

# urologen.info

Ausgabe 6 • Dezember 2018 • 16. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

## Uro-Onkologie

**Urothelkarzinome**  
APOBEC-vermittelte  
Mutagenese

Diagnostik und Resektions-  
techniken beim nicht-muskel-  
invasiven Urothelkarzinom

**Blasenkrebs**  
Sechs molekulare Subtypen  
als Angriffsziele

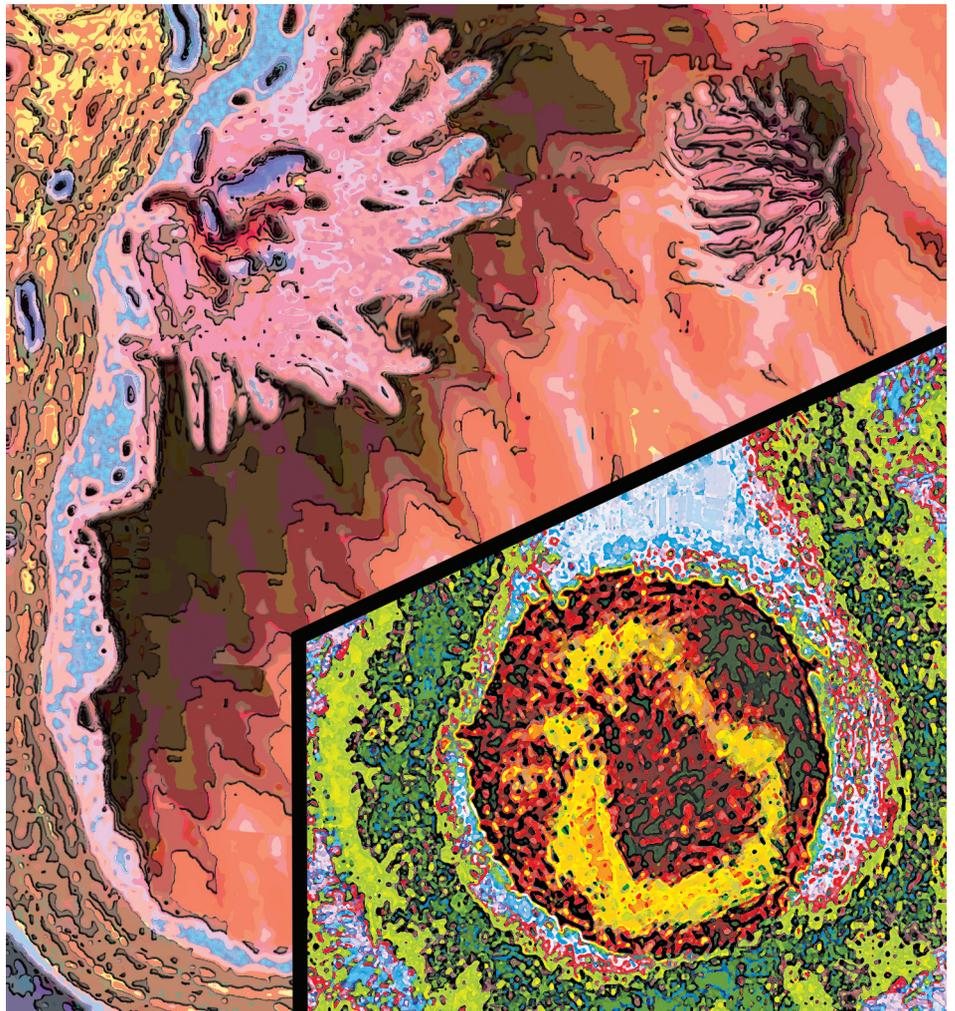
**Prostatakrebs**  
Pembrolizumab bei  
Docetaxel-refraktärem CRPC

## Andrologie

Analgetika beeinträchtigen  
endokrine Hodenfunktionen

## Urologie

Enuresis bei Kindern und  
Erwachsenen



[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info) • [www.urologen-infoportal.de](http://www.urologen-infoportal.de)

Anzeige

## URO-ONKOLOGIE

- 178-193** Urothelkarzinome: APOBEC-vermittelte Mutagenese  
 Diagnostik und Resektionstechniken beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom – Ein Überblick über Entwicklungen und Möglichkeiten  
 Blasenkrebs: Sicherheit und Lebensqualität bei gleichzeitiger transurethraler Resektion von Harnblasenkarzinom und Prostata  
 Blasenkrebs: Auswirkung von Sarkopenie auf Sterberate und Komplikationen bei radikaler Zystektomie  
 CRPC: Pembrolizumab-Monotherapie bei Docetaxel-refraktärem CRPC  
 Blasenkrebs: Sechs molekulare Subtypen mit unterschiedlicher Signalwegaktivität als Angriffsziele  
 Blasenkrebs: Pembrolizumab neoadjuvant vor radikaler Zystektomie  
 Blasenkrebs: Intraarterielle Chemotherapie fördert Harnblasenerhalt

## ANDROLOGIE

- 194-199** Milde Analgetika können endokrine Hodenfunktionen beeinträchtigen  
 Testosteronsubstitution bei älteren Männern mit Mobilitätseinschränkung  
 Aktuelle Studien bestätigen kardiovaskuläre Sicherheit bei indizierter Testosterontherapie  
 Mit Testosteron gegen BPH-Progress und Prädiabetes  
 Funktioneller Hypogonadismus und die Testosterongabe

## UROLOGIE

- 200-203** Enuresis bei Kindern und Erwachsenen  
 Nächtliche Polyurie – ein unterschätztes Symptom  
 Membranöse Urethralänge als Prädiktor für die Wiederherstellung der Harnkontinenz nach roboterassistierter laparoskopischer Prostatektomie  
 Prolaps und Inkontinenz chirurgisch effizient behandeln

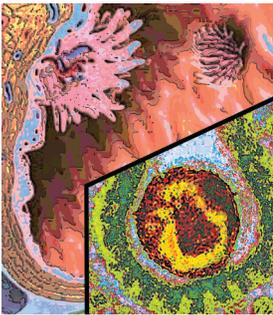
## Pharmaforum / Meldungen / Impressum

- 204-209** Erfahrungen mit Atezolizumab in der mUC-Therapie  
 Patientenbedarf und medizinischer Anspruch in der integrativen Onkologie  
 Neu: Testosteron-Gel mit der F.A.S.T.-Technologie  
 Phase-III-Studie mit Darolutamid erreicht den primären Endpunkt  
 CHMP-Empfehlung für immunonkologische Kombinationstherapie beim RCC  
 Zulassungserweiterung für Enzalutamid beim nmCRPC  
 Mit Nano-Lenkraketen gegen multiresistente Erreger

Impressum

# Urothelkarzinome

## APOBEC-vermittelte Mutagenese



APOBEC3-Proteine sind Cytidin-Desaminasen, die als Bestandteile des angeborenen Immunsystems der Abwehr einer Retrovirus-Infektion dienen. Der Virenschutz ist allerdings in zweifacher Hinsicht ein zweischneidiges Schwert. Zum einen ist davon auszugehen, dass moderate APOBEC-Mutagenese mit subletalen Varianten die virale Heterogenität befördert und Immunevasion hervorruft [1]. Andererseits destabilisieren APOBEC-Enzyme nicht nur das Erbgut der viralen Pathogene, sondern APOBEC-vermittelte Mutagenese findet sich auch in den Tumorzellen zahlreicher Krebsarten statt. Dabei werden interessante Parallelen zwischen HIV und Krebs deutlich [2]. So bieten APOBEC-Enzyme verlockende Angriffspunkte in der HIV- und Krebstherapie [3]. Beim Urothelkarzinom der Blase steht ein Großteil der hohen Mutationslast mit APOBEC-Signaturen im Zusammenhang. Diese wurden bei Blasenkrebs-Patienten auch mit vorteilhaften onkologischen Ergebnissen in Verbindung gebracht [2, 4].

