiraterone and enzalutamide in advanced prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 14:316-319.

[2] Boudadi K, Antonarakis ES, 2016. Resistance to novel antiandrogen therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2016:10(s1) 1-9 doi: 10.4137/CMO.s34534.

[3] Watson PA, Arora VK, Sawyers CL, 2015. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 15:701-711.

[4] Silberstein JL, Taylor MN, Antonarakis ES, 2016. Novel insights into molecular indicators of response and resistance to modern androgen-axis therapies in prostate cancer. *Curr Urol Rep* 17:29. doi:10.1007/s11934-016-0584-4

Reaktivierung der Signalkaskade auf der Androgenrezeptor (AR)-Achse

Unter der Therapie des CRPC mit Abirateron oder Enzalutamid unterliegen deren Wirkmechanismen – die Inhibition zweier konsekutiver Schritte der Androgensynthese bzw. die mehrgleisige AR-Signalweg-Inhibition – einem konterkarierenden Selektionsgeschehen. Das führt zur Ausbildung von Resistenzmechanismen durch AR-Überexpression, AR-Amplifikation, AR-Mutationen, AR-Splicevarianten und gesteigerter Expression von Enzymen der Androgenbiosynthese.

Androgen/AR-Überexpression

Die Reaktivierung der AR-Achse beim CRPC unter der Behandlung mit neuen antihormonellen Therapien ist vielfach auf vermehrt exprimierte AR und/oder Enzyme der Androgenbiosynthese zurückzuführen. Unter der CYP17A1-Blockade mit Abirateron ermittelten Mostaghel et al. (2011) bei CRPC-Xenografts ein signifikantes Ansteigen der Expression des AR und von AR-Splicevarianten. Darüber hinaus wurden vermehrt Transkripte von CYP17A1 und weiteren Enzymen der Androgenbiosynthese nachgewiesen [1].

Das bei einem Großteil der Prostatakrebs-Patienten vorkommende

TMPRSS2:ERG-Fusionsgen führt AR-induziert zur Überexpression des ERG-Transkriptionsfaktors. Obwohl die Prognose bei Vorliegen von TM-PRSS2:ERG als ungünstig eingeschätzt wird, sprechen TM-PRSS2:ERG-Fusion-positive CRPC-Patienten interessanterweise besser auf eine Therapie mit Abirateron an als TM-PRSS2:ERG-Fusion-negative [2]. Die TM-PRSS2:ERG-Fusion besteht im kastrationsresistenten Krankheitsstadium fort und befeuert das Tumorwachstum über onkogene ERG-Mechanismen. Die Daten von Powell et al. (2015) lassen erkennen, dass TM-PRSS2:ERG-Fusion-positive Prostatakrebszellen Dihydrotestosteron mittels Aldo-Keto-Reduktase

1C3 (AKR1C3) aus 5 α -Androstan-dion synthetisieren können. Hierüber wird über eine Feedforward-Schleife die AR-Aktivität stimuliert (Abb. 1). Dennoch schlussfolgern die Autoren, dass bei TM-PRSS2:ERG-Fusion-positiven Prostatakrebs-Patienten wohl günstige Ansprechraten auf die neuen antiandrogenen Therapien zu erwarten seien [3].

Bei CRPC-Patienten bestimmten Salvi et al. (2015) vor Beginn einer Behandlung mit Abirateron die Anzahl an CYP17A1- und AR-Genkopien in der zellfreien DNA im Blutplasma. Sie analysierten aus der Kopienzahlvariation (CVN) jeweils den Zusammenhang zwischen Genamplifikation und progressionsfreiem wie auch Gesamtüberleben. Sowohl die Amplifikation des CYP17A1-Gens als auch die des AR-Gens hatte prognostische Auswirkungen auf die Überlebensparameter (Abb. 2a/b). Die progressionsfreie Überlebensdauer betrug bei einem Zuwachs des CYP17A1-Gens und des AR-Gens jeweils 2,8 Monate gegenüber 9,2 bzw. 9,5 Monaten bei Patienten ohne CVNs. Die entsprechende Gesamt-

Die Reaktivierung der AR-vermittelten Transkriptionsfunktion steht bei CRPC-Patienten, die mit anti-hormonellen Therapien der neuen Generation behandelt werden, im Zusammenhang mit verminderten Ansprechraten oder verkürzter Wirkdauer. Dabei kann die Entwicklung von Resistenzmechanismen gegenüber den neuen Substanzen auf der AR-Achse bereits im Verlauf der vorausgegangen Androgenprivatationstherapie stattfinden.

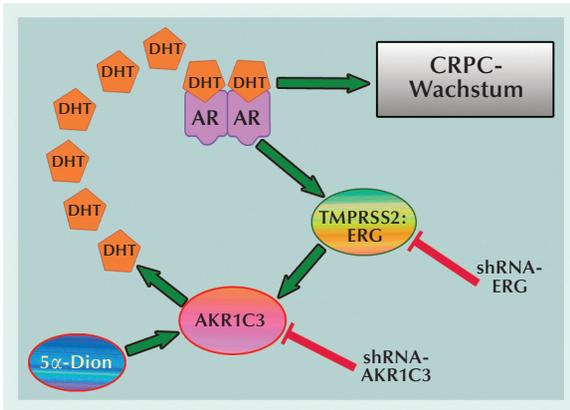


Abb. 1: ERG/AKR1C3/AR bilden eine Feedforward-Schleife für die AR-Signaltransduktion: Das Modell beschreibt die AR-aktivierte Expression des TMPRSS2:ERG-Transkriptionsfaktors, der dann die Androgensynthese über die Regulierung der dem CYP17A1 nachgeschalteten Aldo-Keto-Reduktase 1C3 (AKR1C3) aktiviert. Letztere verwendet 5 α -Androstendion (5 α -Dion) als Substrat für die intratumorale Synthese von Dihydrotestosteron (DHT). Nach [3].

überlebensdauer betrug 4,3 bzw. 5,0 Monate gegenüber 19,0 bzw. 21,9 Monate. Von 53 aufeinander folgenden Patienten war in 15 Fällen die Zahl der Kopien des CYP17A1-Gens, in 16 Fällen die des AR-Gens und in 10 Fällen die beider Gene vermehrt. Damit hatte in dieser Se-

rie eine Mehrheit der Patienten mit CRPC bereits primär in Flüssigbiopsien identifizierbare Merkmale, die sie für antihormonale Therapien – in vorliegenden Fall für Abirateron – als mit deutlich verkürzter Ansprechdauer qualifizierten [4].

Punktmutationen im AR-Gen

Punktmutationen im AR-Gen werden bei Prostatakrebs-Patienten im kastrationsresistenten Stadium deutlich häufiger entdeckt als im früheren Krankheitsverlauf. Es sind überwiegend somatische Mutationen, die in der Ligandenbindungsdomäne (LBD) auftreten [5]. Als Gain-of-Function-Mutationen ermöglichen sie die unspezifische Aktivierung des AR durch Glukokortikoide, Gestagene, schwache Androgene, Estrogene und sogar Antiandrogene. Damit können sie den Prostatakrebszellen dazu verhelfen, unter der Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid zu überleben.

Progesteron-aktivierte AR-Mutante T878A/T877A:

Bei CRPC-Patienten wird bei der Behandlung mit dem CYP17A1-Inhibitor Abirateron die Synthese von Androgen-Präkursoren deutlich gesenkt. Andererseits begünstigt das die Bildung von Progesteron, das die gegen Abirateron resistente AR-Mutante T878A aktiviert. In diesem Zusammenhang untersuchten Chen et al. (2015), ob bei Behandlung mit dem CYP17A1-Inhibitor eine Selektionierung hinsichtlich Progesteron-aktivierter AR-Mutanten nachzuweisen ist. Sie fanden die T878A-Mutante in Metastasenbiopsien bei drei von 18 CRPC-Patienten mit progredienter Krankheit unter Abirateron- oder Ketokonazol-Behandlung [6].

AR-L702H: Eine weitere Punktmutation AR-L702H wurde bei Patienten nachgewiesen, die exogene Glukokortikoide erhielten. Sie wurde auch bei Patienten beschrieben die mit Abirateron zusammen mit Dexamethason oder Prednison behandelt wurden. Die AR-Mutante ließ sich mit Prednisolon inhibieren und wurde durch Enzalutamid nicht inhibiert [7].

AR-F876L/F877L: Diese weitere Missense-Mutation in der LBD des AR bewirkte bei In-vitro- und In-vivo-Modellen Resistenz gegenüber der Behandlung mit den Inhibitoren des AR-Signalwegs Enzalutamid und Apalutamid (ARN-509). Die Mutanten wurden auch in der Plasma-DNA bei CRPC-Patienten nachgewiesen, deren Krankheit unter der Behandlung mit ARN-509 progredient geworden war [8].

C-terminal trunkierte Mutante AR-Q784*

Aus Tumorbiopsien von CRPC-Patienten, die Resistenz gegenüber der Behandlung mit dem CYP17-Inhibitor Ketokonazol entwickelt hatten, wurde eine neue AR-Nonsense-Mutation (AR-Q784*) isoliert und in Kulturen mit humanen Prostatakrebs-Zelllinien charakterisiert [9].

Abb. 2a: Kaplan Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens für AR- und/oder CYP17A1-Amplifikation sowie keine der beiden Genamplifikation.

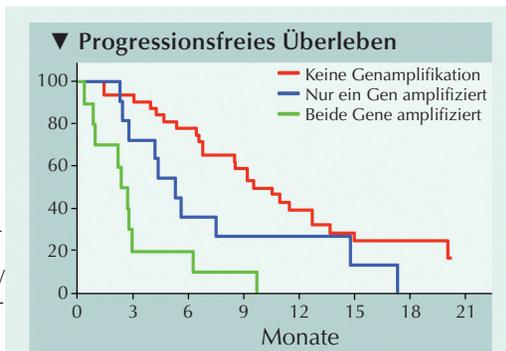
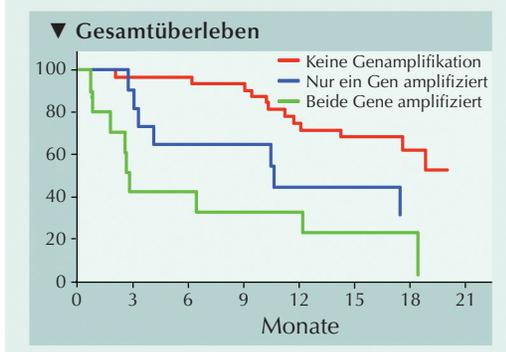


Abb. 2b: Kaplan Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für AR- und/oder CYP17A1-Amplifikation sowie keine der beiden Genamplifikation [4].



Der Mutation fehlt die intakte LBD. Doch anders als verschiedene AR-Splicevarianten ist AR-Q784* nicht in der Lage, die transkriptionelle Funktion des Wildtyp-Androgenrezeptors (wt-AR) selbstständig zu übernehmen. Andererseits ist die Transaktivierungsleistung des wt-AR nach Heterodimerisierung mit AR-Q784* deutlich heraufreguliert. Ferner führte die Expression von AR-Q784* in einer wt-AR-positiven Prostatakrebs-Zelllinie zu erhöhter Chromatinbindung des endogenen AR. Zudem wurde unter den Bedingungen stark reduzierter Androgene vermehrt der Koaktivator p300 rekrutiert und das Zellwachstum damit gesteigert. Die LBD-trunkierte Mutante trat in der aktuellen CRPC-Studie relativ selten auf. Sie könnte sich nach Auffassung der Autoren bei Patienten mit letztendlich fehlgeschlagener Therapie mit Abirateron jedoch häufiger nachweisen lassen. Da der mutierte AR nur im Zusammenwirken mit dem wt-AR aktiv ist, sollte die Behandlung mit Enzalutamid nicht beeinträchtigt sein [9].

AR-Splicevarianten

Konstitutiv transkriptorisch aktive AR-Splicevarianten (AR-Vs), denen die C-terminale Ligandenbindungsdomäne (LBD) fehlt, spielen eine besondere Rolle bei der Entwicklung und Progression des CRPC. Unter den mehr als 20 bekannten AR-Vs tritt insbesondere AR-V7 häufig auf und hat sich als klinisch relevant erwiesen. Das Fehlen der LBD und damit des zentralen Angriffspunktes der neuen antihormonellen Therapien ließ erwarten, dass AR-V7 mit Resistenz gegenüber Abirateron und/oder Enzalutamid im Zusammenhang steht. Das bestätigte sich bereits in einer ersten Pilotstudie von Antonarakis et al. (2014), in der je 31 CRPC-Patienten mit Abirateron oder Enzalutamid behandelt wurden. PSA-Ansprechen wurde in beiden Armen

nur bei AR-V7-negativen Patienten registriert [10].

Regulierung der AR-Transkriptionsaktivität durch Galektin-3

Galektin-3 ist ein multifunktionales onkogenes Protein, dessen erhöhte Expression in zahlreichen Krebszelltypen – darunter Prostatakrebszellen – mit Tumorprogression im Zusammenhang steht. Effekte von Galektin-3 auf Zellproliferation und Tumorstadium wurden von Dondoo et al. (2017) an androgenabhängigen LNCaP-Zellen (Kontrollen) und mit Galektin-3 transfizierten (LNCaP-Gal-3)-Zellen in vitro bzw. an entsprechenden Maus-Xenografts in vivo untersucht. In-vitro waren Androgen-unabhängiges Zellwachstum ohne Verankerung sowie Zellmigration und Invasion der LNCaP-Gal-3-Zellen im Vergleich zu den LNCaP-Kontrollen signifikant stärker ausgeprägt. Das Tumorstadium der LNCaP-Gal-3-Xenografts setzte sich auch nach Kastration der Tiere fort (Abb. 3). Insbesondere in Verbindung mit Dihydrotestosteron wurde die Expressionsrate verschiedener AR-Zielgene, wie KRK3 und Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2) durch Galektin-3 signifikant erhöht. Diese Transkriptionsaktivität ließ sich durch Inhibition des AR-Signalwegs mit Enzalutamid oder Bicalutamid nicht vollständig sup-

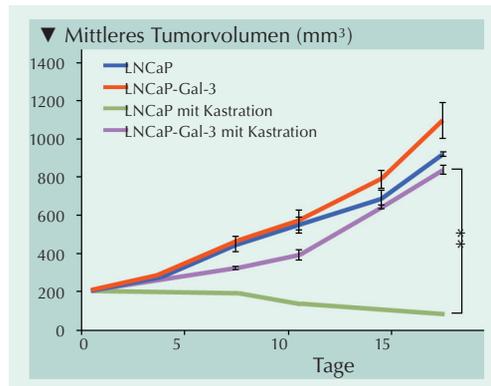


Abb. 3: Galektin-3 (Gal-3) verstärkt das Wachstum von Nacktmus-LNCaP-Xenografts in Androgen-unabhängiger Weise. Nachdem die Tumoren eine Größe von 200 mm³ erreicht hatten, wurde ein Teil der Tiere kastriert und das Wachstum der LNCaP- und der Gal-3 exprimierenden LNCaP-Gal-3-Xenografts bestimmt. Die LNCaP-Xenografts schrumpften zwei Wochen nach der Kastration ($p < 0,027$), während das Wachstum der LNCaP-Gal-3-Xenografts nach der Kastration zunahm. ** $p < 0,01$; [11].

primieren. Daher ist davon auszugehen, dass Galektin-3 eine Rolle bei der Resistenzbildung gegenüber Enzalutamid spielt [11]. jfs ◀

[1] Mostaghel EA, Marck BT, Plymate S, et al. 2011. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration resistant prostate cancer: Induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. Clin Cancer Res 17: 5913–5925.

[2] Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, et al. 2009. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. Cancer Res 69:2912–2918.

[3] Powell K, Semaan L, Conley-LaComb MK, et al. 2015. ERG/AKR1C3/AR constitutes a feed-forward loop for AR signaling in prostate cancer cells. Clin Cancer Res 21:2569–2579.

[4] Salvi S, Casadio V, Conteduca V, et al. 2015. Circulating cell-free AR and CYP17A1 copy number variations may associate with outcome of metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. Br J Cancer 112:1717–1724.

[5] Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, et al. 2012. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. Hum Mutat 33:887–894.

[6] Chen EJ, Sowalsky AG, Gao S, et al. 2015. Abiraterone treatment in castration-resistant prostate cancer selects for progesterone responsive mutant androgen receptors. Clin Cancer Res 21:1273–1280.

[7] Carreira S, Romane A, Goodall J, et al. 2015. Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer. Sci Transl Med 6(254):254ra125

[8] Joseph JD, Lu N, Qian J, et al. 2013. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509. Cancer Discov 3:1020–1029.