Cytidin-Desaminasen bilden die Überfamilie AID\*/APOBEC\* aus den Proteinen der AID und der APOBEC-Enzymfamilie (APOBEC1, APOBEC2, APOBEC3A-H und APOBEC4). Hauptfunktion der AID ist die somatische Hypermutation der Immunglobulin-Gene in reifenden B-Zellen. APOBEC3\*-Enzyme, sind Elemente des angeborenen Immunsystems, die bei der RNA-Edierung und der Restriktion von Retroviren oder Retrotransposons in einzelsträngiger DNA die Umwandlung von Cytosin in Uracil katalysieren. Da auch in Zellen während der Replikation, der DNA-Reparatur oder der Transkription Zugriff auf einzelsträngige DNA besteht, können in Krebsgenomen APOBEC-induzierte Mutationscluster auftreten. Dabei kommt es zu lokalisierten auffällig gebündelten Hypermutationen mit der Bezeichnung „kataegis“ (altgriech.: Donner). Analysen genomischer und exomischer Krebs-Datenbanken ergaben, dass sich >33% der verstreuten APOBEC-induzierten Mutationen während der DNA-Replikation im Folgestrang ereignen [5]. Neben somatischen Mutationen, die sich normalerweise im Laufe des Alterns anreichern, und solchen, die durch eine Reihe unterschiedlicher Noxen verursacht werden, wurde in jüngerer Zeit nachgewiesen, dass auch APOBEC induzierte Veränderungen des Erbguts als ein wesentlicher Mutationsauslöser bei zahlreichen Krebsentitäten in Frage kommen [6]. Jeder dieser mutagenen Einflüsse hinterlässt charakteristische Spuren im Ge-

nom, die sich unter Umständen als Mutationssignaturen nachweisen lassen. Unter etwas mehr als 20 unterschiedlichen Mutationssignaturen, die Alexandrov et al. (2013) aus nahezu 5 Millionen Mutationen in mehr als 7.000 Karzinomen abgeleitet haben, sind zwei – Signatur 2 und 13 – die sich als APOBEC-vermittelt einstufen lassen [7].

### *APOBEC-vermittelte Mutagenese-Signaturen in humanen Krebsentitäten weit verbreitet*

Im Jahr 2013 berichteten Roberts et al., dass APOBEC-vermittelte Mutagenese in Krebsgenomen allgegenwärtig ist und mit den APOBEC-mRNA-Spiegeln korreliert. Ihre Analyse von 954.247 Mutationen in 2.680 Exomsequenzen von 14 Krebsarten – vorwiegend TCGA\*-Daten – ergab für Blasen-, Zervikal-, Brust-, Kopf-Hals- und Lungenkrebs einen bis zu 68%igen Anteil APOBEC-vermittelter Mutationsmuster [6]. Die Anreicherung der Blasenkarzinome mit APOBEC-vermittelten Mutanten sowie deren Verbindung zu Interaktionen zwischen menschlichem Genom und HIV\* sind augenfällige Indikatoren für spektakuläre Zusammenhänge der APOBEC-Mutagenese bei Krebs und Retrovirusinfektion [6].

Durch die Analyse immer umfangreicherer Genexpressionsprofile wurde in jüngerer Zeit die Identifizierung detaillierter molekularer Subtypen in erster Linie beim MIBC\* aber auch beim NMIBC\* vorangetrieben [8, 9]. Hiervon erwartet man sich die Entwicklung weg von einem schlecht verstandenen, heterogenen

\* Abkürzungen auf Seite 188

Krankheitsverlauf mit unwägbarer therapeutischer Ansprechbarkeit hin zu verbesserter Prognosestratifizierung und der Einführung maßgeschneiderter, personalisierter Behandlungsregime [10]. Andererseits wird auf die systematische Nichtübereinstimmung der Subtypen hingewiesen, die sich bei der Klassifizierung mittels globalem mRNA-Profilierung oder durch immunhistochemisches Profiling mit einzelnen Tumorzellen identifizieren lassen [11].

Das oberflächliche Harnblasenkarzinom ist eine ausgesprochen heterogene Krankheit mit sehr ungewissem Ausgang. Seine Subgruppierung anhand einer umfassenden Transkriptionsanalyse von 460 Urothelkarzinomen im Frühstadium zeigte, dass das NMIBC in drei hauptsächliche Klassen mit basal- und luminalartigen Charakteristika und unterschiedlichen klinischen Ergebnissen gruppiert werden kann. Driver-Mutationen in wohlbekannten Krebs-Genen (z.B. *TP53* und *ERBB2*) wurden zusammen mit APOBEC-vermittelten Mutationssignaturen insbesondere in Hochrisiko-Tumoren nachgewiesen [8].

Im Jahr 2017 analysierten Robertson et al. TCGA-Daten einer expandierten Kohorte mit 412 MIBC-Fällen. Darin wurden 58 signifikant mutierte Gene registriert, von denen 34 in der vorausgegangenen Analyse von 2014 [12] noch nicht bekannt waren. Zwei mit APOBECA und APOBECB erklärbare Mutationssignaturen beinhalteten 67% aller Einzelnukleotid-Varianten. Damit bestätigte sich, dass MIBC ähnlich wie Melanome und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome insgesamt sehr hohe Mutationsraten aufweisen, und dass diese in erster Linie mit Mutationssignaturen der APOBEC-Cytidin-Desaminase assoziiert sind. Dass mutagene APOBEC-Aktivität bereits früh in der Karzinogenese des Harnblasentumors auftritt, wird aus dem überwiegend klonalen Ursprung der Blasenkrebs-Mutationen gefolgt [4].

Mit Cluster-Analysen wurden vier Mutationssignaturen MSig1 – MSig4 identifiziert, die mit der Gesamt-

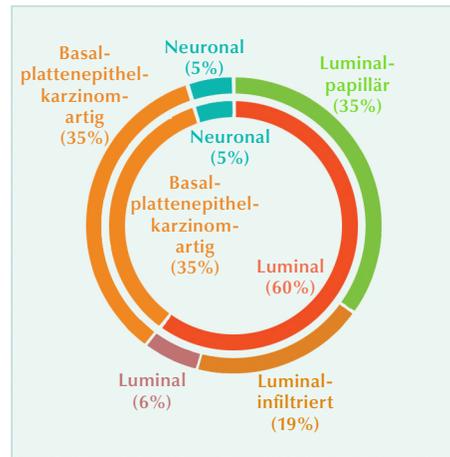


Abb. 2: Das TCGA-Konsortium legte folgende fünf mRNA-basierte MIBC-Subtypen fest [4]: [luminal-papillär (35%), luminal-infiltriert (19%), luminal (6%), basal-plattenepithelkarzinomartig (35%) und neuronal (5%)]. Nach [10].

überlebensrate in Verbindung stehen. Patienten mit MSig1-Krebs, einem Cluster mit hoher APOBEC-Mutationssignatur und hoher Mutationslast, hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von beachtlichen 75%. Für die hohe Überlebenswahrscheinlichkeit spielen offenbar wirksamere Antitumor-Immunreaktionen des Wirts gegenüber Tumoren mit hoher Mutationslast eine Rolle. Das spiegelt sich auch in der 5-Jahres-Überlebensrate von nur 22% bei Patienten wider, deren MSig2-Tumor vom Cluster mit der niedrigsten Mutationslast dominiert wird (Abb. 1A). Auch Untergruppen mit der höchsten Gesamtmutationsbelastung, der höchsten APOBEC-Mutationslast und der höchsten Neoantigenlast hatten günstigere Überlebenswahrscheinlichkeiten als die jeweils weniger belasteten Subgruppen (Abb. 1B–D).

Mittels Clusterbildung der mRNA-Expressionsspiegel ließen sich fünf molekulare MIBC-Subtypen ableiten (Abb. 2).

Der luminal-papilläre Cluster (n=142, 35%) hatte mehr Tumoren mit papillärer Morphologie als die beiden an-

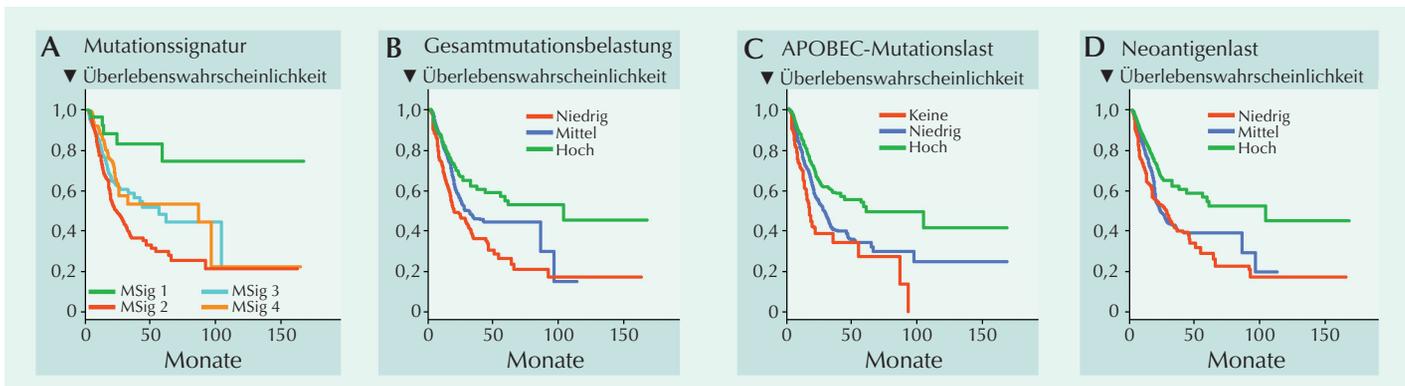
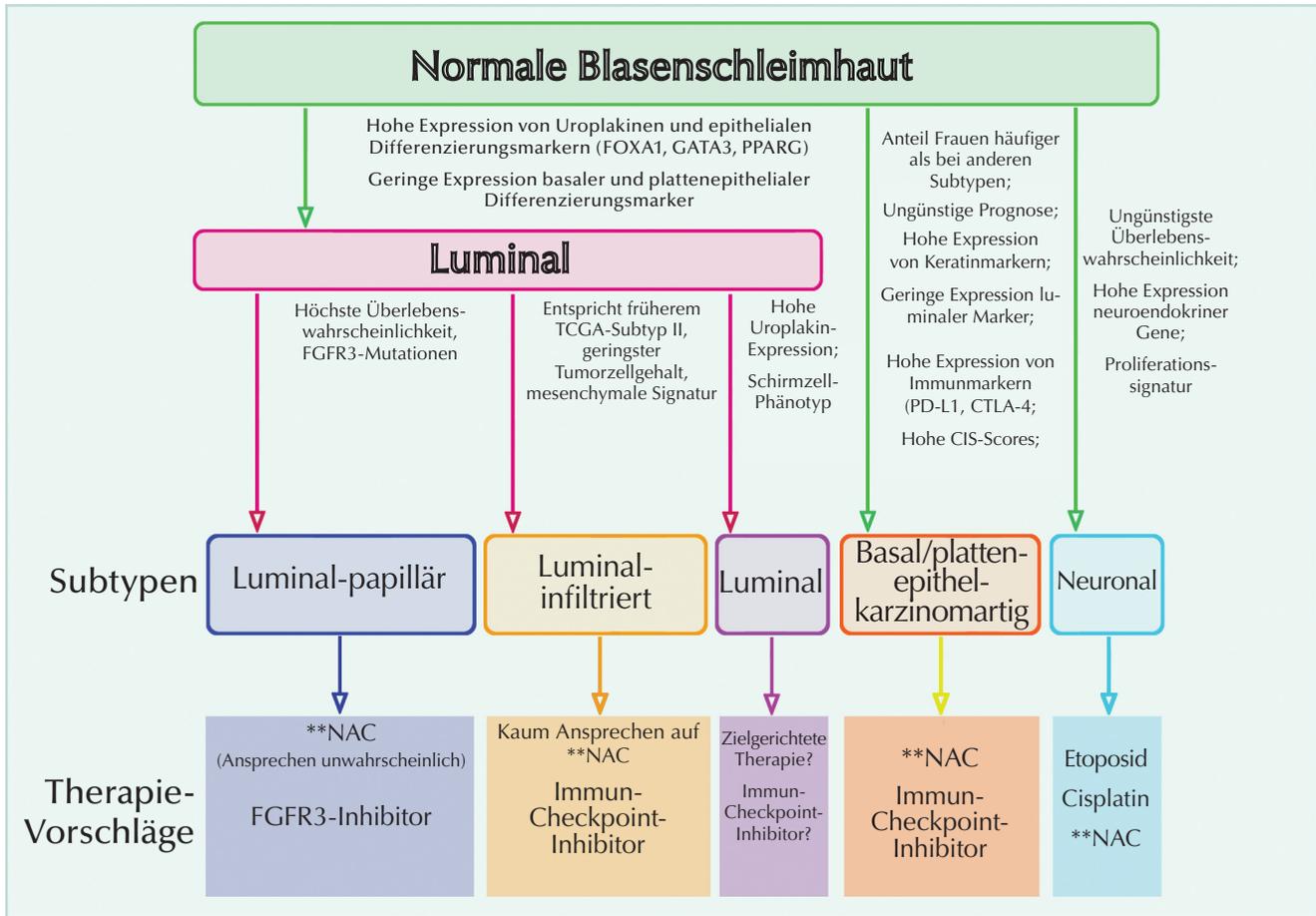


Abb. 1: Kaplan-Meier-Plots der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit: (A) Mutationssignatur-Cluster (MSig1-4); (B) Gesamtmutationsbelastung (Einzelnukleotid-Varianten); (C) APOBEC-vermittelte Mutationslast; (D) Neoantigenlast [4].



**Abb. 3:** Luminal-papilläre Tumore sind durch eine hohe FGFR-Mutationsrate gekennzeichnet. Sie gelten als die Niedrigrisiko-Subgruppe. Patienten profitieren wahrscheinlich nicht von einer neoadjuvanten Cisplatin-basierter Chemotherapie (NAC). Luminal-infiltrierte Tumore tragen ihre Bezeichnung aufgrund der sehr hohen Lymphozyten-Infiltrationsrate. Bemerkenswert ist die hohe Expression verschiedenartiger Immunmarker.

Luminale Tumore weisen einen Schildzell („umbrella cell“) -Phänotyp auf. Sie exprimieren hohe Spiegel an Uroplakinen (UPK1A, UPK2), KRT20\* und SNX31\*.

Basal-plattenepithelkarzinomartige Tumore sind wohl als klassische Plattenepithelkarzinome aufzufassen. Ihre Inzidenz bei Frauen ist erhöht. Kennzeichnend sind plattenepitheliale Differenzierung, basale Keratin-Expression, hohe Expression der Immunmarker PD-L1 und CTLA-4 sowie Anzeichen einer Immuninfiltration. Angemessene Therapieoptionen sind eine Cisplatin-basierte NAC und Immun-Checkpoint-Inhibition [13].

Neuronale Tumore entsprechen den klassischen kleinzelligen Tumoren. Ihnen fehlt in den meisten Fällen eine neuroendokrine Morphologie. Übereinstimmend mit dem bekanntermaßen aggressiven Phänotyp des neuroendokrinen Blasenkrebses haben sie das ungünstigste klinische Ergebnis aller Subtypen. Nach [6, 10].

\*\*\*) In einer Multicenter-Studie wurde jüngst nachgewiesen, dass der Benefit einer neoadjuvanten Cisplatin-basierter Chemotherapie (NAC) zwischen den einzelnen molekularen Subtypen variiert. Im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie profitieren Patienten mit „basalen“ Tumoren am meisten [14].

deren luminalen Subtypen (58% versus 20%). Mehrheitlich lagen ein niedriges Stadium (T2, 55% versus 23%) und höhere Tumorreinheit vor. Verschiedene Merkmale wiesen auf eine dominante Rolle des FGFR3\* in luminal-papillären Tumoren hin: Anreicherung von FGFR3-Mutationen, FGFR3-Amplifizierung, FGFR3-Überexpression und FGFR3-TACC3\*-Fusionen.