[9] Han D, Gao S, Valencia K, et al. 2017. A novel nonsense mutation in androgen receptor confers resistance to CYP17 inhibitor treatment in prostate cancer. Oncotarget 8:6796–6808.

[10] Antonarakis AS, Lu C, Wang H, et al. 2014. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med 371:1028–1038.

[11] Dondoo TO, Fukumori T, Daizumoto K, et al. 2017. Galektin-3 is implicated in tumor progression and resistance to anti-androgen drug through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer. Anticancer Res 37:125–134.

AR-V7 als Biomarker für die Therapiewahl bei CRPC-Patienten tauglich?

Bei CRPC-Patienten mit AR-V7-positiven CTC wurde überwiegend ein vermindertes Ansprechen auf Abirateron oder Enzalutamid mit signifikant verkürzter progressionsfreier Überlebensdauer registriert. Diese Korrelation bestätigte sich mit weiteren Nachweismethoden für AR-V7 unter Verwendung von CRPC-Gewebeproben, Vollblut und exosomaler DNA.

Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit CRPC ist eine weichenstellende Therapieentscheidung zu treffen: Kann mit einer gegen die AR-Achse gerichteten Hormontherapie oder mit einer Taxan-basierten Chemotherapie ein besseres Ansprechen erwartet werden? Diesbezüglich wird erwartungsvoll nach verlässlichen Biomarkern gefahndet. Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften erweist sich hierfür die AR-Splicevariante 7 (AR-V7) als veritabler Kandidat. Der C-trunkierten AR-V7 fehlt die Ligandenbindungsdomäne (LBD). Daher ist anzunehmen, dass die Inhibition der AR-Transaktivierungsfunktion mit Substanzen wie Enzalutamid oder Abirateron, deren Fokus auf Interaktionen mit der AR-LBD fixiert ist, bei Vorliegen von AR-V7 beeinträchtigt ist. Im Gegenzug ist der Nachweis zu führen, dass die Effektivität der Taxan-basierten Chemotherapien durch AR-V7 nicht beeinträchtigt ist.

AR-V7 in CTC und Resistenz gegenüber Enzalutamid/Abirateron [1]

In einer Pilotstudie von Antonarakis et al. (2014) wurden bei je 31 mit Abirateron oder Enzalutamid behandelten Patienten der AR-V7-Status in zirkulierenden Tumorzellen (CTC) mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) als negativ versus positiv bestimmt und verschiedenen Überlebensparame-

tern gegenübergestellt. Im Abirateron-Arm wurden bei 19% der Patienten und im Enzalutamid-Arm bei 39% der Patienten AR-V7 in den zirkulierenden Tumorzellen nachgewiesen. PSA-Ansprechen wurde bei 32% der Patienten im Enzalutamid-Arm und bei 55% der Patienten im Abirateron-Arm registriert. In beiden Kohorten war kein Mann darunter, der positiv auf AR-V7 getestet worden war. Bei Behandlung mit Enzalutamid hatten 10 von 19

Patienten (53%) ein PSA-Ansprechen definiert als 50%iger Abfall des PSA-Spiegels für vier Wochen. Im Abirateron-Arm waren es 17 von 25 Patienten (68%). Die Anzahl der Patienten mit dem besten PSA-Ansprechen auf Enzalutamid und Abirateron sind in Abbildung 1A bzw. 1B dargestellt. Das durch PSA definierte wie auch das klinisch oder radiographisch definierte progressionsfrei Überleben (PFS) war in beiden Behandlungsgruppen signifikant kürzer, wenn sich in den CTC die mRNA von AR-V7 nachweisen ließ (jeweils $p < 0,001$) [1].

Positiver AR-V7-Status in CTC nicht mit primärer Resistenz gegenüber Taxan-Chemotherapie assoziiert [2]:

In einer nachfolgenden Untersuchung von Antonarakis et al. (2015) war bei 37 mCRPC-Patienten vor einer Taxan-Chemotherapie (Docetaxel oder Cabazitaxel) der AR-V7-Status in den CTC ermittelt worden. In 17 Fällen (46%) war AR-V7-mRNA mittels RT-PCR nachweisbar. Bei 20 Patienten wurde

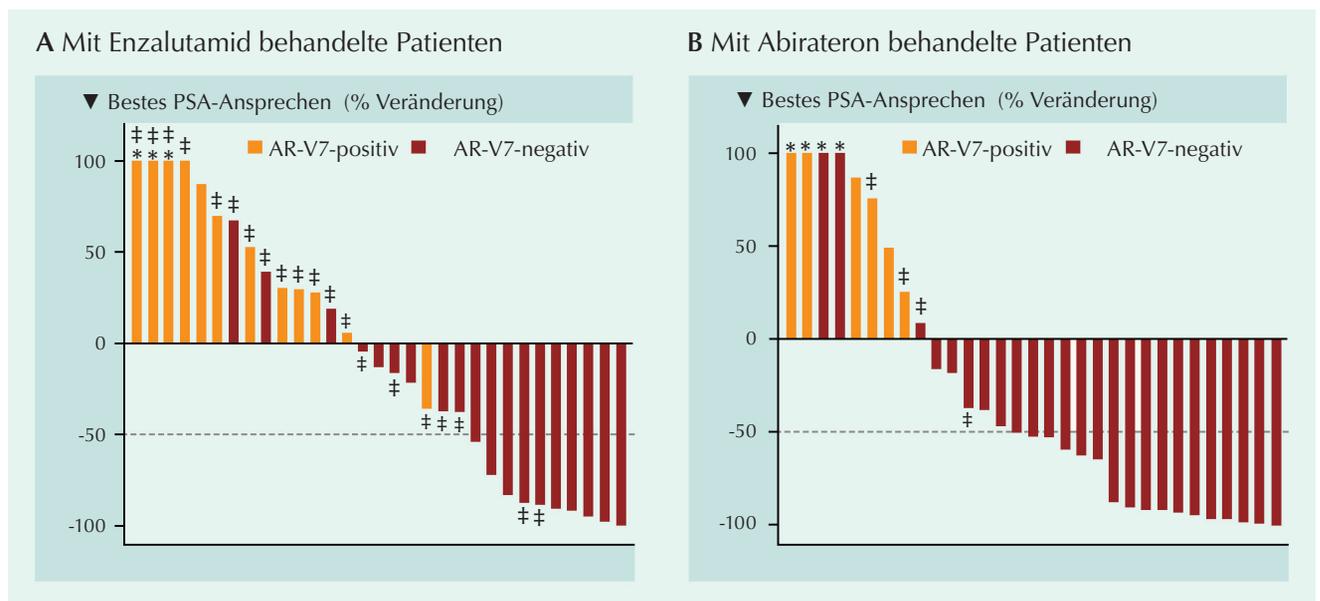


Abb. 1: Wasserfallplots des besten PSA-Ansprechens der einzelnen Patienten gemäß AR-V7-Status. (A) Von den 31 mit Enzalutamid und (B) den 31 mit Abirateron behandelten Männern erreichten 10/19 bzw. 17/25 mit nicht detektiertem AR-V7 ein PSA-Ansprechen ($\geq 50\%$ PSA-Abfall von Baseline). Markierung mit * weist auf mehr als 100% der PSA-Veränderung hin. # bezeichnen in A Patienten in der Enzalutamid-Kohorte, die zuvor Abirateron erhalten hatten und in B vice versa [1].

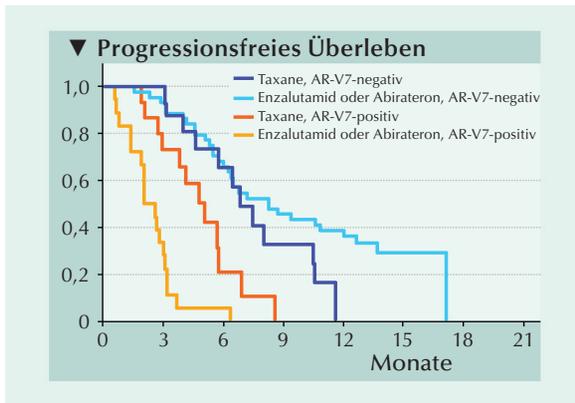


Abb. 2: Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens bei 37 Taxan- und 62 Enzalutamid- oder Abirateron-behandelten Patienten gesondert nach AR-V7-Status und der Behandlungsform. Die Daten von Enzalutamid- oder Abirateron-behandelten Patienten wurden aus Antonarakis et al. (2014) [1] übernommen. Es bestand eine positive Wechselwirkung zwischen dem AR-V7-Status und der Behandlungsform (korrigiert, $p=0,003$) [2].

unabhängig vom AR-V7-Status ein PSA-Ansprechen registriert. Auch Unterschiede des PFS ohne PSA-Anstieg, des klinischen und radiographischen PFS und das Gesamtüberleben standen mit dem AR-V7-Status nicht signifikant im Zusammenhang [2].

Zum Vergleich mit den Antihormontherapien der neuen Generation wurden die Ergebnisse der vorausgegangenen Studie mit Enzalutamid und Abirateron [1] herangezogen: Die AR-V7-positiven Patienten erreichten bei Taxan-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Enzalutamid oder Abirateron eine signifikant höhere Rate des PSA-Ansprechens (41% vs. 0%; $p<0,001$). Signifikante Wechselwirkungen zwischen dem AR-V7-Status und dem Therapietyp bestanden auch bezüglich des PFS ohne PSA-Anstieg, des klinischen und radiographischen PFS (**Abb. 2**). Die Ergebnisse bei den AR-V7-negativen Männern unterschieden sich nicht in Abhängigkeit vom Behandlungstyp [2].

Bemerkenswert ist der Befund, dass einige Patienten mit nachweisbaren AR-V7 zu Baseline im Verlauf der Taxan-Therapie in den AR-V7-negativen Status wechselten. In der

vorausgegangenen Analyse mit Enzalutamid oder Abirateron war das nicht der Fall [1].

Aus Blutplasma gewonnene exosomale RNA ist eine Quelle von AR-V7-Transkripten [3]

Aus der exosomalen RNA des Blutplasmas isolierte AR-V7-Transkripte, lassen sich mit Hilfe digitaler Tröpfchen-basierter Polymerasekettenreaktion sensitiv quantifizieren. Damit konnte bei Patienten mit metastasiertem CRPC, die im Begriff waren, sich einer antihormonellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid zu unterziehen, eine beachtliche prädiktive Genauigkeit hinsichtlich des Behandlungsergebnisses erzielt werden [3].

Anhand ihrer Daten und denen von Antonarakis [1] stellten Del Re et al. (2017) einen Vergleich ihrer Methode mit der CTC-Methode an: In beiden Studien war das Gesamtüberleben bei AR-V7-positiven gegenüber AR-V7-negativen Patienten mit 8 Monaten vs. nicht erreicht ermittelt worden. Die progressionsfreie Zeit betrug bei der CTC-Methode 2,2 Monate vs. 6,2 Monate [1] und in der aktuellen Endosombasierten Studie mit 3 Monate vs.

20 Monate. Die Autoren interpretieren die Differenz bei den AR-V7-negativen Patienten mit falsch negativen Ergebnissen bei der aus CTC extrahierten AR-V7. Das spräche für eine höhere Sensitivität der Exosom- gegenüber der CTC-Methode [3].

Entdeckung von AR-V7-Transkripten im Vollblut mittels TaqMan quantitativer RT-PCR [4]

Der Nachweis von AR-V7 im Vollblut stellt eine weitere methodische Vereinfachung gegenüber der Isolierung von CTC dar. Auf diese Weise ermittelten Todenhöfer et al. (2017) bei Patienten mit CRPC das Vorkommen und den prädiktiven Wert von AR-V7-Transkripten in der RNA des Plasmas. Auch mit den Ergebnissen dieser Methode bestätigte es sich, dass AR-V7-Positivität bei Patienten mit metastasiertem CRPC nach Behandlung mit Abirateron ein vergleichsweise ungünstiges Krankheitsergebnis prognostiziert werden muss. Damit könnte sich auch für den im Vollblut bestimmten AR-V7-Status eine Rolle als prognostischer und prädiktiver Biomarker bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs anbahnen [4].

Divergierende Folgerungen berichteten Takeuchi et al. (2016), die aus der Entdeckung von AR-V7-mRNA im Vollblut keine Prädiktion ihrer klinischen Ergebnisse bei Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid ableiten konnten [5]. Sie vermuteten, dass von normalen hämatopoetischen Zellen exprimierte AR-V7-mRNA als Störfaktor wirken könne.

Immunhistochemischer Nachweis der AR-V7-Expression bei metastasiertem CRPC [6]

Mit der Entwicklung eines Antikörpers gegen das kryptische Exon von AR-V7 beabsichtigten Welti et al.

Der AR-V7-Status nach der CTC-Methode hatte bei Patienten, die mit Taxanen behandelt wurden, keinen Einfluss auf das onkologische Ergebnis. Mit sich abzeichnenden vereinfachten, weniger kosten- und arbeitsintensiven Verfahren zum quantitativen AR-V7-Nachweis besteht die Aussicht auf breite klinische Anwendung der AR-Splicevarianten als Marker für die Therapiewahl bei CRPC-Patienten [7].

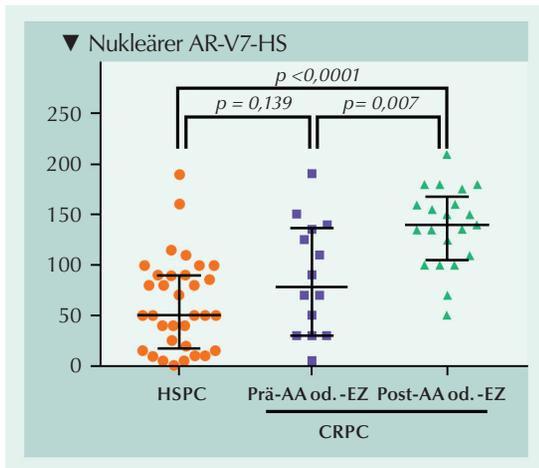


Abb. 3: Der Effekt einer Behandlung mit Abirateronacetat (AA) oder Enzalutamid (EZ) auf die nukleäre AR-V7-Expression wurde an 14 CRPC-Patienten mit Biopsien vor und 21 CRPC-Patienten mit Biopsien nach der AA- oder EZ-Behandlung bestimmt. Im Vergleich mit den immunhistochemischen H-Scores (HS) der hormonsensitiven Prostatakarzinom (HSPC)-Biopsien waren die HS in den Prä-AA- oder Prä-EZ-Biopsien nur insignifikant höher. Zwischen den HSPC-HS wie auch zwischen den HS vor der AA- oder EZ-Behandlung und den Post-AA- oder Post-EZ-Biopsien war der Unterschied hochsignifikant [6].

(2016) den immunhistochemischen Nachweis der Expression AR-V7 an

Biopsie- oder TURP-Proben sowie an CRPC-Gewebeproben aus Biopsien verschiedener Metastasenorte immunhistochemisch zu erfassen. Sie wendeten ihren Antikörper kombiniert mit einem Antikörper gegen die N-terminale Domäne des AR an, um die Möglichkeit falsch positiver Markierungen durch etwaige Kreuzreaktionen mit anderen Proteinen zu minimieren [6]. Ihre longitudinalen Daten jeweils desselben Patienten lassen erkennen, dass die nukleäre Expression der AR-Splicevariante AR-V7 mit dem Übergang des Prostatakarzinoms in das kastrationsresistente Stadium ansteigt und sich bei den meisten CRPC-Patienten unter einer antihormonellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid weiter erhöht (Abb. 3).

Bei 21% der Patienten wurde ein Absinken der AR-V7-Expression mit dem Aufkommen der Kastrationsresistenz ermittelt. Das deutet darauf hin, dass die AR-V7-Expression

nicht als alleiniger Faktor der Therapieresistenz beim CRPC zugrunde liegt [6]. jfs ◀

- [1] Antonarakis AS, Lu C, Wang H, et al. 2014. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028-1038.
- [2] Antonarakis ES, Lu C, PhD, Lubner B, et al. 2015. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 1:582-591.
- [3] Del Re M, Biasco E, Crucitta S, et al. 2017. The detection of androgen receptor splice variant 7 in plasma-derived exosomal RNA strongly predicts resistance to hormonal therapy in metastatic prostate cancer patients. *Eur Urol* 71:680-687.
- [4] Todenhöfer T, Azad A, Stewart C, et al. 2016. AR-V7 transcripts in whole blood RNA of patients with metastatic castration resistant prostate cancer correlate with response to abiraterone acetate. *J Urol* 197:135-142.
- [5] Takeuchi T, Okuno Y, Hattori-Kato M, et al. 2016. Detection of aR-V7 mRNA in whole blood may not predict the effectiveness of novel endocrine drugs for castration-resistant prostate cancer. *Res Rep Urol* 8:21-25.
- [6] Welti J, Rodrigues DN, Sharp A, et al. 2016. Analytical validation and clinical qualification of a new immunohistochemical assay for androgen receptor splice variant-7 protein expression in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 70:599-608.
- [7] Luo, 2016. Development of AR-V7 as a putative treatment selection marker for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 18:580-585.

Umgehung der AR-Transaktivierung mittels alternativem Steroidhormonrezeptor

Zur Aufklärung erworbener Resistenzmechanismen haben sich Strategien als Erfolg versprechend herausgestellt, bei denen von ursprünglich Wirkstoff-sensitiven Modellsystemen durch langfristige Exposition Wirkstoff-resistente Sublinien erzeugt werden. Mittels vergleichender Genexpressionsanalysen lassen sich dann anhand von Unterschieden im Expressionsprofil Anhaltspunkte für die Resistenzentwicklung ablesen. Das führte auf die Fährte eines „Bypass-AR-Signalwegs“. Dabei agieren Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) an Stelle der AR mit Androgen-Response-Elementen wie auch anderen Promotorelementen und generieren Überlebenssignale für die Prostatakrebszellen.

GR-aktivierte Transkription von AR-Zielgenen umgeht AR-Blockade:

Die Resistenzentwicklung gegenüber AR-Signalwegblockade in Verbindung mit erhöhter GR-Expression wurde von Arora et al. (2013) mit AR-überexprimierenden LNCaP/AR-

Zellen in vitro und entsprechenden Xenograft-Modellen in vivo untersucht [1]. Bei den CRPC-Modellsystemen wurde in einer Subgruppe von Prostatakrebszellen nach langfristiger Exposition mit AR-Signalweginhibitoren [Enzalutamid, ARN-509 (Apalutamid), RD162] eine erhöhte Expression des GR nachgewie-

sen. Die essentielle Rolle der GR bei der Resistenz-Entwicklung wurde anhand von Knock-out-Experimenten nachgewiesen. Mit Enzalutamid-resistenten LNCaP/AR-Zellen, deren GR-Expression ausgeschaltet war, ließen sich bei Enzalutamid-behandelten Mäusen keine Tumoren induzieren.

Die Zielgen-Spezifität der AR und GR weist aufgrund sich überschneidender Transkriptome weitgehende Übereinstimmungen auf. Der GR kann in Enzalutamid-resistenten Prostatakrebszellen an knapp über die Hälfte der DNA-Response-Elemente des AR andocken. Bei Patienten, deren AR-Aktivität unter der Behandlung mit Enzalutamid oder ARN-509 (Apalutamid) supprimiert ist, kann die Transaktivierung von Proliferationssignalen ausweichend über den GR zur Tumorprogression führen.

Die Resistenzentwicklung gegenüber Enzalutamid ist vielfach mit überhöhter Expression des GR verbunden. Da sich die Transkriptome des AR und des GR weitgehend überlappen, kommt es zur Umgehung der Signalblockade auf der AR-Achse durch einen Bypass-AR-Signalweg.

Anhand der Enzalutamid-sensitiven CRPC-Zelllinie VCaP, die AR und GR exprimiert, wurde nachgewiesen, dass die Aktivierung der GR durch Dexamethason ausreicht, um den inhibierenden Effekt von Enzalutamid zu überkompensieren [1].

Zu den gemeinsamen transkriptionellen Zielen des AR und GR gehört unter anderem die antiapoptotisch wirkende Serum-Glukokortikoid-regulierte Kinase 1 (SGK1) [1]. Die Aktivierung des GR antagonisiert hierüber den AR-vermittelten Enzalutamid-Effekt auf das Überleben der Tumorzellen und beschleunigt das Tumorwachstum von CRPC-Xenografts [2].

GR-Expression im CRPC-Gewebeproben:

Zur Ermittlung, inwieweit verstärkte GR-Expression mit der klinischen Resistenz gegenüber Enzalutamid im Zusammenhang steht, wurden Knochenmarkproben (Biopsien und Aspirate) von mCRPC-Patienten vor der Behandlung und nach achtwöchiger Behandlung mit Enzalutamid hinsichtlich der GR-Expression analysiert. Der Anteil GR-positiver Zellen hatte sich unter der AR-Inhibition insbesondere bei Patienten erhöht, die anhand verkürzten Ansprechens als schlechte Responder eingestuft wurden (Abb.) [1].

Dualität von Glukokortikoid-Effekten:

Es ist seit längerem erwiesen, dass sich mit Glukokortikoiden bei CRPC-Patienten günstige therapeutische Effekte erzielen lassen. In einer Serie mit 102 CRPC-Patienten, die niedrig dosiertes Dexamethason (0,5 mg/d) erhalten hatten, war in 50 Fällen (49%) ein bestätigtes Ansprechen registriert worden, das median 11,6 (1-24) Monate anhielt [3]. Dabei spielt wahrscheinlich die Supprimierung der adrenalen Androgensynthese eine Rolle. Es ist den-

noch nicht leicht nachvollziehbar, warum die Aktivierung des GR die Progression von Prostatakrebs einerseits dämpfen und andererseits befeuern kann.

Kortikosteroide werden Prostatakrebs-Patienten heute routinemäßig bei der Behandlung mit Docetaxel und Abirateron zur Vermeidung von Nebenwirkungen verabreicht. Das wirkt sich unter Umständen negativ auf eine nachfolgende Therapie mit einem AR-Inhibitor aus. Hinweise hierauf liefern die Ergebnisse einer Reanalyse der AFFIRM-Enzalutamid-Studie, die bei den ~30% Patienten mit Kortikosteroid-Gabe bei der vorausgegangenen Chemotherapie eine signifikant kürzere Überlebensdauer hatten als jene ohne Kortikoid-Einnahme zu Baseline [4].

Deregulierte Inaktivierung von Kortikoiden:

Weitere Einblicke in die Komplexität der GR-Signaltransduktion beim Prostatakrebs ergeben aktuelle Befunde hinsichtlich der Suszeptibilität zugeführter Glukokortikoide gegenüber metabolischer Inaktivierung. Die Aktivierung des GR durch Kortisol wird physiologisch streng durch die enzymatische Umwandlung des Kortisols in die inaktive Form Kortison durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2 (11 β -HSD2) reguliert. Andererseits werden synthetische Glukokortikoide von 11 β -HSD2 unterschiedlich effektiv in die jeweils inaktive Form umgewandelt. Insbesondere Dexamethason ist der katalytischen Transformation durch 11 β -HSD2 kaum zugänglich [5].

In verschiedenen AR-exprimierenden nicht aber AR-negativen Prostatakrebs-Zelllinien führte die Exposition mit Enzalutamid zum Verlust der 11 β -HSD2. Um diese In-vitro-Befunde hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu prüfen, wurden Prostatagewebe von mit Enzalutamid behandelten Patienten untersucht. Darin war die Expression des GR in einer Untergruppe der Proben her-

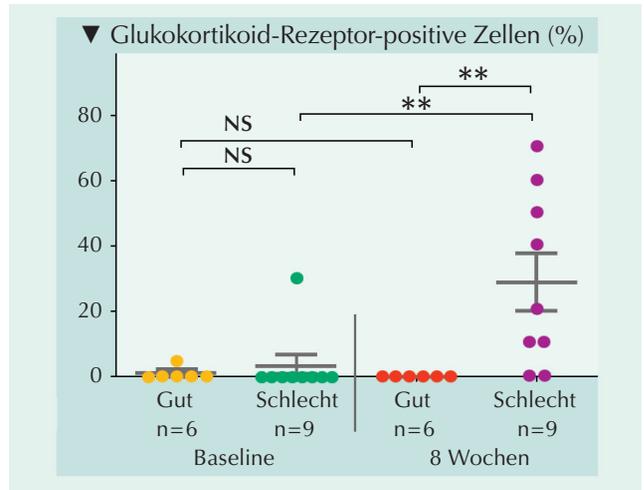


Abb.: Prozentualer Anteil GR-positiver Zellen in Knochenmetastasen zu Baseline und nach achtwöchiger Behandlung mit Enzalutamid von den jeweils selben mCRPC-Patienten. Die Männer wurden entsprechend der Dauer des Ansprechens dichotomisch in ‚Gut‘ und ‚Schlecht‘ kategorisiert. Gut = Responder mit über 6 Monate fortdauerndem Therapienutzen. Schlecht = Therapieabbruch nach weniger als 6 Monaten aus Ermangelung eines klinischen Nutzens. NS = nicht signifikant [1].

aufreguliert. Das stand jeweils mit dem Verlust der 11 β -HSD2 im Zusammenhang. Demzufolge ist GR-stimuliertes Tumorwachstum nicht allein auf die systemische Verfügbarkeit von GR-Agonisten zurückzuführen. Vielmehr ist das Umschalten der durch Enzalutamid inhibierten Generierung von Wachstumsimpulsen auf den GR von der Verfügbarkeit aktivierender Liganden im Tumor abhängig [5]. *jfs* ◀

Beim Bypass-AR-Signalweg wird die transkriptionelle Regulation von AR-Zielgenen, deren Expression im Zusammenhang mit Tumorwachstum steht, vom GR übernommen. Die Übertragung der Transaktivierung von AR-Zielgenen auf den GR wird durch einen abweichenden Kortikosteroid-Metabolismus begünstigt.

[1] Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. 2013. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. Cell 155:1309-1322.
 [2] Isikbay M, Otto K, Kregel S, et al. 2014. Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer. Horm Canc 5:72-89.
 [3] Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, et al. 2008. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. BJU Int 10:440-443.
 [4] Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. 2012. Association of baseline corticosteroid with outcomes in a multivariate analysis of the phase 3 AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). ESMO Ann Oncol 23 (Suppl 9): abstract 899PD.
 [5] Li J, Alyamani M, Zhang A, et al. 2017. Aberrant corticosteroid metabolism in tumor cells enables GR takeover in enzalutamide resistant prostate cancer. eLife 6:e20183. DOI: 10.7554/eLife.20183

Resistenzmechanismen mit völliger Unabhängigkeit von der (AR)-Achse

Während in Genen im Zusammenhang mit Aktivitäten auf der AR-Achse Mutationen im Wesentlichen mit dem Multi-Hit-Modell der Tumorprogression im Einklang stehen, sind Tumorsuppressoren betreffende Gendefekte zumeist auf Einzelereignisse zurückzuführen [1]. Bei der Resistenzentwicklung gegenüber Antihormontherapien beim CRPC stehen etliche Mutationen in Tumorsuppressorgen insbesondere im Zusammenhang mit neuroendokrin differenzierten/kleinzelligen Prostatakarzinomen.

Die Resistenzentwicklung gegenüber antihormonellen Therapien beim CRPC führt vermehrt auch zur Ausbildung neuroendokriner und anderer aggressiver Prostatakrebs-Varianten.

Neuroendokrine Differenzierung / kleinzellige Prostatakarzinome

In letzter Zeit werden vermehrt Fälle von neuroendokrinen Prostatakarzinomen registriert, die sich bei mCRPC-Patienten unter der Behandlung mit den neuen antiandrogenen Therapien entwickeln. Ihr aggressives Wachstumsverhalten ist mit einer äußerst schlechten Prognose verbundenen. Im Spektrum neuroendokrin differenzierter Tumore repräsentieren die kleinzelligen Prostatakarzinome einen extremen Aberrationstyp. Ihre Resistenz gegenüber Therapien mit Angriffsziele auf der Androgenrezeptor (AR)-Achse erklärt sich durch das Fehlen von AR und nachgeschalteter Zielobjekte. In einer Untersuchung des Tumorsuppressor-Status in kleinzelligen Prostatakarzinomen wiesen Tan et al. (2015) in 90% von 29 resezierten Gewebeproben den Verlust des Retinoblastom (Rb)-Proteins nach. Das PTEN-Protein fehlte in 63% der Fälle und TP53-Mutanten waren in 60% der Proben

nachweisbar. Da ein Verlust des Rb-Proteins in Adenokarzinomen selten auftritt, lässt sich der Verlust der Rb-Tumorsuppressorfunktion durch Deletion des Rb-Gens als ausschlaggebendes Ereignis bei der Entwicklung des kleinzelligen Prostatakarzinoms werten [2].

Die simultane Amplifikation der Gene für die Aurora-Kinase A und N-myc wurde von Mosquera et al. (2013) als Vorbote einer therapiebedingten Entwicklung der neuroendokrinen Differenzierung gewertet [3]. Eine Vermehrung der Kopien beider Gene kann daher als prognostischer und prädiktiver Biomarker dienen. Sie tritt überwiegend bereits im hormonnaiven Stadium der Patienten auf [3].

Aggressive Variante des Adenoprostatakarzinoms

Zur Heterogenität des Prostatakarzinoms tragen einige kastrationsresistente Adenokarzinome bei, die etliche molekulare und klinische Merkmale mit dem kleinzelligen Prostatakarzinom gemein haben.

Von dieser als AVPC (aggressive variant prostate cancer) bezeichneten Prostatakrebs-Variante wurden von Aparicio et al. (2016) ein einheitliches Markerprofil erstellt, das kombinierte Veränderungen in den Genen RB1, p53, und PTEN umfasst (Abb.). Dieses Markerprofil kann Zellzyklusalterationen, die Einbuße der AR-Transaktivierungsaktivität und die Transdifferenzierung

zu einem neuralen Progenitor-Phänotyp begründen, die wiederum eine Erklärung für das aggressive klinische Verhaltensmuster der AVPC sind. Letzteres teilen sie weitgehend mit den kleinzelligen Prostatakarzinomen. Ähnlichkeiten sind auch beim Ansprechen auf Chemotherapien feststellbar [4].

Autophagozytose

Zur Stärkung ihrer Widerstandskraft gegenüber metabolischen und toxischen Stressoren aktivieren Zellen ein kataboles Programm, durch das sie mittels lysosomaler Degradierung zelleigene Proteine und Organellen autophagozytieren. Diese für gewöhnlich äußerst vorteilhafte Überlebensstrategie, sich durch Auffrischung der Energiereserven außergewöhnlichen Belastungssituationen anzupassen, kann Krebszellen aber auch dazu verhelfen, ihr Resistenzpotenzial gegenüber der Konfrontation mit Krebstherapien mittels Autophagozytose zu erhöhen. Sowohl in androgenabhängigen als auch in kastrationsresistenten Prostatakrebs-Zelllinien wird Autophagozytose durch kontinuierliche Exposition mit Enzalutamid über die Aktivierung der Adenosin-Monophosphat-Kinase (AMPK) induziert [5]. jfs ◀

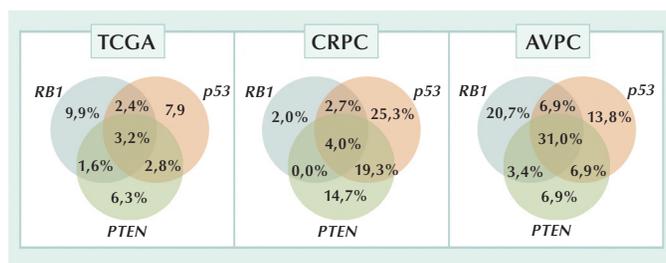


Abb.: Venn-Diagramme der anteiligen Veränderungen in den Genen RB1, p53, und PTEN der The Cancer Genome Atlas (TCGA)- CRPC- und AVPC-Proben [4].

[1] Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. 2015. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 520:353–357.
 [2] Tan HL, Sood A, Rahimi HA, et al. 2014. Rb loss is characteristic of prostatic small cell neuroendocrine carcinoma. *Clin Cancer Res* 20:890-903.
 [3] Mosquera JM, Beltran H, Park K, et al. 2013. Concurrent AURKA and MYCN gene amplifications are harbingers of lethal treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *Neoplasia* 15:1-10.
 [4] Aparicio AM, Shen L, Tapia EL, et al. 2016. Combined tumor suppressor defects characterize clinically defined aggressive variant prostate cancers. *Clin Cancer Res* 22:1520-1530.
 [5] Nguyen HG, Yang JC, Kung H-J, et al. 2014. Targeting autophagy overcomes Enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cells and improves therapeutic response in a xenograft model. *Oncogene* 33:4521-4530.

Strategien zur Überwindung von Resistenzen gegenüber neuen Antihormontherapien

Mit der Aufklärung verschiedener Mechanismen, die an der Resistenzentwicklung gegenüber der Behandlung mit den Antihormontherapien der neuen Generation beteiligt sind, eröffnet sich die Aussicht, therapeutische Maßnahmen zur Überwindung einzelner Resistenzmechanismen entwickeln zu können. Eine Reihe diesbezüglicher Pilotstudien hat diesbezüglich vielversprechende Wege vorgezeichnet.