Der luminal-infiltrierte Subtyp (n=78, 19%) unterschied sich von anderen luminalen Subtypen durch geringere Tumorreinheit. Dieser Subtyp enthielt Tumore, die in der früheren TCGA-Klassifikation als Clus-

ter II bezeichnet werden. Sie waren mit dem höchsten Benefit bei Anti-PDL1-Therapie in Verbindung gebracht worden [15]. Sie erreichten 5-Jahres-Überlebensraten, die denen der basal-plattenepithelkarzinomartigen und luminalen Subtypen vergleichbar waren. Die Expression der Immunmarker PD-1 und PD-L1 war deutlich erhöht.

Tumore des Luminal-Subtyps (n=26, 6%) hatten die höchsten Spiegel verschiedener Uroplakine (UPK1A, UPK2). Diese Tumore leiten sich offenbar von intermediären Zellen ab, die über ein Transkriptionspro-

gramm verfügen, das zur Expression der für normale Schildzellen charakteristischen Marker führt.

Der basal-plattenepithelkarzinomartige Subtyp (n=142, 35%), war durch hohe Expression basaler Marker und Stammzell-Marker (CD44, KRT5, KRT6A, KRT14) wie auch Markern der Plattenepithel-Differenzierung (TGM1, DSC3, PI3) gekennzeichnet.

Beim neuronalen Subtyp (n=20, 5%) lag bei 3 von 4 Tumoren eine neuroendokrine Histologie vor. Alle 20 neuronalen Subtypen wiesen eine relativ hohe Expression von Genen in Verbindung mit neuronaler Differenzierung und Entwicklung wie auch typische neuroendokrine Marker auf. Mutationen sowohl in *TP53* als auch *RB1* (Markenzeichen des kleinzelligen neuroendokrinen Krebses) oder eine *TP53*-Mutation und *E2F3*-Amplifikation wurden in der Hälfte der Proben nachgewiesen. In 17 der 20 Tumore wurden Genmutationen im p53/Zellzyklus-Pathway nachgewiesen.

### *Parallelen der APOBEC-vermittelten Mutagenese bei HIV-Infektion und Krebs*

Sowohl HIV als auch maligne Tumore treiben ständig „Versteckspiel“ mit dem Immunsystem ihres Wirtsorganismus. In dieser „Raubtier-Beute-Beziehung“ wird die APOBEC-Mutagenese zweckentfremdet. In einem Bereich subletaler APOBEC-Enzymaktivität erreichen HIV-Virionen und Krebs ein hohes Maß an Populationsfitness, die es ihnen ermöglicht, sich der Erkennung und/oder Abwehr durch das angeborene und adaptive Immunsystem zu entziehen. Mit APOBEC3G-vermittelter subletaler Mutagenese der proviralen HIV-1-DNA kann sich die Evolution des HIV-1 entscheidend beschleunigen. Die erhöhte Populationsfitness solcher Mutantenpopulationen kann entscheidend zur Pathogenese, Immunevasion wie auch Arzneimittelresistenz beitragen [16].

Chronische Stimulation der APOBEC-Aktivität führt auf T-Zellen zu vermehrter Expression inhibitorischer Immun-Checkpoint-Rezeptoren wie PD-1, Tim-3 und CTLA-4. Bei humaner HIV-1-Virämie erschöpft sich dadurch die HIV-spezifische zelluläre Immunantwort [17, 18]. Das ist Grundlage eines Therapiekonzeptes: Der Immunerschöpfung bei „gesunden“ HIV-1-infizierten Personen soll mit einem Anti-PD-L1-Antikörper entgegengewirkt werden. Bei einer ersten Testung dieser Konzeption mit einer niedrigen Einzeldosis des Immun-Checkpoint-Inhibitors BMS-936559 kam es bei einem Teil der Probanden tatsächlich zu erhöhter HIV-1-spezifischer Immunität [19].

Bei Krebs wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Expression von Immun-Checkpoints und

dem Vorliegen von DNA-Instabilität nachgewiesen. An der Regulation der PD-L1-Überexpression ist eher die entfesselte Aktivität der APOBEC-Enzyme als die Gesamtmutationslast entscheidend beteiligt [20]. Parallelen zwischen dem zellulären Genom und HIV bestehen in der maßvollen APOBEC-Mutagenese. Denn exzessive APOBEC3B- und APOBEC3A-Mutagenese induziert die DNA-Schadensantwort (DDR<sup>\*</sup>) und ist auf übermäßigem Niveau für Krebszellen toxisch [7, 21]. Um überleben zu können, müssen Krebszellen ähnlich wie HIV daher die APOBEC-Mutagenese im Zaum halten und DDR-Pathways dämpfen.

### *Einfluss der APOBEC-Expression auf Therapieansprechen beim Urothelkarzinom der Blase*

Anhand von Exom-Sequenzierung und Klonalitätsanalysen untersuchten Faltas et al. (2016), wie selektiver Druck einer Cisplatin-basierten Chemotherapie die dynamische klonale Entwicklung in Urothelkarzinomen der Blase lenkt [22]. Paarweise Analysen zeigten, dass sich bei einer Chemotherapie signifikante Veränderungen in den Mutationslandschaften einstellen, d. h. Primärtumore und Metastasen sind durch unterschiedliche genetische Muster gekennzeichnet. In mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelten Tumoren wurde eine deutliche Zunahme der APOBEC-Signaturen festgestellt. Als mögliche Erklärung hierfür wird die Zunahme der für die APOBEC-Mutagenese benötigten einzelsträngigen DNA durch die Cisplatin-basierte Chemotherapie diskutiert [22].

Die APOBEC-Mutationssignaturen 2 und 13 sind unterscheidbare Mutationsprozesse, die beim Blasenkrebs auch zeitlich auseinanderzuhalten sind. In dessen Entwicklungsgang steht eine ansteigende Expression der APOBEC-Cytidin-Desaminasen in Verbindung mit signifikantem Anwachsen der Mutations-signatur 2. Im Gegensatz dazu ist die ebenfalls mit APOBEC-Cytidin-Desaminasen assoziierte Signatur 13 deutlich an frühe Mutationen gekoppelt [23]. Signatur 13 steht in Verbindung mit exzessiver APOBEC-gekoppelter Aktivität des DNA-Reparaturproteins REV1 [23].

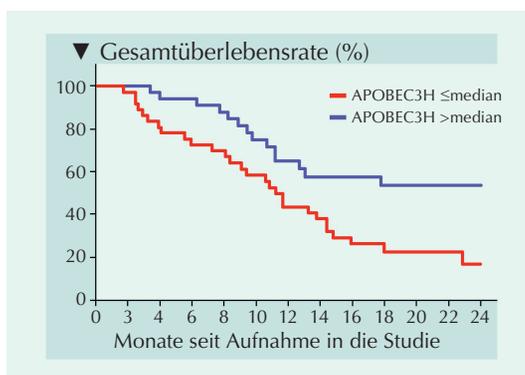
Die bei Vif<sup>\*</sup>-defizienten HIV-1-infizierten Zellen mit APOBEC3G hervorrufbare letale Hypermutation [24] kann als Paradigma für eine generelle Strategie in der Krebstherapie dienen. Dabei wird das Ziel verfolgt, APOBEC-vermittelte mutagene Effekte so zu steigern, dass Krebszellen desaströse DNA-Schäden erfahren und punktuell absterben. Als mögliche Agentien hierfür gelten Inhibitoren der DNA-Schadensregulierung

wie PARP\*- und ATR\*-Inhibitoren [25]. Andererseits kann auch mit der gegenteiligen Strategie durch Inhibition der APOBEC3-vermittelten Mutagenese die Tumorentwicklung gehemmt und unerwünschte Ergebnisse unterdrückt werden. Beschränkte Evolvierbarkeit von Krebs ließe sich mit Inhibitoren der APOBEC-Genexpression und mit chemischen Inhibitoren der DNA-Desaminase-Aktivität bewirken [26]. In einer Proof-of-Principle-Studie konnte das im Tierversuch anhand von Brustkrebszellen mittels APOBEC3B-Knockdown realisiert werden [27].

Eine für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Blockade wichtige Unterscheidung betrifft den Status der APOBEC-induzierten Neoantigene (klonal bzw. subklonal). Erstere repräsentieren im Krebs den Stamm des somatischen Evolutionsbaumes, während subklonale Mutationen als dessen Zweige anzusehen sind. In den meisten Krebsarten betrifft die APOBEC-vermittelte Mutagenese vorwiegend subklonale Neoantigene (Signatur 2). Beim Blasenkrebs ist die APOBEC-vermittelte Mutagenese dagegen hauptsächlich klonaler Natur (Signatur 13). Dieser Umstand mag als Erklärung für die paradoxerweise günstigeren Ergebnisse bei Blasenkrebs-Patienten mit hoher APOBEC-Mutationslast dienen. Folgerichtig scheinen Tumore mit extensiver klonaler APOBEC-Mutagenese besser als solche mit bevorzugt subklonaler APOBEC-Mutagenese für eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren geeignet zu sein [2].

#### *APOBEC-mRNA-Expression mit Gesamtüberleben und PD-L1 Expression assoziiert*

In einer Kohorte aus 73 Patienten mit metastasiertem Blasenkrebs, die mit einem Platin-basierten Regime behandelt wurden, untersuchten Mullane et al.



**Abb. 5:** Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensraten von Blasenkrebs-Kohorten mit Tumoren höherer und niedrigerer APOBEC3H-Expression [28].

(2016) die Verbindung der APOBEC-mRNA-Expression mit der PD-L1-Expression auf TIMC\* und Tumorzellen [28]. Da erhöhte Mutationsraten mit dem Platin-Ansprechen beim Urothelkarzinom in Verbindung stehen, wurde zunächst die Korrelation zwischen der APOBEC-Expression und dem Gesamtüberleben untersucht. In multivariater Analyse standen eine hohe Expression an APOBEC3A, D und H (**Abb. 4**) im Zusammenhang mit signifikant längerer Gesamtüberlebensdauer ( $p=0,01$ ,  $p=0,02$  bzw.  $p=0,004$ ).

Sowohl eine erhöhte Expression von APOBEC3A als auch von APOBEC3D war signifikant mit dem Vorkommen von TIMC korreliert ( $p=0,007$  bzw.  $p=0,05$ ). Erhöhte Expression von APOBEC3A, APOBEC3D und APOBEC3H stand im Zusammenhang mit erhöhter PD-L1-Expression auf TIMC ( $p=0,0009$ ,  $0,0009$  bzw.  $0,06$ ). Hingegen waren verminderte APOBEC3B-Spiegel grenzwertig mit vermehrter Expression von PD-L1 auf TIMC assoziiert ( $p=0,05$ ).

Verlängerte Gesamtüberlebensdauer, erhöhte Expression von APOBEC3A, APOBEC3D und APOBEC3H assoziiert mit erhöhter PD-L1-Expression in der mit Cisplatin behandelten Blasenkrebs-Kohorte deuten darauf hin, dass Patienten mit vergleichbarem APOBEC3-Status generell verstärkt von einer Cisplatin-basierten Chemotherapie profitieren könnten. Andererseits wurde hypothesiert, dass diese Patientenklientel insbesondere als geeignete Kandidaten für eine Immuntherapie mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren in Frage kämen [28].

#### *APOBEC-vermittelte Mutagenese mit Überleben, Mutationen in DNA-Schadensantwortgenen und Immunansprechen assoziiert*

Glaser et al. (2018) untersuchten in den Blasenkrebs-Datensätzen TCGA, BGI\* und CCLE\* Assoziationen der APOBEC-Mutationssignatur mit spezifischen Mutationen, molekularem Subtyp, Genexpression und Überleben. Sie überprüften damit ihre Hypothese, dass Tumore mit hohem Spiegel an APOBEC-vermittelter Mutagenese reich an Mutationen in DNA-Schadensantwort (geläufiger: DNA damage response; DDR)-Genen sein sollten und höhere Spiegel an Genen in Verbindung mit der Immunaktivierung exprimieren. Andererseits sollten Tumore mit einem niedrigen Grad an APOBEC-vermittelter Mutagenese eher einen höheren Gehalt an Onkogenen aufweisen [29].

In der TCGA-Blasenkrebskohorte stand die Gesamtmutationslast in direkter Beziehung zur Häufigkeit des APOBEC-vermittelten Nukleotid-Austauschs C>G. Dabei war der Anteil an COSMIC\*-Signatur



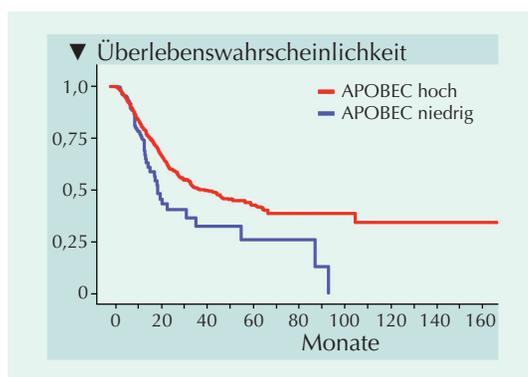


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit von Blasenkrebs-Patienten mit APOBEC<sup>hoch</sup>- und APOBEC<sup>niedrig</sup>-Tumoren [29].

ren 2 und 13 in den APOBEC<sup>hoch</sup>-Tumoren erwartungsgemäß erhöht. In APOBEC<sup>niedrig</sup>-Tumoren waren hingegen die Signaturen 1 und 5 (mit dem Alter bei Diagnosestellung korrelierend bzw. unbekannter Ätiologie) vorherrschend [29].

Das Mutationsmuster von Blasenkrebs wird von APOBEC-vermittelter Mutagenese dominiert. Deren Grad der Anreicherung diente der dichotomen Stratifizierung in APOBEC<sup>hoch</sup>- und APOBEC<sup>niedrig</sup>-Tumore. Im TCGA-Interimsdatensatz mit 388 urothelialen Blasenkarzinomen waren 324 APOBEC<sup>hoch</sup>-Tumore und 64 APOBEC<sup>niedrig</sup>-Tumore. Erstere standen mit einer nahezu doppelten Gesamtüberlebensdauer

er (OS) im Zusammenhang (medianes OS: 38,2 vs. 18,5 Monate;  $p=0,0050$ ; Abb. 5)

In der TCGA-Kohorte waren in APOBEC<sup>hoch</sup>-Tumoren eher DDR-Gene (*TP53*, *ATR*, *BRCA2*) und Chromatin-Remodeling-Gene (*ARID1A*, *MLL*, *MLL3*) mutiert, während in den APOBEC<sup>niedrig</sup>-Tumoren Mutationen wahrscheinlicher in *KRAS* und *FGFR3* auftraten [29].