Wiederherstellung des Ansprechens auf Enzalutamid oder Abirateron durch Inhibition von AKR1C3

Anhand einer globalen Genexpressionsanalyse wiesen Liu et al. (2015) nach, dass in humanen Prostatakrebs-Zelllinien wie auch an Xenograft-Tumoren bei Resistenz gegenüber Enzalutamid verschiedene Reaktionswege der Androgenbiosynthese überaktiviert sind. Eine besondere Rolle spielt dabei die signifikant erhöhte Expression der Aldo-Keto-Reduktase 1C3 (AKR1C3). Das Enzym katalysiert die Umwandlung der Androgenvorläufer 4-Androstene-3,17-dione und 5 α -Androstane-3,17-dione in die potenten Androgenrezeptor-Liganden Testosteron bzw. 5 α -Dihydrotestosteron [1]. Erhöhte Expressionsraten der AKR1C3 wurde auch in Prostatakrebszellen nachgewiesen, die infolge chronischer Behandlung mit Abirateron gegenüber dem CYP17-Inhibitor resistent geworden waren [2]. Bei der Behandlung der gegen Enzalutamid und/oder Abirateron resistenten Prostatakrebszellen mit dem AKR1C3-Agonist Indomethacin wurde die Wiederherstellung des Ansprechens auf Enzalutamid und Abirateron erreicht [1, 2].

Supprimierung von AR-V7 mittels PIP5K1 α -Inhibitor

Die Androgenrezeptor-Splicevariante-7 (AR-V7) bildet mit der Lipid-Kinase Phosphatidyl-Inositol-4-Phosphat-5-Kinase alpha (PIP5K1 α) Protein-Protein-Komplexe durch die AR-V7 stabilisiert wird. Zudem war gezeigt worden, dass PIP5K1 α die Signalwege der Zyklin-abhängigen Kinase 1 (CDK1) und des AR miteinander verbindet. Im Metastasengewebe von Prostatakrebs-Patienten wie-

sen Sarwar et al. (2016) eine hohe Expressionsrate an AR-V7 nach, die mit erhöhter PIP5K1 α -Expression korrelierte. Mit dem PIP5K1 α -Inhibitor ISA-2011B ließen sich bei Mäusen mit AR-V7 überexprimierenden CRPC-Xenograft-Tumoren Wachstum und Proliferation signifikant supprimieren (**Abb.**). Hierdurch empfiehlt sich ISA-2011B in Kombination mit Enzalutamid als potenzielle Strategie zur Überwindung von Resistenz gegenüber Antiandrogen-Therapien bei CRPC-Patienten [3].

Niclosamid supprimiert die AR-V7-Expression

Anhand präklinischer Untersuchungen zeigten Liu et al. (2016), dass in Prostatakrebszellen durch Überexpression von AR-V7 Resistenz gegenüber Abirateron bewirkt wird. Das bestätigte durch Wiedereinstellen der Sensitivität gegenüber Abirateron nach Unterdrückung der AR-V7-Expression mittels RNA-Interferenz. Zudem ließ sich in AR-V7-überexprimierenden Zellen eine Kreuzresistenz gegenüber Abirateron und Enzalutamid nachweisen. In vitro und im Maus-Xenograft-Modell ließ sich die Sensitivität gegenüber Abirateron durch Behandlung mit dem Molluskizid und potenten AR-V7-Inhibitor Niclosamid zurückgewinnen. Das rechtfertigt die Entwicklung einer Kombination mit Abirateron und Niclosamid als potenzielle Behandlungsstrategie bei CRPC [4].

Liu et al (2017) dehnten ihre Untersuchungen zur Niclosamid-Inhibition auf Bicalutamid- und Enzalutamid-resistente Prostatakrebszellen aus, die AR-Varianten – insbesondere AR-V7 – in signifikant erhöhtem Maße exprimieren. Nach AR-V7-Gen-Knockdown sprachen Bicalutamid- und/oder Enzalutamid-resistente

Zellen auf beide Substanzen an. Bei Exposition solcher Zellen mit einer Kombination von Niclosamid und Bicalutamid, wird Enzalutamid-resistentes Tumorwachstum inhibiert, so dass sich damit eine potenzielle Behandlungsstrategie für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs abzeichnet – einschließlich derer, die nicht auf eine Therapie mit Enzalutamid ansprechen [5].

BET Bromodomänen-Inhibitor JQ-1 supprimiert wt-AR und AR-F877L

Die Aufrechterhaltung der Signalfunktion auf der AR-Achse bei Prostatakrebs im kastrationsresistenten Stadium wird durch Blockierung der Androgensynthese und des AR-Signalwegs mit Abirateron bzw. Enzalutamid unterdrückt. Die Vielzahl von Resistenzmechanismen gegenüber den neuen antihormonellen Therapien bedingt die Suche nach alternativen Angriffsziele für die therapeutische Intervention. Als solche wurden Koaktivatoren und Vermittler der Transkriptionssignale ins Auge gefasst, die der AR-Transaktivierungsfunktion nachgeschaltet sind. Dabei kommt dem Bromodomänenenthaltenden Protein 4 (BRD4) eine zentrale Rolle zu. Mit dem Bromodomänen-Inhibitor JQ1 ließ sich in zur AR-Signaltransduktion befähigten CRPC-Zelllinien die Aktivität auf der AR-Achse durch Inhibition der Bromodomänen supprimieren. Darunter fällt die Induktion der TMPRSS2-ERG Fusion und dessen onkogene Aktivität. Mit dem BET Bromodomänen-Inhibitor JQ-1 wird die Interaktion zwischen BRD4 und der N-terminalen AR-Domäne unterbunden. Er verhindert ähnlich wie Enzalutamid, dass AR von den Zielgen-Loci rekrutiert werden. Allerdings war die BET Bromodomänen-Inhibition bei CRPC-Xenograft-Modellen effektiver als die direkte AR-Antagonisierung mit Enzalutamid [6]. Zu den Resistenzen gegenüber Enzalutamid zählt auch das Vorliegen

der AR-F877-Mutante, an der Enzalutamid anstatt als Antagonist als Agonist fungiert. Da der BET Bromodomänen-Inhibitor JQ-1 die Aktivierung des wt-AR durch Androgene inhibiert, testeten Coleman et al. (2016) den Inhibitor auch an F877L-exprimierenden CRPC-Xenograft-Modellen. Durch JQ-1 wurde die Aktivierung der AR-Mutante F877L durch Androgen oder Enzalutamid supprimiert. Das wirkte sich in vivo deutlich inhibierend auf das Wachstum der CRPC-Tumore mit der AR-Mutante F877L aus. Mit dieser Strategie könnte eine neue Kombinationstherapie für Patienten mit der AR-Mutanten F877L entwickelt werden [7].

Autophagozytose-Modulation

Die Wirksamkeit von Krebsbehandlungen wird vielfach durch die Induktion von Autophagozytose als zytoprotektive Reaktion auf den therapiebedingten zellulären Stress beeinträchtigt. Solche Effekte wurden bei androgensensitiven und kastrationsresistenten Prostatakrebs-Zelllinien durch Inhibitoren der AR-Signalübertragung bewirkt. Das Blockieren der Autophagozytose schwächt die Überlebensfähigkeit der Krebszellen in vitro und in vivo. Das nährt die Erwartung, die Effektivität der Behandlung von CRPC-Patienten mit Enzalutamid durch Kombination mit Autophagozytose-Modulatoren verbessern zu können. In einer präklinischen Pilotstudie ließ sich das Wachstum orthotoper Maus-Xenograft-Tumore durch Kombinationen von Enzalutamid und Clomipramin oder Metformin signifikant reduzieren [8].

Unterbindung der GR-ARE-Interaktion mit Pyrrol-Imidazol-Polyamid

Bei der Behandlung von CRPC-Patienten mit Enzalutamid wurde vermehrte Glukokortikoid-Rezeptor (GR)-Expression mit unbefriedigendem Therapieansprechen assoziiert

[9]. Das wird auf die teilweise Übernahme der mittels Enzalutamid supprimierten Transaktivierungsfunktion des AR durch Interaktion des ligandaktivierten GR mit dem Androgen-Response-Element (ARE) zurückgeführt. Letzteres kann durch Herbeiführen von Konformationsveränderungen der DNA im ARE mit interferierenden kleinen Molekülen wie Pyrrol-Imidazol-Polyamid unterbunden werden. Diese Strategie untersuchten Kurmis et al. (2017) an Enzalutamid-resistenten Prostatakrebs-Zelllinien in vitro und an entsprechenden Xenograft-Modellen in vivo. Die Maßnahme erwies sich als vielversprechende Option zur Überwindung der durch GR-Überexpression bewirkten Enzalutamid-Resistenz [10].

jfs ◀

[1] Liu C, Lou W, Zhu Y, et al. 2015. Intracrine androgens and AKR1C3 activation confer resistance to enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Res* 75:1413-1422.

[2] Liu C, Armstrong CM, Lou W, et al. 2016. Inhibition of AKR1C3 activation overcomes resistance to abiraterone in advanced prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 16:35-44.

[3] Sarwar M, Semenas J, Miftakhova R, et al. 2016. Targeted suppression of AR-V7 using PIP5K1 α inhibitor overcomes enzalutamide resistance in prostate cancer cells. *Oncotarget* 7:63065-63081.

[4] Liu C, Armstrong C, Zhu Y, et al. 2016. Niclosamide enhances abiraterone treatment via inhibition of androgen receptor variants in castration resistant prostate cancer. *Oncotarget* 7:32210-32220.

[5] Liu C, Armstrong CM, Lou W, et al. 2017. Niclosamide and bicalutamide combination treatment overcomes enzalutamide and bicalutamide resistant prostate cancer. *Mol Cancer Ther* doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0912. [Epub ahead of print].

[6] Asangani IA, Dommeti VL, Wang X, et al. 2014. Therapeutic targeting of BET bromodomain proteins in castration-resistant prostate cancer. *Nature* 510:278-282.

[7] Coleman DJ, Van Hook K, King CJ, et al. 2016. Cellular androgen content influences enzalutamide agonism of F877L mutant androgen receptor. *Oncotarget* 7:40690-40703.

[8] Nguyen HG, Yang JC, Kung H-J, et al. 2014. Targeting autophagy overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cells and improves therapeutic response in a xenograft model. *Oncogene* 33:4521-4530.

[9] Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. 2013. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 155:1309-1322.

[10] Kurmis AA, Yang F, Welch TR, et al. 2017. A pyrrol-imidazole polyamide is active against enzalutamide-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 77:2207-2212.

Freies Testosteron während der Androgendeprivationstherapie besserer Prädiktor für Kastrationsresistenz als Gesamttestosteron

Das optimale Ausmaß der Supprimierung der Serum-Testosteronspiegel bei Prostatakrebs-Patienten unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) ist nach verbreiteter Ansicht unterhalb des definierten Kastrationsniveaus angesiedelt. Um die an sich unvermeidbare Progression zum kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC) möglichst hinauszuzögern, bedarf es der regelmäßigen Überprüfung des supprimierten Serumtestosterons. Aktuell wurden freies und Gesamttestosteron im Serum (FT bzw. TT) als Prädiktoren eines protrahierten Ausbleibens von Kastrationsresistenz verglichen (Regis et al. 2017):

Die TT-Bestimmungen wurden mit einem kompetitiven Festphasen-Chemolumineszenz-Assay (Nachweisgrenze: 0,10 ng/dl) und die FT-Bestimmungen direkt mit einem Analogligand-Radioimmunoassay (Nachweisgrenze: 0,05 pg/ml) durchgeführt. Unter Anwendung von Cutoffs für FT (1,7, 1,1, und 0,7 pg/ml) und TT (0,50, 0,32, und 0,20 ng/ml) wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten multivariat analysiert.

Von insgesamt 126 Patienten entwickelten 75 während einer mittleren Beobachtungszeit von 67

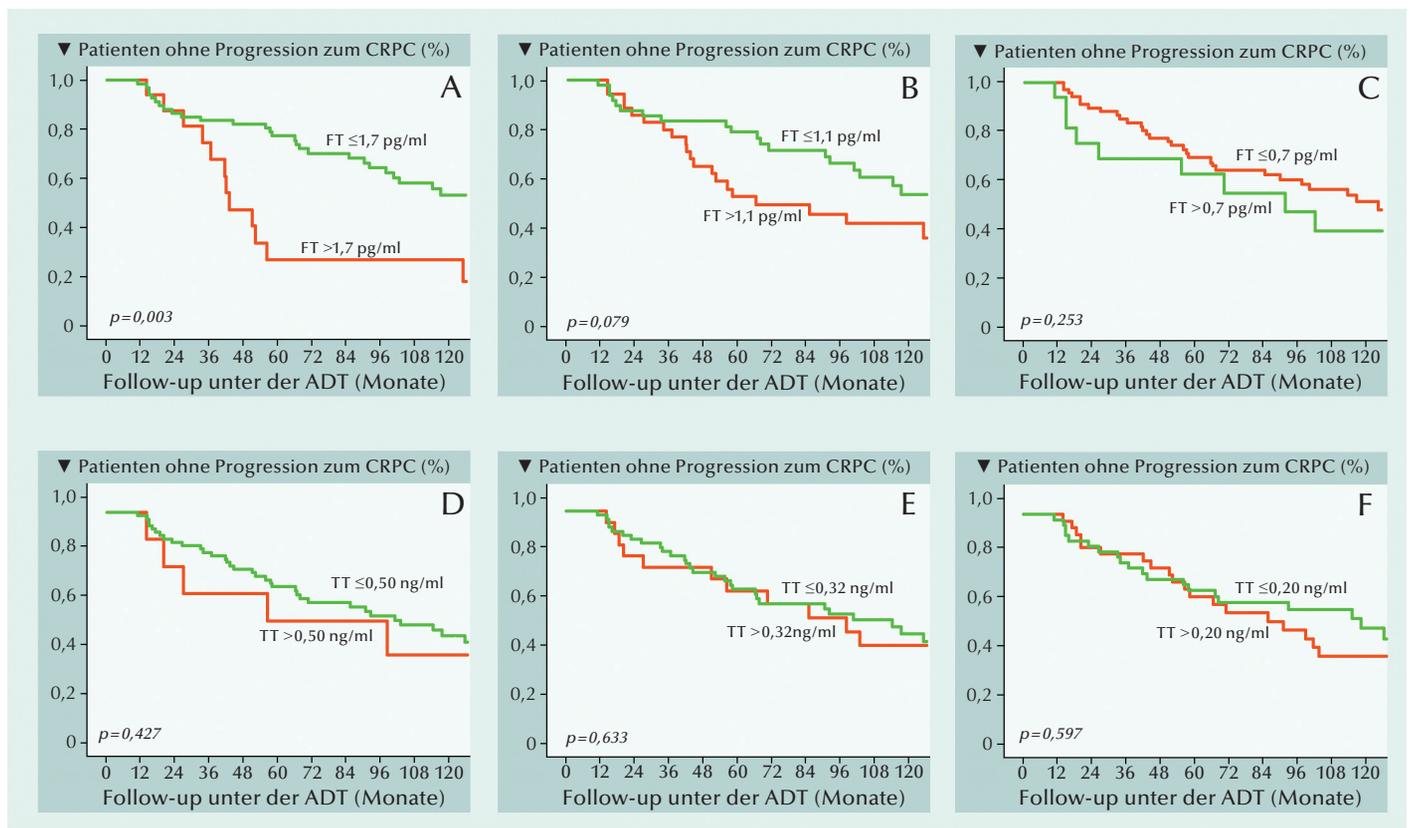
Monaten (9-120) ein CRPC. In einer initialen multivariaten Analyse mit Baseline-Serum-PSA, Gleason Score, klinisches Stadium (metastasiert vs. nicht metastasiert) sowie Serum-PSA, TT und FT nach sechsmonatiger Behandlung mit einem LHRH-Agonist erwies sich metastasierte Krankheit als aussagekräftigster Prädiktor für Kastrationsresistenz.

Bei Patienten ohne Metastasen wurde die Zeitdauer bis zur Entwicklung von Kastrationsresistenz unter Verwendung der Cutoffs für FT und TT anhand von Kaplan-Meier-

Kurven analysiert (Abb. A-F). Die Wahrscheinlichkeit einer verlängerten Frist bis zum Eintritt von Kastrationsresistenz war bei keinem der verwendeten Cutoffs voraussehbar. Andererseits war die Aussicht auf längere Zeit frei von Kastrationsresistenz zu überleben für Patienten mit FT $\leq 1,7$ pg/ml deutlich besser als für Patienten mit FT $> 1,7$ pg/ml. Im Kollektiv betrug der Unterschied 92,3 vs. 60,4 Monate. *Red. ◀*

Regis L, Planas J, Carles J, et al. 2017. Free testosterone during androgen deprivation therapy predicts castration-resistant progression better than total testosterone. *Prostate* 77:114-120.

Bei Patienten mit nicht metastasierendem Prostatakrebs scheint das freie Testosteron nach sechs Monaten einer Androgendeprivationstherapie mit einem LHRH-Agonisten ein zuverlässigerer Prädiktor als das Gesamttestosteron für sich anbahnende Kastrationsresistenz zu sein.



Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor vesicae bei Morbus Parkinson

Morbus Parkinson und Inkontinenz

Der Morbus Parkinson gehört zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. In Deutschland leben schätzungsweise rund 300.000 betroffene Patienten und jedes Jahr kommen bis zu 20.000 Neuerkrankungen hinzu. Die Häufigkeit von Parkinson steigt mit dem Alter. Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Urogenitale Störungen treten gehäuft beim Parkinsonsyndrom auf. Patienten beklagen vor allem einen imperativen (zwingenden) Harndrang, eine Pollakisurie (häufiges Entleeren kleiner Harnmengen) sowie eine Nykturie (nächtliches Wasserlassen), seltener auch eine Harninkontinenz. Die Ursachen der Blasenentleerungsstörung sind komplex und die Ätiologie noch nicht abschließend geklärt.

Eine Rolle könnte die Degeneration der Dopamin-produzierenden Substantia nigra spielen, da die Basalganglien die Blasenentleerung hemmen können. Durch Wegfall dieser zentralen Hemmung kommt es bereits bei mittelgradiger Blasenfüllung zu einem Harndrang, der nicht unterdrückt werden kann. Blasenstörungen sind bei Parkinson-Patienten häufig und in der Literatur bei bis zu 37 bis 93% der Patienten beschrieben.

Die meisten Studien beschreiben eine verstärkte Wandspannung des Detrusors (Detrusorhyperaktivität); daneben wurde aber auch die Kombination eines erhöhten Detrusordruckes jedoch einer unvollständigen Blasenentleerung, im Sinne einer komplexen Blasenentleerungsstörung, wiederholt beschrieben. Eine verminderte Aktivität des Detrusors hingegen findet sich deutlich seltener. Hierbei stellt sich die Frage, ob primär ein schlaffer Detrusor vorliegt, oder ob die Blase durch ein Abflusshindernis (z.B. Prostatahyperplasie) sekundär an Wandspannung verliert. Blasenfunktionsstörungen beim Parkinsonsyndrom können durch die Grunderkrankung, durch die medikamentöse Therapie

oder aber auch völlig unabhängig davon auftreten.

Es ist schwierig, beide Störungen zu differenzieren bzw. einander zuzuordnen und es besteht keine eindeutige Korrelation zum Grad der motorischen Störungen.

Eine Harninkontinenz als typisches Symptom des Parkinsonsyndroms beschrieb bereits Parkinson. Etwa ein Drittel aller Patienten sind im späteren Krankheitsverlauf von einer Harninkontinenz betroffen. Am häufigsten handelt es sich hierbei um eine Dranginkontinenz (zwanghafter Harndrang, dem sofort nachgegeben werden muss), seltener um eine Belastungsinkontinenz (unfreiwilliger Urinabgang z.B. beim Pressen oder Husten). Dies spricht für ein ungehemmtes Zusammenziehen des Detrusors, wie sie bereits oben als typisch für das Parkinsonsyndrom beschrieben wurden. Inwieweit die Belastungsinkontinenz auch durch eine Schädigung des Blasen-Schließmuskels entsteht, ist schwierig zu differenzieren. Insbesondere die Tatsache, dass eine ausgeprägte Belastungsinkontinenz nur bei Frauen gesehen wurde, spricht für eine Inkontinenz, wie sie im fortgeschrittenen Alter bei Frauen allgemein gehäuft auftritt. Neben der Blasenentleerungsstörung und der Inkontinenz werden bei Parkinson-Patienten auch immer wieder auftretende Harnweginfekte beschrieben.

Morbus Parkinson und anticholinerge Therapie

Der Einfluss der medikamentösen Therapie ist individuell verschieden und nicht vorhersehbar: Die so genannte Gruppe der Anticholinergika, die zur Behandlung des Tremors angewendet werden, können in die Funktion der Blase eingreifen. Außerdem ist bekannt, dass L-Dopa den Tonus der glatten Muskulatur der Harnröhre beeinflussen kann. Die Rolle der Dopaminagonisten ist noch nicht endgültig geklärt. Die Parkinson-Medikation kann sich somit sowohl negativ als auch positiv auf eine eventuelle Blasenstörung

auswirken: So wird eine Besserung unter L-Dopa beschrieben, da die Überaktivität des Detrusors und des Blasen-schließmuskels reduziert werden kann. Den Anticholinergika wird eine ähnliche Wirkung zugeschrieben. Beim vermindert aktiven (hypoaktiven) Detrusor hingegen, können Anticholinergika die Blasenentleerung weiter verschlechtern. Häufig wird bei Parkinsonpatienten die Blasenstörung lapidar auf die Parkinsonmedikation „geschoben“ wird. Dies ist sicherlich zu pauschal und nicht richtig. Blasenstörungen sollten aufgrund ihrer Komplexität möglichst immer auch fachurologisch abgeklärt werden.

Diagnostik und Therapie

Ziel der Diagnostik und Therapie ist eine kontrollierte und komplette Blasenentleerung ohne unwillkürlichen Harnverlust sowie keine Gefährdung der Nierenfunktion. Bei Blasenentleerungsstörungen und Harninkontinenz wird die Therapie vornehmlich durch Urologen durchgeführt. Der Neurologe sollte jedoch um die Möglichkeiten und insbesondere die möglichen unerwünschten Einflüsse der urologischen Therapie auf die neurologische Symptomatik und Therapie wissen. Daneben wird beim Parkinsonsyndrom eine Vielzahl von Medikamenten eingesetzt, welche Blasenfunktionsstörungen hervorrufen können. Bei über 85% der Patienten ist das Parkinson-Syndrom mit urologischen Symptomen wie reduzierter Blasenkapazität, Harninkontinenz oder hypoaktiver Blase mit Harnverhalt assoziiert. Zusätzlich können ältere Männer unter dem Benignen Prostatasyndrom und Frauen unter Stressharninkontinenz leiden. Grundlage jeder Therapie vor einem medikamentösen Therapieversuch ist das so genannte „Toilettentraining“, womit ein über Wochen abgestuftes systematisches Wiedererlangen des Gefühls über die Blasenfunktion durch regelmäßige Toilettengänge geübt werden soll.

Bei über 85% der Patienten ist das Parkinson-Syndrom mit urologischen Sym-

ptomen wie reduzierter Blasenkapazität, Harninkontinenz oder hypoaktiver Blase mit Harnverhalt assoziiert. Zusätzlich können ältere Männer unter dem Benigen Prostatasyndrom und Frauen unter Stressharninkontinenz leiden.

Wirkungsmechanismus

Botulinumtoxin Typ A (Botox®) wurde im Jahr 2011 für die Behandlung der Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase in Deutschland zugelassen. Seit 2013 ist das Medikament auch zur Behandlung der idiopathisch überaktiven Blase mit den Symptomen Urinverlust, imperativer Harnrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf eine medikamentöse Behandlung mit Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen.

Botulinumtoxin verhindert an der motorischen Endplatte die Freisetzung von Acetylcholin und verursacht dadurch eine reversible Chemodenervation. Botulinumtoxin hemmt jedoch nicht nur die Neurotransmitterfreisetzung der afferenten Nervenendigungen der motorischen Endplatte, sondern wirkt auch an der glatten Muskulatur neuromodulatorisch und verstärkt so den Effekt durch die Blockade der afferenten Nervenendigungen in der Blase.

Die Indikation zur Anwendung von Botulinumtoxin in den Detrusor vesicae sind die therapieresistente hyperaktive Harnblase mit urodynamisch nachgewiesener Detrusorhyperaktivität mit oder ohne begleitende Inkontinenz, die therapieresistente hypersensitive hypokapazitäre Harnblase mit persistierendem hyperaktivem Dranggefühl, Pollakisurie oder Nykturie. Auch bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen einer anticholinergen Therapie wie Xerostomie, Obstipation, Nausea, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche sowie Kontraindikationen einer anticholinergen Therapie, wie das Engwinkelglaukom, ist die Botoxtherapie angezeigt.

Botox und Morbus Parkinson

Unsere Erfahrung mit etwa 40 derartigen Botox-Injektionen zeigt, dass Patienten deutlich von dieser Therapie profitieren und

dass die irritativen Miktionsbeschwerden ab etwa dem 10. Tag nach der Injektion abnehmen. Die Patienten sind über einen möglichen katheterpflichtigen Harnverhalt oder symptomatisch hohe Restharnbildung aufzuklären. Bei präoperativen Restharmengen von mehr als 100 ml führen wir keine Botox Therapie durch.

Aufgrund der schwierigen Differenzierung der Genese der Detrusorinstabilitäten gewinnen funktionskorrelierte morphologische Untersuchungen des Detrusors zunehmend an Bedeutung. Außerdem ist ein biologischer Alterungsprozess des Detrusors als Ursache funktioneller Veränderungen im Sinne einer Instabilität bei Patienten mit LUTS möglich.

Typischerweise erfolgt die Injektion von Botulinumtoxin an 20-30 Lokalisationen in den Detrusor. Die Startdosis beträgt bei neurogen bedingter Symptomatik üblicherweise 200 Einheiten. Es wurde kein klinischer Zusatznutzen von 300 Einheiten gegenüber 200 Einheiten gefunden. Die Wirksamkeit von Botulinumtoxin ist sowohl für die neurogene als auch idiopathische hyperaktive Blase anhand mehrerer klinischer Studien sowie doppelblinder placebokontrollierter randomisierter Studien belegt. Fast 90% der Probanden zeigten in der Zulassungsstudie und deren Fortläufern eine statistisch signifikante Besserung der Blasenfunktion in Sinne einer subjektiven Verbesserung der Symptomatik sowie einer Abnahme der urodynamisch gemessenen Spitzendrücke. Die Drangsymptomatik verschwand vollständig bei über 80% der Patienten und die Inkontinenz bei über 85% der Patienten – innerhalb 1-2 Wochen nach Botulinumtoxininjektion. In der Literatur wird die Wirkdauer von Botulinumtoxin bei der hyperaktiven Blase mit 3 bis > 9 Monaten angegeben.

Zusammenfassung

Botulinumtoxin wird seit etwa 15 Jahren in der Urologie eingesetzt. Bei neurogener Detrusorüberaktivität (Morbus Parkinson) ist Botox zurzeit als Zweit- oder Drittlinientherapie zugelassen, wenn die anticholinerge Therapie versagt. Die Botox-Therapie bei allen neurogenen Detrusorüberaktivitäten ist hoch effizient.

Über die Gefahr eines postoperativen Harnverhaltes mit möglichem konsekutiv notwendig werdenden intermittierenden Selbstkatheterismus müssen die Patienten allerdings aufgeklärt werden. Die Dosis-Titration ist individuell unterschiedlich und erfordert viel Erfahrung. Die Wiederbehandlungsperiode liegt bei etwa neun Monaten, kann aber abweichen. Die Startdosis bei neurogen bedingter Störung des Detrusors beträgt üblicherweise 200 Einheiten. Die Verbesserung der urodynamischen Parameter korreliert mit der Kontinenz und der Zufriedenheit der behandelten Patienten. ◀

*Verfasser: Vahudin Zugor, Leonidas Karapanos, Markus Grabbert, Ilgar Akbarov, Axel Heidenreich. Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und Roboter-assistierte Chirurgie, Universitätsklinikum Köln, Kerpenerstrasse 62, 50937 Köln.
Kontakt: vahudin.zugor@uk-koeln.de*

Wir gratulieren!



Prof. Dr. med. Vahudin Zugor, Leiter der Sektion Urogynäkologie und Neurologie, Koordinator und Leiter des Kontinenz- und Beckenbodenzentrums am Universitätsklinikum Köln.

Bereits am 05. Juli 2017 wurde PD Dr. med. Vahudin Zugor an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zum außerplanmässigen Professor im Fach Urologie ernannt.

Prof. Zugor hat sich spezialisiert im Bereich der roboterassistierten Chirurgie und verfügt über besondere Expertise auf dem Gebiet der Urogynäkologie und urogenitalen Chirurgie.

Seit 2015 leitet Prof. Zugor die Bereiche Urogynäkologie und Neurourologie an der Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-assistierte Chirurgie an der der Universitätsklinik Köln.

Wir gratulieren Prof. Zugor ganz herzlich und freuen uns auf die weitere Zusammenarbeit!

Redaktion

Berichte vom 11. Internationalen Kongress für Andrologie

Schlechtes Spermogramm – höheres Morbiditätsrisiko

Die Samenqualität ist nicht nur ein Kriterium für die Fertilität, sondern langfristig auch für die Morbidität und Mortalität eines Mannes. „Da man an Spermien nicht stirbt, kann eine schlechte Spermienqualität nur ein indirekter Marker für den Gesundheitszustand sein“, erklärte Professor Niels Jörgensen aus Kopenhagen.

In einer früheren Studie mit über 43.000 Männern, die über 40 Jahre nachverfolgt wurden, ist eine um 45% verminderte Mortalität bei Männern mit einer Konzentration von >40 Mio/ml gezeigt worden. Männer mit einer „Dichte“ von <10 Mio/ml wurden in Dänemark durchschnittlich sieben Jahre früher hospitalisiert (meist wegen kardiovaskulärer Erkrankungen) als Männer mit Konzentrationen von über 200 Mio/ml, so der Androloge.

Die erhöhte Morbidität und Mortalität ist für den Referenten nicht schlüssig zu erklären: Einerseits kann eine schlechte Spermaqualität durch schlechten Gesundheitszustand bedingt werden – andererseits eine gestörte Leydigzell-Funktion vorliegen, wofür erhöhte LH-Spiegel sprechen würden. Ursächlich könnten sowohl pränatal prägende Einflüsse sein als auch spätere ungünstige Lebens- und Umweltfaktoren (Abb.).

„Wir können diese unklaren Zusammenhänge aber ganz praktisch als Chance sehen, und den betroffenen Männern zu präventiven Maßnahmen raten, zu ver-

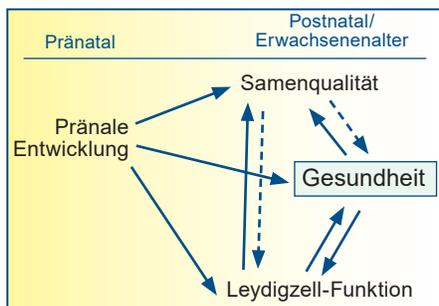


Abb.: Die Samenqualität als Spiegel des Gesundheitszustandes (Quelle: mod. nach Jörgensen).

bessertem Lebensstil – aber auch mögliche (sub)klinische Erkrankungen abklären.“ Der dänische Androloge legt seinen Patienten mit schlechten Spermogrammen nahe, nach Ablauf von zehn Jahren einen „Gesundheitscheck“ vornehmen zu lassen.

Den ganzen Mann sehen

Für Prof. Aleksander Giwercman aus Malmö haben diese Ergebnisse auch eine gesundheitspolitische Dimension: Infertile Männer sind nicht selten, ob die Inzidenz zunimmt oder nicht. „Wir sollen bei suboptimalen Spermogrammen immer den ganzen Mann sehen und eine sorgfältige Anamnese erheben, nicht nur hinsichtlich seiner Fertilität.“

Paternaler Alters-Effekt durch „selfish mutations“

Der Trend zur späten Familienplanung ist unübersehbar. Ebenso wie die Zahl der Männer, die im Verlauf des Lebens eine zweite oder dritte Familie gründen. Und dabei ein höheres Risiko laufen, über prinzipiell sehr seltene – im Alter aber zunehmende – spermatogoniale Mutationen kranke Kinder zu zeugen (Apert- und Costello-Syndrom, Achondroplasie, Autismus, Schizophrenie, manche Krebsarten).

Ursächlich sind „selfish mutations“ in den Keimzellen, wie Professor Anne Goriely aus Oxford darlegte: Wie in somatischen Zellen, so entwickeln sich auch in Keimzellen mit zunehmendem Alter spontan Einzelnukleotid-Varianten, meist benigner Art. Manche dieser Mutationen führen zu einem selektiven Vorteil in den Hodenkanälchen: Diese spermatogoniale Stammzellen haben dann einen leichten Selektionsvorteil, wodurch die mutierten im Vergleich mit den normalen Spermatogonien um bis zu 1.000 Mal häufiger auftreten. Was wiederum die Chance erhöht, dass ein Spermatozoon mit einer derartigen „parental-age-effect“-Mutation eine Eizelle befruchtet.

Für das einzelne Paar ist das Risiko zwar sehr gering. Auf Populationsebene sind die Effekte allerdings wichtig, da die Mutation über Generationen weitergegeben werden kann.