### Fazit

Die auf APOBEC-Cytidin-Desaminasen basierende antiretrovirale Immunabwehr fungiert bei zahlreichen Krebsarten als ein mutationsauslösender Faktor. Unter den sequenzierten Karzinomen gehört Blasenkrebs zu denen mit den höchsten Mutationsraten. Im Genom lassen sich die Spuren der APOBEC-vermittelten Mutationen in Form ihrer Signaturen auffinden. Beim muskelinvasiven Blasenkarzinom steht ein Großteil der gesamten Mutationslast mit der APOBEC-Mutationssignatur im Zusammenhang. Sowohl HIV als auch Krebs bedienen sich der subletalen APOBEC-Mutagenese als Mittel zur Erlangung von Medikamentenresistenz und Immunevasion. Beim Blasenkrebs ist die APOBEC-vermittelte Mutagenese anders als bei den meisten anderen Krebsentitäten hauptsächlich klonaler Natur, die für Patienten mit einem günstigeren Ergebnis als subklonale Mutagenese korreliert ist. Verbesserte Überlebensparameter bei Blasenkrebs-Patienten im Zusammenhang mit vermehrter APOBEC-Mutagenese wurden in Studien bereits bestätigt.

jfs ◀

**AID**; aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase  
**APOBEC3**; apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3  
**ATR**; Ataxia telangiectasia and Rad3 related  
**BGI**; Beijing Genomics Institute  
**CCL**; Cancer Cell Line Encyclopedia  
**COSMIC**; catalogue of somatic mutations in cancer  
**CTLA-4** Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4  
**DDR**; DNA damage response and repair  
**HIV-1**; Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1  
**KRT20**; Zytokeratin 20  
**MIBC**; Muskelinvasiver Blasenkrebs  
**NAC**; Neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie  
**NMIBC**; Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs  
**PARP**; Poly-ADP-Ribose-Polymerase  
**PD-L1**; Programmed death-ligand 1  
**SNX31**; Sorting nexin-31  
**TACC3**; Transforming acidic coiled-coil-containing protein 3 (Protein der mitotischen Spindel)  
**TCGA**; The Cancer Genome Atlas  
**Tim-3**; (mucin-domain-containing molecule-3  
**TIMC**; Tumor-infiltrierende mononukleäre Zellen  
**Vif**; Viraler Infektivitätsfaktor

[1] Squires KD, Monajemi M, Woodworth CF, et al. 2015. Impact of APOBEC mutations on CD8+ T cell recognition of HIV epitopes varies depending on the restricting HLA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 70:172-178.

[2] Venkatesan S, Rosenthal R, Kanu N, et al. 2018. Perspective: APOBEC mutagenesis in drug resistance and immune escape in HIV and cancer evolution. *Ann Oncol* 29:563-572.

[3] Olson ME, Harris RS, Harki DA, 2018. APOBEC enzymes as targets for virus and cancer therapy. *Cell Chem Biol* 25:36-49.

[4] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. 2017. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 171:540-556.

[5] Seplyarskiy VB, Soldatov RA, Popadin KY, et al. 2016. APOBEC-induced mutations in human cancers are strongly enriched on the lagging DNA strand during replication. *Genome Res* 26:174-182.

[6] Roberts SA, Lawrence MS, Klimczak LJ, et al. 2013. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat Genet* 45:970-976.

[7] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. 2013. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415-421.

[8] Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. 2016. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 30:27-42.

[9] Tan TZ, Rouanne M, Tan KT et al. 2018. Molecular subtypes of urothelial bladder cancer: results from a meta-cohort analysis of 2411 tumors. *Eur Urol* <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.027> [Epub ahead of print].

[10] Inamura K, 2018. Bladder cancer: new insights into its molecular pathology. *Cancers (Basel)* 10(4). pii: E100.

[11] Sjödhahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M, 2017. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol* 242:113-25.

- [12] Cancer Genome Atlas Research Network (2014). Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 507:315-322.
- [13] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. 2016. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 17: 1590-1598.
- [14] Seiler R, Ashab HA, Erho N, et al. 2017. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 72:544-554.
- [15] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. 2016. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387:1909-1920.
- [16] Sadler HA, Stenglein MD, Harris RS, Mansky LM, (2010). APOBEC3G trägt durch subletale Mutagenese zur Variation von HIV-1 bei. *J Virol* 84:7396-7404.
- [17] Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. 2006. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8<sup>+</sup> T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 12: 1198-1202.
- [18] Jin H-T, Anderson AC, Tan WG, et al. 2010. Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:14733-14738.
- [19] Gay CL, Bosch RJ, Ritz J, et al. 2017. Clinical trial of the anti-PD-L1 antibody BMS-936559 in HIV-1 infected participants on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 215:1725-1733.
- [20] Boichard A, Tsigelny IF, Kurzrock R, 2017. High expression of PD-1 ligands is associated with kataegis mutational signature and APOBEC3 alterations. *Oncoimmunol* 6: e1284719.
- [21] Nikkilä J, Kumar R, Campbell J et al. 2017. Elevated APOBEC3B expression drives a kataegis-like mutation signature and replication stress-related therapeutic vulnerabilities in p53-defective cells. *Br J Cancer* 117:113-123.
- [22] Faltas BM, Prandi D, Tagawa ST, et al. 2016. Clonal evolution of chemotherapy-resistant urothelial carcinoma. *Nat Genet* 48: 1490-1499.
- [23] McGranahan N, Favero F, de Bruin EC, et al. 2015. Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution. *Sci Transl Med* 7:283ra254.
- [24] Okada A, Iwatani Y, 2016. APOBEC3G-mediated G-to-A hypermutation of the HIV-1 genome: The missing link in antiviral molecular mechanisms. *Front Microbiol* 7:2027.
- [25] Buisson R, Lawrence MS, Benes CH, Zou L, 2017. APOBEC3A and 3B activities render cancer cells susceptible to ATR inhibition. *Cancer Res* 77:4567-4578.
- [26] Li M, Shandilya SMD, Carpenter MA et al. 2012. First-in-class small molecule inhibitors of the single-strand DNA cytosine deaminase APOBEC3G. *ACS Chem Biol* 7:506-517.
- [27] Law EK, Sieuwerts AM, LaPara K et al. 2016. The DNA cytosine deaminase APOBEC3B promotes tamoxifen resistance in ER-positive breast cancer. *Sci Adv* 2:e1601737.
- [28] Mullane SA, Werner L, Rosenberg J, et al. 2016. Correlation of apobec mRNA expression with overall survival and pd-1 expression in urothelial carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6:27702.
- [29] Glaser AP, Fantini D, Wang Y, et al. 2018. APOBEC-mediated mutagenesis in urothelial carcinoma is associated with improved survival, mutations in DNA damage response genes, and immune response. *Oncotarget* 9:4537-4548.

## Blasenkrebs

# Sarkopenie als prädiktiver Marker für 90-Tage-Sterberate und Komplikationen bei radikaler Zystektomie

Die radikale Zystektomie (RZ) ist noch immer mit einem beträchtlichen Sterberisiko innerhalb von 90 Tagen nach der Operation verbunden. Metastatische Krankheit, Alter, Komorbidität, Geschlecht, Body Mass Index (BMI) und High-/Low-Volume-Klinik gelten als bestimmende Faktoren der 90-Tage-Mortalitätsrate (90-TM) nach (RZ). Diesbezüglich erfahren bei onkologischen Patienten neben Komorbidität auch Gebrechlichkeit und Sarkopenie besondere Beachtung. Mit Sarkopenie wird der Mangel an Muskelmasse umschrieben, der eine entscheidende Komponente der Gebrechlichkeit darstellt. Bei radikal zystektomierten Blasenkrebs-Patienten wurde die Relevanz von Sarkopenie als prädiktiver Faktor für 90-TM und Komplikationen innerhalb von 90 Tagen nach der Operation untersucht.

An einer Universitätsklinik wurden Patienten mit verfügbaren präoperativen digitalen Computertomographie (CT)-Scans des Bauchraums und Beckens identifiziert. Zur Erfassung von Sarkopenie wurde der lumbale Skelettmuskel-Index anhand präoperativer abdominaler CT-Scans bestimmt. Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo (CD) eingestuft.

Die Analysekohorte umfasste 327 Patienten (80% Männer). Das mediane Alter betrug 70 (63 bis 75) Jahre. Nach Martin-Kriterien waren 108 (33%) Patienten sarkopenisch.

Innerhalb von 90 Tagen waren 28 (7,8%) Patienten gestor-

ben. Von ihnen waren 15 Patienten sarkopenisch (15/108, 13,9%) und 13 nicht sarkopenisch (13/219, 5,9%). In univariater logistischer Regressionsanalyse waren Sarkopenie, Alter, ein American Society of Anesthesiology (ASA)-Score 3-4, cN+ und cM+ signifikante Prädiktoren für die 90-TM nach RZ. Im multivariaten logistischen Regressionsmodell blieben noch Sarkopenie ( $p=0,025$ ), ASA-Score 3-4 ( $p=0,029$ ) und cM+ ( $p=0,001$ )

unabhängige signifikante Prädiktoren der 90-TM.

Insgesamt 274 Patienten (84%) waren nach der RZ von Komplika-

kationen betroffen. Patienten mit Sarkopenie erlitten signifikant häufiger schwere Komplikationen CD 4a-5 als Patienten ohne Sarkopenie ( $p=0,003$ ). In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse erwies sich Sarkopenie unabhängig vom Alter, dem dichotomen ASA-Score (1-2 vs. 3-4) und Art der Harnableitung (kontinent vs. inkontinent) als signifikanter Prädiktor schwerer Komplikationen.

Red. ◀

Mayr R, Fritsche H-M, Zeman F, et al. 2018. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol* 36:1201-1207.

Bei Blasenkrebs-Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen, hat sich Sarkopenie als unabhängiger Prädiktor für 90-Tage-Überleben und für Komplikationen erwiesen.

# Diagnostik und Resektionstechniken beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom – Ein Überblick über Entwicklungen und Möglichkeiten



Martin J. P. Hennig, Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck Universität zu Lübeck.

## Der diagnostische Standard – Weißlichtzystoskopie

Die konventionelle Blasenspiegelung über Weißlicht (WLZ) stellt den Grundpfeiler für die Entwicklung der Urologie als eigenständiges Fach dar. Maximilian Nitze, welcher die erste Professur für Urologie in Deutschland innehielt (Berlin, 1900), gilt mit seinem 1877 erstmalig vorgestelltem „Urethro- und Zystoskop“ als Entwickler und Begründer der Diagnostik, wie sie noch heute praktiziert wird. Die WLZ besitzt eine hohe Sensitivität in der Erkennung papillärer Harnblasenkarzinome, und durch die Weiterentwicklung zu miniaturisierten, flexiblen Endoskopen konnte die Handhabung und der Patientenkomfort verbessert werden. Es bleibt jedoch ein Manko – flachwachsende Tumoren werden nach wie vor in bis zu 50% der Fälle übersehen.

## Die photodynamische Diagnostik (PDD)

Eine Möglichkeit, die Detektionsrate der WLZ zu verbessern, stellt die Ergänzung durch die photodynamische Diagnostik (PDD) dar (Abb. 1). Für die Anwendung der PDD steht die kommerziell verfügbare Hexaminolävilinsäure (Hexvix®) zur Verfügung. Hierbei wird in Metaanalysen deutlich, dass sich die Detektionsrate von Tumoren der Harnblase um bis zu 20% unter Anwendung der PDD im Rahmen der Primärdiagnostik im Vergleich zur WLZ ver-

bessern lässt. Insbesondere bei den häufig übersehenen flachen Läsionen wie dem Carcinoma in situ wird eine bis zu 40%ige verbesserte Detektionsrate angenommen. Es konnte zudem eine signifikant niedrigere Residualtumorraten im Rahmen von Nachresektionen, sowie eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens beobachtet werden.

Es gilt jedoch zu beachten, dass sich auch Nachteile unter Verwendung der PDD bemerkbar machen können. Die Rate von falsch-positiven Befunden kann, je nach Studie, bis zu 40% betragen. Dies sollte insbesondere bei Vorliegen einer Blasenentzündung berücksichtigt werden. Bei Patienten, welche mit BCG behandelt werden, sollte Hexvix® erst 90 Tage nach der letzten erfolgten Instillation angewendet werden. Des Weiteren bedarf es der präoperativen Instillation von Hexvix®, was wiederum den Patientenkomfort reduziert und ein hohes Maß an Organisationsstruktur erforderlich macht, um reibungslose Abläufe zu generieren.

Die deutsche S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom empfiehlt eine Anwendung bei multifokalen Tumoren, bei high-grade-Tumoren in der Vorgeschichte und bei Verdacht auf das Vorliegen eines Carcinoma in situ.

## Narrow-Band-Imaging (NBI)

Eine Verbesserung der Diagnostik kann zudem unter Verwendung von Verfahren erreicht werden, welche sich rein physikalische Ei-

genschaften des Lichts zu Nutze machen. Das Narrow-Band-Imaging (NBI) basiert auf einer Kontrastmittelverstärkung durch die Verwendung optischer Filter. Der Funktionsweise liegt die Absorption bestimmter Wellenlängen des Lichts durch Hämoglobin zu Grunde. Somit wird deutlich, dass insbesondere die Darstellung stark kapillarisierte Bereiche verbessert wird (Abb. 1). Eine Metaanalyse ergab eine verbesserte Sensitivität zugunsten des NBI gegenüber WLZ (94% vs. 85%) bei vergleichbarer Spezifität von 85%. Bei regelmäßiger Verwendung von NBI im Rahmen der Nachsorge und Nachresektion konnte in einer Studie eine ca. 10%ige Reduktion der 2-Jahres Rezidivrate gezeigt werden. Die Rate an falsch-positiven Befunden wird auf 30-50% geschätzt, wobei, wie bereits bei der PDD beschrieben, entzündliche Prozesse an der Blaseschleimhaut hierfür besonders anfällig sind.

## Storz Professional Image Enhancement System – IMAGE 1 S-System™

Das durch die Firma Storz entwickelte Professional Image Enhancement System (ehemals SPIES, jetzt IMAGE 1 S-System™) basiert auf einer Software Modulation des Lichts und kann je nach Einstellung die Beleuchtung dunkler Areale, die Schärfe oder die Kontrastdarstellung verbessern. Hierbei werden die Rotanteile des Farbspektrums unterdrückt und durch digitale Mo-

dulation unter Zugabe anderer Lichtspektren (z.B. Violett und Orange) drei verschiedene Bildtypen erzeugt. Das IMAGE 1 S-System™ wird aktuell in einer internationalen prospektiven Studie untersucht, wobei Ergebnisse hinsichtlich Überlegenheit zur WLZ ausstehen.

### En bloc Resektion (ERBT)

Doch nicht nur auf dem Feld der Diagnostik haben sich über die letzten Jahre verschiedene vielversprechende Möglichkeiten zur Verbesserung der Behandlung ergeben. Bislang gilt die schrittweise (fraktionierte) Abtragung von Harnblasentumoren als Standard in der endoskopischen Behandlung nicht muskelinvasiver Urothelkarzinome. In aller Regel lassen sich Tumore, welche <1cm sind, mit der Schlinge vollständig reseziieren. Dies stellt sich insbesondere bei größeren Tumoren schwierig dar und ist mit der herkömmlichen Technik häufig nicht möglich.

Bei der fraktionierten Abtragung wird die pathologische Diagnostik durch thermische Schäden und der damit verbundenen Gewebestruktur deutlich erschwert. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit des Substaging für pT1-Tumoren, die nach der WHO Novellierung aus dem Jahre 2016 gefordert wird, da sie sich als das bedeutsamste Kriterium zur Prädiktion von pT1 Tumoren in vielen Studien gezeigt hat. Von besonderem Interesse ist dabei die Lamina propria mucosae als Bindeglied und Übergang in die Detrusormuskulatur. Darin befindet sich die Lamina muscularis mucosae mit einem Venenplexus. Sie bildet die Zone, um eben jenes Substaging (pT1a-c) anwenden zu können. Durch thermische Schäden, Artefaktbildung bei der Gewebsfixierung und Gewebsfragmentierung ist die Subklassifikation jedoch nur in ca. 2/3 der Fälle möglich. Dies und die Problematik

von Residualtumorgewebe in 40-60% unter der fraktionierten Abtragung haben dazu geführt, dass sich die Nachresektion als Standardverfahren etablierte.

Die vollständige Resektion in einem Stück (en-bloc) von Tumoren >1cm (ERBT) ist durch eine Modifizierung der Resektionstechnik möglich. Hierbei wird die Basis des Tumors umschnitten und in der Folge der Tumorgrund möglichst stumpf aus seinem Bett herausgelöst. Alternativ ist eine retrograd durchzuführende Resektion mit kurzen Stromstößen möglich, um einen Tumor en bloc reseziieren zu können. Innerhalb der Detrusormuskulatur lassen sich die darüber liegenden (nach intraluminal gelegenen) Schichten schonen und der Nachweis von Detrusormuskulatur im Präparat kann auf über 90% gesteigert werden (**Abb. 2**). Kann nun das Gewebe en-bloc durch die Anwendung der ERBT erhalten werden, so verbessert dies die pathologische Beurteilbarkeit und somit die Anwendung des o.g. Substagings.