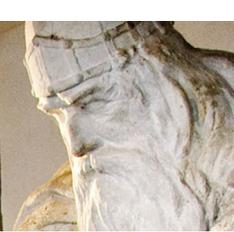
Karzinome: Nach Chemotherapie geringes Risiko für Mutationen in Keimzellen

Die Forschungen in Oxford haben andererseits einen beruhigenden Effekt ergeben für Männer, die sich nach einer erfolgreichen Krebstherapie Kinder wünschen: Ebenso wie Krebszellen werden auch diese klonal wachsenden Spermatogonien durch eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund der hohen Teilungsraten sehr stark geschädigt. Das Risiko für Mutationen in der Keimzelllinie ist in der Folge gering.

FSH-Variante und Keimzelltumoren

Genetische Varianten des FSH-Rezeptor(FSHR)-Gens spielen möglicherweise eine Rolle bei der individuellen Anfälligkeit für bestimmte testikuläre Keimzell-Karzinome (TGCC). Wie eine Kooperation von Andrologen und Genetikern aus Kopenhagen und Münster ergab, scheint die FSHR-Variante 2039A>G, die mit einer höheren Rezeptor-Aktivität einhergeht, in der Gruppe von Männern mit Keimzell-Karzinomen häufiger vorzukommen.

Die spekulative Erklärung: FSH ist der hormonelle Hauptregulator in Sertolizellen, der Nische, von der Keimzelltumoren ausgehen. Eine in-situ-Störung in dieser Nische, etwa durch exogene endokrine Faktoren, führt – bei gegebenem genetischen Hintergrund – zur Neoplasie. Die „Empfindlichkeit“ in diesem Prozess könnte durch die FSH-Aktivität moduliert werden, so Professor Frank Tüttelmann. Untersucht wurden 752 dänische und deutsche Patienten mit TGCC und 2.020 gesunde Männer. Von den drei bekannten FSHR-Varianten war nur eine mit höherer



Frequenz bei den Karzinom-Patienten assoziiert.

LHCG-Rezeptor und Prostatakarzinom

Der LHCG-Rezeptor wird durch LH und hCG unterschiedlich beeinflusst. Er ist wichtig für die Fertilität, wird aber auch mit unterschiedlichen Karzinomen in Verbindung gebracht, etwa dem Prostatakarzinom. In Zelllinien aus weniger malignen Formen wird der Rezeptor in voller Länge ausgebildet, während bei stärker malignen Karzinomen eher die trunkierte Form des Rezeptors vorliegt. In der Zellkultur zeigte sich zudem ein deutlicher Unterschied bei Zugabe von LH oder aber hCG: Letzteres inhibierte das Wachstum aller Zelllinien, während LH in zwei von vier Linien das Wachstum der Zellen moderat verstärkte.

Mehr „Zwex“ bei Insemination und Eizellspende

Paare in IVF/ICSI-Programmen können möglicherweise die Chancen auf eine gesunde Schwangerschaft verbessern durch Verkehr im Umfeld der Punktion: Das Seminalplasma „konditioniert“ Eileiter und Endometrium über

embryotoxische und embryotrope Zytokine negativ oder positiv. Beim Internationalen Andrologenkongress in Kopenhagen wurde zudem empfohlen, Patienten mit ausgeprägtem männlichem Faktor einen routinemäßigen Gesundheits-Check-up nach zehn Jahren nahezulegen, da geringe Spermien-Konzentrationen langfristig mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sind.

Seminalplasma als unterschätzter Sterilitätsfaktor?

Nach einer Metaanalyse ist die klinische Schwangerschaftsrate bei IVF/ICSI durch ungeschützten Verkehr im Umfeld von Punktion und Transfer um 24% anzuheben – die Zahl der fortlaufenden Graviditäten und der Lebendgeburten wird allerdings nicht signifikant erhöht (Crawford C et al., Hum Reprod Update 2015;21(2):275).

Der Kontakt mit Seminalplasma maximiert im Mausmodell die Fertilität und beeinflusst den metabolischen Phänotyp der Nachkommen, so Dr. Sarah Robertson aus Adelaide. Die Zytokine und Immunfaktoren, die durch Seminalplasma induziert werden, regulieren nach ihren Worten die Entwicklung des Embryos vor der Implantation und die maternale Immun-Rezeptivität.

Bei niedriger Koitusfrequenz oder aber „defektem“ Seminalplasma entwickeln sich die Blastozysten schlechter, die Nachkommen werden langfristig adipös. Ursächlich dürfte der Einfluss auf TGF- β und den TLR-4-Signalweg sein, aber auch endometriale miRNAs werden durch Seminalplasma unterschiedlich reguliert.

Bei fertilen Männern variiert die Stärke und „Natur“ der induzierten Reaktionen im weiblichen Geschlechtstrakt, abhängig von fördernden (TGF- β) und inhibierenden Faktoren (Interferon-gamma). Ob ein hohes Interferon-gamma zur idiopathischen Sterilität führt, weil so die maternale Immunantwort nicht genügend „geboostert“ wird, will die Arbeitsgruppe als Nächstes klären – und daraus vielleicht sogar einen Test für die Qualität des Seminalplasmas entwickeln. Darauf hofft auch Professor Ricardo Bertolla, der in Sao Paulo das Proteom der Seminalflüssigkeit untersucht – und bei Varicocele-trägern einen stärkeren inflammatorischen Status erhoben hat.

Mehr Sex vor Donor-Insemination und Eizellspende

Eine „limitierte“ Kohabitationsfrequenz drei Monate vor der Konzeption ist zudem assoziiert mit einem höheren Risiko

Anzeige

für Präeklampsie und niedrigem Geburtsgewicht. Deshalb riet die Referentin, die Paare in IVF-Zyklen, aber auch bei geplanter homologer und speziell heterologer Insemination sowie bei Eizellspende zu häufigerem Sex zu ermuntern.

FSH- β aus Tabakpflanzen

Die Aktivität von FSH wird wesentlich über die Sialinisierung determiniert. Dieser Vorgang findet nicht nur im Körper von Säugetieren und Menschen statt, sondern auch in Pflanzen. Eine italienische Forschergruppe hat die β -Untereinheit von FSH aus einer speziellen Tabakpflanze isoliert und die biologische

Wirkung an Sertoli-Zellen präpubertärer Schweine studiert. Das pflanzliche FSH- β und das urinaire FSH- α alleine führten im Experiment nicht zu einer erhöhten Konversion von Testosteron in Estradiol. Die Kombination beider als Heterodimer dagegen bewirkte eine signifikant gesteigerte Aromatase-Aktivität. Sie lag sogar um 10-15% höher als beim Einsatz des urinären FSH-Heterodimers.

Männlicher Beitrag zu habituellen Aborten

Bei habituellen Aborten findet sich häufig auch bei intensiver Suche keine greifbare Ursache. Dass der männ-

liche Partner und sein „input“ bei der Konzeption eine Rolle spielen dürfte, legt eine prospektive Fall-Kontroll-Studie aus Frankreich mit 33 Fällen und 27 Kontrollen nahe.

Die Untersuchung ergab eine signifikant reduzierte Motilität der Spermien, auch Normalformen waren vermindert. Unterschiede bei der DNS-Fragmentierung bestanden nicht, dafür erheblich gesteigerte Chromosomen-Anomalien: Mehr Aneuploidien, Hyperhaploidien und verstärkt Chromosom-18-Disomien. ◀

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: International Congress of Andrology, 06. bis 09. Mai 2017 in Kopenhagen.

Additive Misteltherapie kann Nebenwirkungen einer Krebstherapie mit monoklonalen Antikörpern verringern

Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen der Krebstherapie mit monoklonalen Antikörpern kann durch die additive Gabe von Mistelpräparaten deutlich verringert werden. Dies hat ein Forschungsteam um den Berliner Arzt Dr. med. Friedemann Schad in einer Studie herausgefunden, die kürzlich in der Zeitschrift *Integrative Cancer Therapies* veröffentlicht wurde.

Studiendesign

Ziel der Studie war die Ermittlung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse im Verlauf einer Kombinationstherapie von Mistelpräparaten mit monoklonalen Antikörpern. Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit 56 Patienten (medianes Alter: 65 Jahre), die die Kombinationstherapie (n=43), oder für mindestens einen Monat – vor oder nach der Kombinationsphase – auch eine Misteltherapie (n=12) oder eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern (n=8) erhielten. Die Dauer der Kombinationstherapie betrug je nach Behandlungsgruppe im Median zwischen 3,5 und 7,9 Monate. Die Analysen wurden mit den Daten des Netzwerks Onkologie durchgeführt, einem Zusammenschluss von Kliniken, Ambulanzen und Arztpraxen mit dem Ziel

der strukturierten Erfassung aller diagnostischen Tumordaten und der im Laufe einer Tumorerkrankung durchgeführten Therapien. Die Misteltherapie wurde als intravenöse Infusion verabreicht. Geprüft wurden Patienten, die die Mistelpräparate Helixor® A, Helixor® M und Helixor® P des Herstellers Helixor Heilmittel GmbH erhielten.

Ergebnis

Es traten bei 61 % aller Patienten insgesamt 142 Nebenwirkungen auf. Die höchste Frequenz wurde in der Gruppe mit zeitweise ausschließlicher Antikörpertherapie beobachtet (63 % der Patienten betroffen), gefolgt von der Gruppe, die die Kombinationstherapie erhielten (56 % der Patienten). Die geringste Nebenwirkungsrate wies die Gruppe mit zeitweiser Mistelmonotherapie auf (42 %). Die Prüfung der Häufigkeit der Nebenwirkungen in den verschiedenen Therapiephasen ergab die höchste Rate (32 %) während der Antikörpertherapie. Wenn zusätzlich eine Misteltherapie erfolgte, verringerte sich die Häufigkeit auf 21 %. Die geringste Rate fand sich in der Phase, in der nur eine Misteltherapie erfolgte (6 %). Somit traten Nebenwirkungen im Rahmen der Kombinationstherapie deutlich seltener auf als während der Behandlung mit monoklo-

nen Antikörpern. Laut einem longitudinalen multivariablen GEE-Modell der Autoren, welches multiple Beobachtungen pro Patient berücksichtigt, ist die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Nebenwirkungen bei der ausschließlichen Behandlung mit monoklonalen Antikörpern fünfmal höher als bei einer Kombinationstherapie.

Fazit

„Das Besondere dieser Arbeit ist, dass hier zum ersten Mal überhaupt die Kombination von monoklonalen Antikörpern und Misteltherapie systematisch untersucht wurde“ sagt Dr. med. Christfried Preußler, Teamleiter Medizinische Beratung/Medizinische Wissenschaft bei Helixor. „Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die gleichzeitige Anwendung von Mistel und monoklonalen Antikörpern sicher ist und darüber hinaus das Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber der alleinigen Therapie mit monoklonalen Antikörpern deutlich verringern kann. Diese Arbeit unterstreicht den Stellenwert der Misteltherapie auch im Kontext der aktuellen onkologischen Therapien.“ ◀

Quelle: Helixor Heilmittel GmbH

Schad, F, et al. 2016. Safety of Combined Treatment With Monoclonal Antibodies and Viscum album L Preparations. Integrative Cancer Therapies 1-II 2016:1-11

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Cabozantinib verbessert das Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der METEOR-Studie haben eine signifikante Überlegenheit des Multi-Target-Kinase-Inhibitors Cabozantinib (Cabometyx®) gegenüber dem mTor-Inhibitor Everolimus in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in den drei wichtigsten Wirksamkeitsendpunkten gezeigt. Das Gesamtüberleben im Cabozantinib-Arm betrug 21,4 vs. 16,5 Monate für Everolimus, das progressionsfreie Überleben 7,4 vs. 3,9 Monate und die objektive Ansprechrate 17% vs. 3%.

Auch Subgruppen-Analysen, die auf dem diesjährigen ASCO präsentiert wurden, haben zu wichtigen neuen Erkenntnissen geführt, berichtete Dr. med.

Friedrich Overkamp (Hamburg) auf einer Presseveranstaltung in Frankfurt. Mit ihnen konnte gezeigt werden, dass der bewiesene Vorteil aus der METEOR-Studie für alle Altersgruppen gilt. Lediglich bei älteren Patienten musste eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Zudem profitierten Patienten mit und ohne Nephrektomie gleichermaßen von der Tyrosinkinasebehandlung mit Cabozantinib.

Ferner unterstrich Overkamp, dass die molekulare Analytik beim Nierenzellkarzinom die große Herausforderung für die Zukunft darstellt. Die Identifizierung geeigneter Biomarker, mit denen sich besser vorhersagen lässt, welcher Patient auf welche Therapie anspricht, sei ein vorran-

Cabozantinib ist der erste in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassene Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor, der nicht nur den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), sondern auch die Rezeptor-Tyrosinkinasen AXL und C-MET blockiert. Das führt zu einem deutlich besseren progressionsfreien und Gesamtüberleben sowie einer erhöhten Ansprechrate.

giges Erfordernis. Damit ließen sich unnötige Behandlungen und Nebenwirkungen vermeiden. mk ◀

Quelle: „Post-ASCO-Lunch, Update Nierenzellkarzinom“ am 27.06.2017 in Frankfurt. Veranstalter: Ipsen Pharma

Fortgeschrittener Prostatakrebs Frühzeitiger Einsatz von Abirateron verlängert das Überleben

Die Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa) war in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien bei frühzeitiger Kombination von Androgendepivationsstherapie (ADT) mit Abirateronacetat plus Prednison signifikant verlängert. Die Studienergebnisse, die auf der ASCO-Jahrestagung in Chicago vorgestellt und in New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden, könnten die Therapieempfehlungen beim Prostatakarzinom verändern.

STAMPEDE-Studie: Überlebensvorteil

In der STAMPEDE-Studie wurden die Daten von 1.917 Patienten analysiert, von denen rund die Hälfte an einem bereits metastasierten Tumor litt. Sie erhielten eine ADT mit oder ohne Abirateron plus Prednison. Nach einem medianen Follow-up von 40 Monaten waren in der ADT-Gruppe 262 Patienten gestorben gegenüber 184 bei zusätzlicher Gabe von Abirateron. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug in der Kombinationsgruppe 83% und 76% in der ADT-

Gruppe – entsprechend einer 37%igen Erhöhung (HR: 0,63; $p < 0,001$) [1].

LATITUDE-Studie: Längeres Gesamt- und progressionsfreies Überleben

LATITUDE ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der 1.199 Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem hormonaivem Hochrisiko-PCa (mHNPc) eingeschlossen waren. Sie wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder ADT alleine (Kontrollgruppe) oder ADT plus Abirateron mit Prednison (Abirateron-Gruppe). Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) [2].

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,4 Monaten war die Sterblichkeit in der Abirateron-Gruppe um 38% niedriger als in der ADT-Gruppe (HR: 0,62; $p < 0,001$). Im Kontrollarm überlebten die Patienten median 34,7 Monate. Im Abirateron-Arm ist der Wert noch nicht erreicht. Nach 3 Jahren lebten in der Abirateron-

Gruppe noch 66%, in der ADT-Gruppe 49% der Patienten.

Das Risiko einer radiographischen Progression sank im Abirateron-Arm um 53% (HR: 0,47; $p < 0,0001$). Das rPFS verdoppelte sich mit der Kombination von 14,8 Monaten unter ADT auf 33 Monate. Auch die sekundären Endpunkte verbesserten sich in der Abirateron-Gruppe statistisch signifikant: Die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zur Schmerzprogression, die Zeit bis zum Auftreten symptomatischer skelettaler Ereignisse und die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie verlängerten sich signifikant.

Basierend auf den LATITUDE-Ergebnissen wurde die Indikationserweiterung für den Einsatz von Abirateronacetat (Zytiga®) + Prednison in Kombination mit einer ADT bei Männern mit neu diagnostiziertem mHNPc bei der European Medicines Agency (EMA) gestellt. mk ◀

[1] James ND, et al. 2017. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):338-351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900. Epub 2017 Jun 3.

[2] Fizazi, K, et al. 2017. N Engl J Med. 2017 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa1704174. [Epub ahead of print]

Quelle: Post-ASCO-Presseworkshop am 21.06.2017 in Frankfurt. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH

Metastasiertes Prostatakarzinom: Den richtigen Zeitpunkt für die Chemotherapie nicht verpassen!

Das breite Spektrum der für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und die Wahl der besten Therapiesequenz standen im Fokus der 8. Expertise Prostata in Eltville unter dem Vorsitz von Dr. med. Götz Geiges (Berlin). Die Therapiesequenz müsse unter Berücksichtigung der Tumorbiologie und des individuellen Risikos für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Weil nicht alle Patienten auf die endokrinen Therapien ansprechen, spielt die Chemotherapie mit Taxanen beim metastasierten Prostatakarzinom eine wichtige Rolle.

Das metastasierte Prostatakarzinom ist eine heterogene Erkrankung. Die Diagnose kann früh oder spät im Verlauf der Erkrankung gestellt werden, die Heterogenität ist vermutlich schon im frühen Stadium vorhanden [1, 2]. Wahrscheinlich aufgrund der Unterschiede in hormonsensitiven und hormonresistenten Zellklonen sind etwa 25% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom primär hormonresistent und auch die meisten anderen Patienten entwickeln im Therapieverlauf eine endokrine Resistenz.

Chemotherapie auch bei hormonsensitivem mPCa

Bei Männern mit noch hormonsensitivem metastasiertem Prostatakarzinom zeigt der frühe Einsatz der Taxan-Chemotherapie mit Docetaxel zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) Vorteile: Die Patienten erreichten einen signifikanten medianen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen ADT (HR 0,61) [3], erläuterte in ihrem Vortrag PD Dr. med. Gunhild von Amsberg (Hamburg). Diese Therapie wird auch in der aktualisierten S3-Leitlinie empfohlen [4].

Auch beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) ist die Taxan-basierte Chemotherapie eine wirksame Therapieoption und sollte rechtzeitig in den Therapieplan eingebaut werden, betonte von Amsberg. Speziell bei viszeralen Metastasen, einer hohen Tumorlast, kurzem Ansprechen auf die primäre ADT, Schmerz-

symptomatik, entdifferenziertem Karzinom (initial hoher Gleason Score) und schnellem Progress ist eine frühzeitige Chemotherapie von Vorteil [5,6,7,8]. Nach Docetaxel (<3 Monate) steht für die Weiterbehandlung in der 2. Linie Cabazitaxel zur Verfügung [9]. „Immer mehr retrospektive klinische Daten zeigen, dass die Taxan-Chemotherapie nicht zu spät im Therapieverlauf eingesetzt werden sollte“, betonte von Amsberg.

Therapieresistenzen

Auch Therapieresistenzen müssen bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, erläuterte Prof. Christian Schwentner (Stuttgart). So führen beispielsweise Mutationen am Androgenrezeptor (AR) dazu, dass die AR-gerichteten Substanzen nicht wirken könnten. Die Wirksamkeit der Chemotherapie sei davon nicht betroffen. Ein Hinweis auf ein schlechtes Ansprechen auf eine AR-gerichtete Substanz ist ein kurzes Ansprechen auf die primäre ADT (<12 Monate). Um endokrine Resistenzen zu erkennen, empfiehlt Schwentner ein regelmäßiges Therapiemonitoring mittels Bildgebung etwa alle drei Monate.

Resistenzen können sich auch im Therapieverlauf entwickeln. Es gebe Hinweise, dass die AR-gerichtete Therapie das Wachstum AR-negativer Zellen begünstige, so dass vermehrt entdifferenzierte Prostatakarzinome entstehen, die auf die AR-gerichtete Therapie nicht ansprechen. Studiendaten zeigen zudem Kreuzresistenzen zwischen den AR-gerichteten Substanzen [10].

Zwischen den beiden Taxanen Docetaxel und Cabazitaxel bestehe keine Kreuzresistenz, betonte Schwentner. Cabazitaxel wurde extra für Docetaxel-resistente Patienten entwickelt. In der Zulassungsstudie TROPIC [11] erreichte Cabazitaxel bei Patienten mit mCRPC und Docetaxel-Vorbehandlung einen signifikanten medianen Überlebensvorteil gegenüber Mitoxantron (HR 0,70; $p < 0,0001$). Der Erfolg zeigte sich auch bei Patienten, die nur kurzzeitig auf Docetaxel angesprochen hatten [12].

Für den klinischen Alltag empfehlen von Amsberg und Schwentner, die Che-

motherapie nicht zu spät einzusetzen. Retrospektive Untersuchungen beim mCRPC zeigen, dass Patienten, die frühzeitig die Sequenz Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel erhalten, im Median länger überleben als jene, die die Chemotherapie in einer späteren Linie erhalten [13]. Deshalb sollten Patienten rechtzeitig noch bevor sich ihr Allgemeinzustand verschlechtert auf eine Therapiesequenz mit Taxanen umgestellt werden [14].

„Wirksamkeit bedeutet Lebensqualität“, erläuterte Dr. med. Götz Geiges (Berlin). Er verwies auf die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie QoLiTime bei mCRPC-Patienten, die nach Docetaxel-Versagen mit Cabazitaxel weiterbehandelt wurden [15], dass die Lebensqualität der Patienten erhalten bleibt. Patienten mit einem PSA-Abfall $\geq 50\%$ hatten statistisch signifikant weniger Tumorschmerzen ($p \leq 0,05$). Zusätzlich erwies sich der PSA-Abfall $\geq 50\%$ als Indikator für ein längeres progressionsfreies (+10,5 Monate) und Gesamtüberleben (+7,5 Monate) gegenüber den Patienten mit einem PSA-Abfall $< 50\%$ [15]. Und: „Ältere Patienten (<75 Jahre) können in einem vergleichbaren Ausmaß von der Chemotherapie profitieren wie jüngere“, so Geiges. ◀

Quelle: Fachpresse-Workshop: „8. Expertise Prostata“ am 22. Juni 2017, Kloster Eberbach, Eltville am Rhein. Veranstalter: Sanofi Genzyme.

Literatur

- [1] Isaacs JT, Coffey DS. 1981. Can Res 41:5070-75.
- [2] Beltran H, et al. 2011. Cancer Discovery 1(6): 487-495.
- [3] Sweeney CJ, et al. 2015. N Engl J Med. 373(8): 737-746.
- [4] S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 4.0, Dez. 2016.
- [5] Oudard S, et al. 2012. Ann Oncol 23 (suppl): Abstract 933P.
- [6] S3-Leitlinie 2011; www.awmf.org
- [7] van Soest RJ, et al. 2015. EJC 2015. DOI: 10.1016/jejca.2015.07.037.
- [8] Armstrong A, et al. 2007. Clin Cancer Res 13: 6396-6403.
- [9] Angelergues A, et al. 2014. ASCO-GU JCO 32 (suppl): Abstract 282.
- [10] Attard G, et al. 2017. J Clin Oncol 35 (suppl): abstr 5004
- [11] de Bono JS, et al. 2010. Lancet 376 (9747): 1147-1154.
- [12] Oudard S, et al. 2011. Future Oncol 7:497-506.
- [13] Maines F, et al. 2015. Crit Rev Oncol Hematol 96(3): 498-506.
- [14] Schnadig ID, et al. 2013. ASCO-GU, JCO 31 (suppl): #79.
- [15] Hammerer P, et al. 2016. EAU 2016, Abstract 768.

Hypogonadismus, Alter und Gesundheitszustand

Niedriges Testosteron als Chance, Gesundheit „an den Mann zu bringen“

Ein altersassoziiertes Testosterondefizit findet sich hauptsächlich bei kranken Männern. Am häufigsten ist der Mangel bei Adipositas, metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen sowie Erektionsproblemen – allesamt ideale „Aufhänger“ für ein Gespräch zur Männergesundheit.

Es geht in erster Linie darum, die pathophysiologischen Pfade – Überernährung, fehlende Bewegung – zu durchbrechen, erklärte Prof. Michael Zitzmann aus Münster als Moderator des Symposiums „Männergesundheit in der Praxis“. Unterstützend kann eine Testosterontherapie eingesetzt werden, um die Behandlungsziele leichter zu erreichen. Initial und vor allem bei älteren Patienten mit symptomatischem Hypogonadismus sollte ein kurzwirksames Präparat eingesetzt werden. Ein höher konzentriertes Dosiergel erlaubt eine individuell angepasste Dosis bei geringeren Mengen und kleineren Auftragsflächen.

Tipps und Tricks für Diagnostik und Therapie des Hypogonadismus

Wenn ein Patient in der Nachmittags-Sprechstunde über Symptome klagt, die einen Testosteronmangel nahe legen, veranlasst Prof. Ulrich Wetterauer aus Freiburg eine Hormonbestimmung. Ist der Laborwert normal, hat er dem Patienten einen zusätzlichen Praxisbesuch erspart. Eine morgendliche Blutprobe ist wegen der zirkadianen Rhythmik der Testosteronwerte aber unumgänglich, wenn nachmittags ein erniedrigter oder grenzwertiger Spiegel erhoben wurde.

Bei der Therapiekontrolle wiederum rät er, vor der Blutabnahme dezidiert nachzufragen, ob das Gel morgens aufgetragen wurde. Wenn die Testosteronwerte sehr niedrig liegen, können zwar unterschiedliche Resorptionsmuster ursächlich sein. Meist jedoch wurde vor dem Arztbesuch bewusst auf die Anwendung verzichtet.

Testosteron bei Vorerkrankungen bestimmen

Die Leitlinie der European Association of Urologists (EAU) [1] empfiehlt eine Testosteron-Bestimmung bei Männern mit Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom sowie bei Erektionsproblemen, die primär auf PDE5-Inhibitoren nicht ausreichend ansprechen. Auch bei Patienten mit Osteoporose oder mittelschwerer COPD sollte der Arzt an einen Testosteronmangel denken. Zudem kann eine milde Anämie ein Symptom des Hypogonadismus sein. Bei älteren Männern mit symptomatischem Hypogonadismus ist eine Testosterontherapie lohnend, wenn die Lebensqualität beeinträchtigt ist und konservative Maßnahmen – Gewichtsreduktion, Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen – ausgeschöpft wurden. Zitzmann zitierte dazu die Ergebnisse der T-Trials, in denen rund 790 hypogonadale Männer im Alter von etwa 65 Jahren über ein Jahr mit Testosteron-Gel (1%) oder Placebo behandelt wurden. Signifikante Verbesserungen ergaben sich bei der sexuellen Aktivität [2], den körperlichen Funktionen, der Stimmungslage, aber auch bei Anämien [3] und der Knochendichte [4]. Es wurde kein Unterschied bei kardiovaskulären und Prostata-assoziierten Ereignissen sowie schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen dokumentiert.

Wirksamkeit und Sicherheit optimieren

Um Wirkung und Sicherheit zu optimieren, ist die Testosterondosis individuell anzupassen, betonte Wetterauer. „Jeder Patient reagiert auf eine definierte Dosis anders.“ Bei älteren Männern strebt er ein Gesamt-Testosteron im mittleren bis unteren Bereich junger Männer an und favorisiert ein Gel wegen der höheren Sicherheit.

Höherdosierte Gel im Dosierspender

Ein höher konzentriertes Gel im Dosierspender (Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) als optimierte Variante ermöglicht eine individuelle Dosis-Titration (ein bis vier Dosierhübe entsprechend 20,25 bzw. 81 mg Testosteron). In der Prüfstudie [5] mit 234 Patienten lag Testosteron bei 82% der Verumgruppe am Tag 182 im Normbereich, in der offenen Erweiterungsphase [6] nach einem Jahr bei 79% – bei einem mittleren Anstieg des PSA-Wertes um 0,1 ng/ml [7]. Aufgrund der geringen benötigten Gelmenge ist die Applikation auf Schultern und Oberarmen möglich und auch hinsichtlich der Bioverfügbarkeit empfehlenswert. ◀

Autor: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: „Männergesundheit in der Praxis“, am 23.-24. Juni 2017 in Berlin. Veranstalter: DR. KADE / BESINS Pharma GmbH, Berlin.

Literatur:

- [1] Dohle G, et al. 2017. EAU Guidelines on Male Hypogonadism
- [2] Snyder P, et al. 2016. NEJM 2016;374(7):611
- [3] Roy CN, et al. 2017. JAMA Intern.Med. DOI: 0.1001/jamainternmed.2016.95492017
- [4] Snyder P, et al. 2017. JAMA Intern. Med. Online DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9539 2017
- [5] Kaufman JM, et al. 2011. J Sex Med. 8:2079-2089
- [6] Kaufman JM, et al. 2012. J Sex Med. 9:1149-1161
- [7] Morgentaler A, et al. 2014. J Sex Med. 11: 2818-2825.

Wenn's nicht mehr richtig klappt – was Männern wirklich hilft

Viele haben sie, wenige geben sie zu: Rund sechs Millionen Männer in Deutschland leiden unter erektiler Dysfunktion (ED), – doch nur knapp 20% lassen sich behandeln. Da eine ED die unterschiedlichsten Ursachen haben kann, sind die Therapiemöglichkeiten entsprechend vielfältig. Helfen durchblutungssteigernde und andere Maßnahmen nicht mehr, kann bei sehr schweren Fällen ein Ersatz der Schwellkörper implantiert werden. Die Patientenzufriedenheit bei solchen Penisimplantaten ist hoch, dennoch werden sie in Deutschland relativ selten genutzt.

Erster Schritt: Risikofaktoren herausfinden und reduzieren

Physische wie psychische Probleme oder beide können eine ED auslösen: Risikofaktoren sind Arteriosklerose, Adipositas, Diabetes (30–50%), Bewegungsmangel, Rauchen, (regelmäßig) Alkohol, Medikamente (z.B. β -Blocker, Thiazide, Antidepressiva), Prostatabeschwerden, Testosteronmangel, desgleichen Stress, Leistungsdruck, zu wenig Schlaf sowie Beziehungsprobleme. Nicht nur für den Betroffenen, sondern auch für die bzw. den Partner(in) hat die ED einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Vertraut sich der Mann einem kundigen Arzt an, der ihn von seiner „Sprachlosigkeit“ befreit, gibt es nahezu immer eine Lösung: Zunächst erleichtert ein Fragebogen [1] über beispielsweise Zufriedenheit der Erektionsfähigkeit, Häufigkeit, Dauer und Stärke der Erektion bis zur Chance, ungestört Sex haben zu können (Kindereschrei) Arzt und Patienten, die Ursache der Erektionsstörung herauszufinden.

Als „First-Line-Therapie“ bezeichnet die Urologin Prof. Ricarda Bauer (München)

eine Lebensstiländerung sowie das Reduzieren bzw. Ausschalten von Noxen. Zudem erhöht beispielsweise körperliche Aktivität mit 3 x pro Woche heftigem Schwitzen den Testosteronspiegel. Der sollte im Rahmen der Abklärung gemessen werden, und zwar wegen seiner circadianen Schwankungen vor 11 Uhr (Ausnahme: Schichtarbeiter). Bei nachgewiesenem Mangel kann eine Testosteron-Substitution sinnvoll sein.

Neben der körperlichen Untersuchung muss unbedingt auch das Herz-Kreislauf-Risiko abgeklärt werden. „Viele Männer haben zunächst eine ED, und im schlimmsten Fall später einen Herzinfarkt“, weiß Bauer.

Zahlreiche wirkungsvolle Therapiemaßnahmen

PDE5-Hemmer helfen etwa 70% der Männer. Da sie unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen, sollten sie genau nach Vorschrift (z.B. nicht mit fettem Essen) eingenommen und mindestens 4 x ausprobiert werden, so Bauer. „Erektion ist auch Kopfsache“, betont sie immer wieder, was bedeutet, dass manchmal selbst die „blauen Pillen“ nicht wirken. Hilfsmittel wie Penisring oder Vakuumpumpe können gegebenenfalls die Standfestigkeit unterstützen, wobei der Arzt diese besser als „Sexspielzeug“ denn als „Hilfsmittel“ empfehlen sollte, weil dann die Akzeptanz höher ist. Letztere ist auch bei den oft wirksamen Prostaglandin-Injektionen bzw. Einführung eines Pellets in Penis oder Harnröhre (SKAT, MUSE) nicht besonders hoch. Das Prostaglandin E1 (Alprostadil) führt unabhängig vom sexuellen Stimulus zu einer Schwellkörperperfusion, zu einer „künstlichen“ Erektion also. Wichtig ist dabei, dass der Mann die richtige Dosierung nur in einen Dauerektion (Priapismus) zu vermeiden.

Alternativlösung: Penisimplantat

Erweisen sich all diese Methoden bei Diabetikern oder Patienten mit kardiologischen Problemen als erfolglos oder wird die ED nach einer radikalen Prostatektomie oder einer Rückenmarksverletzung nur unzureichend behoben, kann ein operativ einge-

setztes Penisimplantat eine langfristige und zufriedenstellende Lösung darstellen – eine Möglichkeit, die nach Ansicht von Prof. Bauer hierzulande viel zu selten genutzt wird. In Deutschland werden pro Jahr ca. 600 dieser Implantate eingesetzt, in den USA sind es 20-mal so viele. Dabei sind sie seit mehr als 40 Jahren auf dem Markt

und werden ständig weiterentwickelt: Das Implantat besteht aus drei Teilen, verbunden durch ein Schlauchsystem: einem Reservoir, einem Zylinderpaar und einer Pumpe zum Füllen/Entleeren der Zylinder (Abb.) [2]. Das Reservoir wird in den Unterbauch unter dem Bauchmuskel eingesetzt und mit einer sterilen Kochsalzlösung gefüllt. Die Zylinder werden rechts und links in die proximalen Corpora des Penis implantiert. Dabei werden die Schwellkörper allerdings unwiderruflich zerstört, sodass keine natürliche Erektion mehr möglich ist. Die Pumpe, bestehend aus einem Pumpballon, einem Sicherheitsventil sowie einem Ablasskopf, wird ins Skrotum implantiert. So kann der Mann bei Bedarf die Zylinder füllen bzw. entleeren: Will er eine Erektion, pumpt er die Flüssigkeit per Pumpe in die Zylinder. Nach dem Geschlechtsverkehr – der beliebig dauern kann – wird sie abgelassen und läuft zurück in den Ballon. Diese „Erektion per Knopfdruck“ ist in der Handhabung einfach, belässt dem Patienten das Gefühl eines Orgasmus.

Ab wann der Patient Geschlechtsverkehr ausüben kann/darf, sollte er mit seinem Arzt besprechen, meist vier bis sechs Wochen nach dem Eingriff. Die Kosten für Schwellkörperimplantate werden im Normalfall von allen Krankenkassen übernommen.

Wichtig ist, den/die Partner(in) in die Aufklärung miteinzubeziehen, auch wenn das Implantat von außen nicht sichtbar ist. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

[1] Fragebogen zur sexuellen Gesundheit des Mannes (IIEF-5) der LMU München.

[2] AMS 700™ MS Serie, AMS Deutschland GmbH

Quelle: Presse-round table der Münchner Medizinjournalisten am 13. Juni 2017



Prof. Dr. med. Ricarda Bauer (München)



AMS 700™
Auffüllbares Schwellkörperimplantat

5 Jahre Tadalafil bei BPS: Eine bewährte Behandlungsoption

Seit fast fünf Jahren ist Tadalafil (Cialis®) in einer Dosis von 5 mg täglich als einziger PDE5-Hemmer zur Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS) verfügbar [1]. Dieser Therapieansatz hat sich bewährt und wirkt vergleichbar gut wie der α -Blocker Tamsulosin [2].

BPS ist eine sehr häufig auftretende urologische Erkrankung des älteren Mannes und als eine Volkskrankheit in Deutschland anzusehen: 40% der über 50-jährigen Männer leiden an behandlungsbedürftigen Symptomen des unteren Harntraktes (definiert als IPSS-Score >7). Die Häufigkeit des BPS nimmt mit dem Alter zu [3].

BPS ist für viele Betroffene mit einem moderaten bis schweren Leidensdruck verbunden. Bei diesen Patienten ist in der Regel eine medikamentöse Behandlung angezeigt. Dafür stehen u.a. α -Blocker, 5 α -Reduktase-Inhibitoren und auch PDE5-Hemmer zur Verfügung. Der einzige für diese Indikation zugelassene PDE5-Inhibitor ist Tadalafil 5 mg.

Aufgrund der Evidenz, basierend auf einer Reihe von Placebo-kontrollierten Studien und einer offenen 12-Monatsstudie für BPS-Patienten [2,4,5,6], wird Tadalafil 5 mg täglich sowohl in der EAU-Guideline (European Association of Urology) als auch in der Leitlinie „Therapie des Benignen Prostatasyndroms (BPS)“ des Arbeitskreises BPS der DGU und des BDU empfohlen [7, 8].

Tadalafil als effektive Therapieoption zu Tamsulosin

In einer der klinischen Studien wurde ein

zusätzlicher aktiver Kontrollarm mit dem α -Blocker Tamsulosin mitgeführt. Wenn gleich es sich hier nicht um eine direkte Head-to-Head-Studie handelt, zeigten die Ergebnisse dennoch, dass die Tadalafil-Konstanztherapie eine vergleichbare statistische Verbesserung des IPSS-Wertes wie Tamsulosin 0,4 mg gegenüber Placebo erreichte (Tadalafil: -6,3, $p=0,001$ vs. Placebo; Tamsulosin: -5,7, $p=0,023$ vs. Placebo, **siehe Abbildung**) [2].

In Bezug auf die Zufriedenheit schnitt Tadalafil jedoch besser ab: 66,5% der mit Tadalafil behandelten Männer bewerteten die Therapie als wirksam/sehr wirksam ($p=0,011$ vs. Placebo), 71,8% waren zufrieden/sehr zufrieden ($p<0,003$ vs. Placebo) mit ihrer Medikation und 65,0% würden die Behandlung weiter fortsetzen ($p=0,035$ vs. Placebo). Demgegenüber fanden sich im Tamsulosin-Arm in Bezug auf die Zufriedenheit der Patienten keine signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo [9].

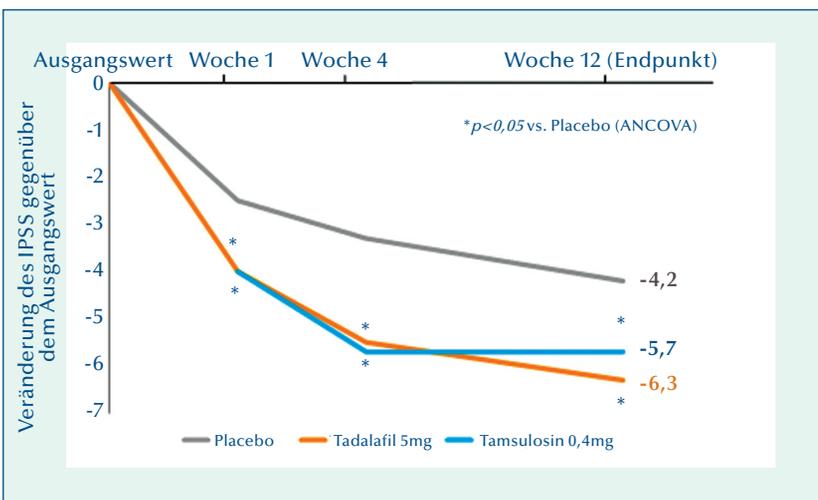
Tadalafil 5 mg – bei BPS erstattungsfähig

Tadalafil 5 mg einmal täglich ist erstattungsfähig, wenn das BPS der Verordnungsgrund ist (N40). Wichtig ist die Dokumentation der Beschwerden und der Wirksamkeit mittels IPSS. Sinnvoll kann gegebenenfalls auch die Führung eines Miktions-tagebuchs, der Tastbefund der Prostata und der PSA-Wert sein, sowie in Einzelfällen eine Uroflowmetrie (Harnstrahlmessung). Des Weiteren sind die medizinischen Gründe für die Umstellung, wie unzureichende Wirkung oder Nebenwirkung unter der bisherigen Therapie, zu vermerken.

Welche Patienten können besonders von Tadalafil profitieren?

Manche BPS-Patienten, die initial mit α -Blockern behandelt werden, leiden unter Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, Schwindel, Ejakulations- oder Erektionsstörungen [7]. Unter der Betrachtung einer wirtschaftlichen Verordnung eignet sich die Konstanztherapie mit Tadalafil besonders für Patienten, die mit ihrer bisherigen BPS-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder auch unzureichender Wirkung unzufrieden sind. ◀

- [1] Fachinformation Cialis®, Stand: Februar 2017
- [2] Oelke M, et al. 2012. Eur Urol 61:917-925
- [3] http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-034l_S2e_Benignes_Prostatasyndrom_Diagnostik_Differenzialdiagnostik_abgelaufen.pdf
- [4] Porst H, et al. 2011. Eur Urol 60:1105-1113
- [5] Egerdie RB, et al. 2012. J Sex Med 9:271-281
- [6] Donatucci CF, et al. 2011. BJU Int 107:1110-1116
- [7] <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
- [8] <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-035.html>
- [9] Oelke M, et al. 2014. BJU Int 114:568-575.



Tadalafil bei BPS ist vergleichbar effektiv wie Tamsulosin (Studie wurde weder auf Nicht-Unterschiedenheit noch als direkter Vergleich zwischen Tadalafil und Tamsulosin gepowert; **keine Head-to-Head-Studie) mod. nach [2].

Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH

DECLS01945

Monitoring des Urothelkarzinoms Blasenkrebs-Schnelltests und Urin-Zytologie im Vergleich

Karzinome der Harnblase zeigen eine hohe Rezidivrate und erfordern regelmäßige Nachuntersuchungen mittels Zystoskopie. In einer Untersuchung der Universitätsklinik Innsbruck zeigte sich, dass ein Blasenkrebs-Schnelltest auf Zytokeratin-Fragmente vor allem in Kombination mit der Urinzytologie eine gute Sensitivität aufweist.

In einer prospektiven Studie der Universität Innsbruck, Österreich, wurden 31 Patienten mit durch Zystoskopie bestätigtem aktivem Harnblasenkarzinom und 44 Blasenkrebs-Patienten im Monitoring mit den Blasenkrebs-Schnelltests UBC Rapid (Zytokeratin-Fragmente 8 und 18) und NMP22 (Nukleäres Matrixprotein 22) sowie einer Urin-Zytologie untersucht.

Mit einer Sensitivität von 64,5% war der quantitativ mit dem concile® Q100 Reader gemessene UBC Rapid Schnelltest 5-mal sensitiver als NMP22 (Sensitivität 12,9%). Der qualitativ abgelesene UBC Rapid Test hatte eine Sensitivität von 61,3%. Die Spezifitäten betragen 81,8% (UBC Rapid quantitativ), 77,3% (UBC Rapid qualitativ) und 100% (NMP22). Die Sensitivität der Schnelltests nahm mit höheren Tumorstadien zu. So betrug die Sensitivität von UBC Rapid quantitativ und UBC Rapid qualitativ bei höhergradigen Tumoren jeweils 87,5%, die von NMP22 allerdings nur 18,8%.

Die Zytologie erreichte eine Sensitivität von 25,8% (Spontanurin) bzw. 32,3% (Katheterurin) und eine Spezifität von 100%. Die Kombination des quantitativen UBC

Rapid Schnelltests mit der Zytologie (Katheterurin) erzielte insgesamt eine Sensitivität von 74,2% (50% für niedrig-gradige und 93,8% für hoch-gradige Tumoren) und eine Spezifität von 81,8%. Mit NMP22 ließ sich die diagnostische Leistungsfähigkeit der Zytologie nicht signifikant verbessern.

Falsch-positive Ergebnisse bei der patientennahen Diagnostik mit Urin-löslichen Tumormarkern können entstehen durch Infektionen des Urogenitaltrakts, vorausgehende intravesikale BCG oder Chemotherapie, mechanische Manipulation durch Instrumente und – im Fall von BTA stat – durch Hämaturie. ◀

Quelle: concile GmbH, Freiburg

Pichler R, et al. 2017. Int J Med Sci 14(9):811-819.

mCRPC: Signifikant längere Zeit bis zur Chemotherapie unter Enzalutamid

Die PREVAIL-Studie verglich den Androgenrezeptor-Signalweginhibitor Enzalutamid und Placebo bei 1.717 asymptomatischen bzw. mild symptomatischen Chemotherapie-naiven Männern, deren metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) unter einem LHRH-Analogen progredient war. Patienten unter Enzalutamid profitierten mit

einer Risikoreduktion für radiographische Progression oder Tod (einer der co-primären Endpunkte) um 81% (Hazard Ratio [HR] 0,19; 95%-KI: 0,15-0,23; $p < 0,001$).

Die Auswertung sekundärer Endpunkte zeigte außerdem, dass sich mit Enzalutamid eine zytotoxische Chemotherapie um 17 Monate hinauszögern ließ: In der mit Enzalutamid therapierten Gruppe wurde

die Chemotherapie im Median nach 28,0 Monaten initiiert vs. nach 10,8 Monaten unter Placebo (HR 0,35; 95%-KI: 0,30-0,40; $p < 0,001$). Darüber hinaus wies Enzalutamid ein gutes Verträglichkeitsprofil auf. ◀

Quelle: Astellas Pharma

Beer TM, et al. 2014. N Engl J Med 371(5):424-433

Deutschlandpremiere: Dornier Delta® III auf dem DGU-Kongress

Präsentation
auf dem
DGU-Kongress
in Dresden:

Dornier Delta® III
Die neue urologische
ESWL-Workstation

Besuchen Sie uns in
Halle 2 Stand E18



Mit dem neuen Dornier Delta® III hat Dornier MedTech seine mobile Lithotripter Reihe weiterentwickelt. Es verfügt über eine neue elektromagnetische Stoßwellenquelle, deren größerer EMSE-Durchmesser und tiefere Stoßwellenpenetration (170 mm Eindringtiefe) hilft, mehr Patienten schonend und erfolgreich zu behandeln. Darüber hinaus verbessert die Videoüberwachung der Kopplung mit OptiCouple® die Effektivität der ESWL-Behandlung wesentlich. Dank der leistungsstarken Röntgensystemen mit 7,5 oder 15 KW bietet das neue Röntgensystem auch bei adipösen Patienten eine hohe Bildqualität. Das isozentrische Ultraschallortungskonzept ermöglicht ein optimales Ultraschall-Eintrittsfenster. Auf dem DGU-Kongress in Dresden wird Dornier MedTech Europe GmbH das neue Gerät vorstellen und Sie können gewisse Funktionen des neuen Lithotripters selbst testen.
Anmeldung und weitere Informationen unter www.dornier.com/DGU

Nivolumab: Noch eine Zulassungserweiterung

Im Juni 2017 erhielt der PD-1-Inhibitor Nivolumab (Opdivo®) eine Zulassungserweiterung von der Europäischen Kommission (EC): Als erster und einziger immunonkologischer Wirkstoff in Europa kann er auch als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Versagen einer platinhaltigen Therapie bei Erwachsenen eingesetzt werden. Nivolumab, ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, blockiert die Interaktion von Programmed-Death-1 (PD-1) auf aktivierten T-Zellen mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2, die häufig in hoher Konzentration auf der Oberfläche von Tumorzellen exprimiert werden. Diese Blockade verhindert die Unterdrückung der Immunabwehr und reaktiviert die antitumorale Immunantwort. Mit Nivolumab wird also nicht der Tumor, sondern das Immunsystem behandelt, so Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Jena), wobei er darauf hinwies, dass ein

Urothelkarzinom nicht nur die Zellschicht der Harnblase betreffe, sondern oft auch die der umliegenden Bereiche wie Harnleiter, Harnröhre, Nierenbecken etc. An achter Stelle der Krebserkrankungen stehend, weist es eine hohe Rezidivrate (31-78% innerhalb von fünf Jahren) auf.

Die Zulassung als Monotherapie beim fortgeschrittenen Blasenkrebs basiert vor allem auf den Ergebnissen der einarmigen, unverblindeten Phase-II-Studie CheckMate -275 [1] und auf zulassungsrelevante Daten der noch laufenden, offenen Phase-I/III-Studie CheckMate -032 [2].

270 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, bei denen es während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie oder innerhalb von 12 Monaten nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie zur Krankheitsprogression gekommen war, wurden intravenös mit Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen bis zur Progres-

sion oder inakzeptablen Toxizität behandelt. Etwa die Hälfte der Patienten wies eine Tumor-PD-L1-Expression von 1% auf. Nivolumab wirkte sowohl bei den Patienten mit PD-L1-Expression (25,0% bei 1%) als auch bei denen ohne PD-L1-Expression (15,8% \geq 1%). Insgesamt lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 2,0 Monaten, das OS (Overall Survival) nach 12 Monaten bei 41,0%, das mediane OS bei 8,6%.

„Die Behandlung mit Nivolumab wirkte besser als die Chemotherapie“, resümierte Prof. Grimm, „vor allem verursachte sie weniger Nebenwirkungen“.

Helga Vollmer, M.A., München

[1] Sharma P, Retz M, Siefker-Radke A, et al. 2017. *Lancet Oncol* 18(3): 312-322

[2] Sharma P, Callaghan MK, Bongo P, et al. 2016. *Lancet Oncol* 17 (11): 1590-1598.

Quelle: Pressegespräch „Immunonkologisches Update von Bristol-Myers Squibb: Potenziale der Immunonkologie – neue Perspektiven für den Patienten“ am 22. Juni 2017 in München.

urologen.info

15. Jahrgang 2017

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Dr. med. Jörn H. Witt
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Hermann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. Armin Heufelder
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Prof. Dr. med. Theodor Klotz
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
Dr. med. Stefan Machtens
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
Dr. med. Jörn H. Witt
PD Dr. med. Vahudin Zuger
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2017

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),
für Studenten Euro 45,-
Einzelheft: Euro 15,-
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per E-Mail: abo@pro-anima.de

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

Anzeige