In Kombination mit den anderen, modernen endoskopischen Bildgebungsverfahren ist somit von einer Qualitätssteigerung auszugehen. Die ERBT ist sowohl mit stromdurchflossener Schlinge, TW-Nadel, mit dem Holmium-/Thulium-Laser oder mit dem HybridKnife® in gleicher Qualität möglich. Einschränkend sollte erwähnt werden, dass sich eine Resektion mittels KTP/LBO-Laser aufgrund der starken Energiestreuung und Reißwirkung am Gewebe nicht empfiehlt. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienlage unterscheiden sich die Komplikationsraten zur TURB nicht wesentlich. Auch wenn das Verfahren durch die Anpassung der Resektionstechnik zunächst Übung erfordert, so stellen sich die Operationszeiten im Verlauf nicht signifikant verlängert dar. Ob sich ein Vorteil hinsichtlich Rezidivrate oder Überleben durch die ERBT ergibt ist aktuell Stand der Forschung, jedoch haben sich Hinweise ergeben, dass die lokalen Rezidive an den alten Resektionsarealen seltener auftreten. →



PD Dr. med. Mario W. Kramer, Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck Universität zu Lübeck.

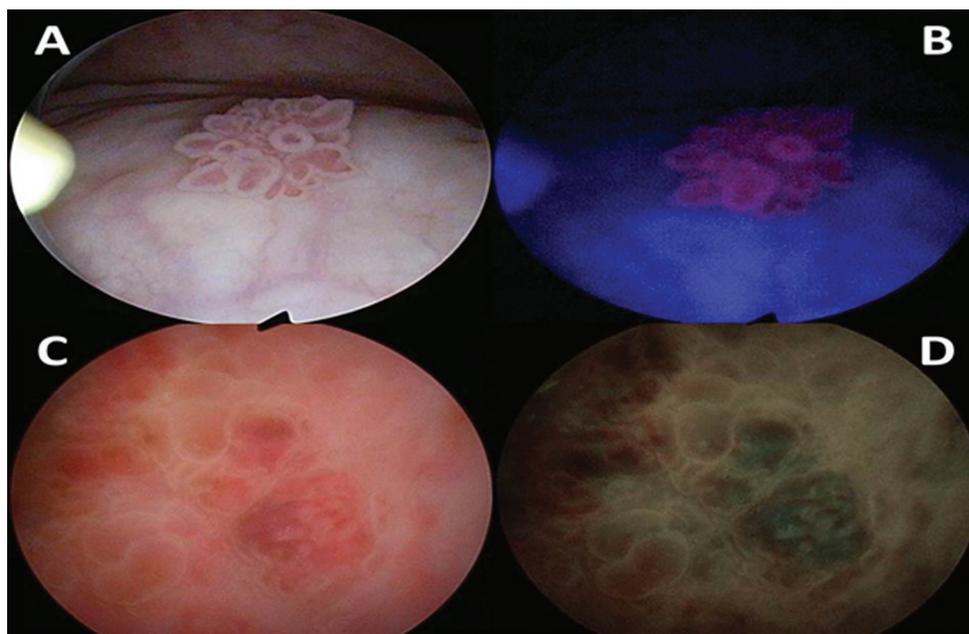


Abb. 1: (A) - pTa HG (G2) Urothelkarzinom unter Weißlichtzystoskopie, (B) – Darstellung desselben Befundes unter Verwendung von Hexaminolävilinsäure (Hexvix®), (C) - Darstellung einer bullösen Blasenschleimhaut unter Weißlichtzystoskopie und (D) unter Verwendung von NBI.

### Konfokale Laser-Endomikroskopie (CLE)

Bei der konfokalen Laser-Endomikroskopie (CLE) handelt es sich um eine Methode zur dynamischen Darstellung von Querschnittsbildern in Echtzeit mit sehr hoher Auflösung (1-5  $\mu\text{m}$ ), welche bis zum heutigen Tage im Bereich der Urologie jedoch als rein experimentell gewertet werden sollte. Dabei wird das zu untersuchende Gewebe mittels einer Lasersonde, die z.B. über das Zystoskop eingebracht werden kann, abgefahren. Das reflektierte Laserlicht wird gefiltert und über einen Detektor aufgezeichnet. Mit Hilfe eines Computers kann so ein Bild der obersten Zellschichten erstellt werden und vergleichbar mit dem eines lichtmikroskopischen Bildes dargestellt und z.B. vom Operateur in Echtzeit begutachtet werden. Zumindest in einem ex-vivo Zystektomiemodell konnten so Carcinoma in situ gut identifiziert werden. Zur Verbesserung der Unterscheidung zwischen low-grade und high-grade Urothelkarzinomen bedarf es allerdings auch hier der Anwendung

eines intravenösen oder intravesikalen Fluoreszenzfarbstoffes. Zudem ist diese real-time Bewertung der Zellen auf Malignität untersucherabhängig und anspruchsvoll. Dennoch hat sich die Methodik in der gastrointestinalen Endoskopie oder der Augenheilkunde bereits bewährt. Perspektivisch wären die Durchführung gezielter Biopsien nach CLE-Untersuchung eines suspekt erscheinenden Areals denkbar oder aber der Verzicht im Falle einer negativen Bewertung durch die CLE.

### Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ist eine in der Augenheilkunde und Dermatologie häufig angewendete Methode, wo sie zur hochauflösenden Echtzeitdarstellung der Retina oder Dermis genutzt wird. Dies erfolgt ähnlich wie bei einer Schnittbilddarstellung durch Ultraschall. Über eine Sonde wird Licht im Nahinfrarotbereich (890-1300 nm) verwendet. Die Lichtreflexionen und -streuungen werden gemessen und in ein

Bild verwandelt. Die Auflösung liegt bei ca. 10  $\mu\text{m}$ . Hiermit lassen sich Gewebeschichten darstellen. Für die intravesikale Anwendung wurde auch bei dieser Methode eine Sonde entwickelt, welche sich über ein Zystoskop einbringen lässt. Bestrebungen gehen dahin die OCT-Technik so zu verfeinern, dass Auflösungen bis zu 1  $\mu\text{m}$  erreicht werden. Damit wäre eine kombinierte Darstellung der Schichten und der Zellen möglich. Auch ließe sich die Eindringtiefe und somit die Ausdehnung der Befunde gut abschätzen. Sowohl für die OCT, als auch für die CLE gilt, dass lediglich kleine Abschnitte der Harnblase dargestellt werden können. Ein Screening der gesamten Blase ist undenkbar. Somit könnte sich die kombinierte Anwendung mit PDD eignen. In einer Arbeit ließ sich die Spezifität der PDD ca. 25% mit dem kombinierten Ansatz steigern. Erste klinische Studien belegen die prinzipielle Durchführbarkeit und die korrekte Einstufung von auffälligen Arealen (100% Sensitivität), wobei die Spezifität zwischen 65-89% schwankt.

### Molekulare Bildgebung

Die molekulare Bildgebung soll helfen, durch die Kopplung von spezifisch bindenden Molekülen (z.B. Antikörper) mit fluoreszierenden Farbstoffträgern, Normalgewebe von Tumorgewebe unterscheiden zu können. Hierbei bedürfte es eines urothelkarzinomspezifischen Markers, welcher jedoch bislang nicht gefunden wurde. Die Blase, als flächiges Organ, welches zudem für eine intravesikale Applikation mittels transurethraler Applikation zugänglich wäre, stellt eigentlich ein ideales Anwendungsgebiet dar. Vorteile eines solchen Verfahrens sind im Gegensatz zur OCT oder CLE, dass eine Gesamtbeurteilung der Blase prinzipiell möglich wäre. Ein Beispiel hierfür zeigt sich

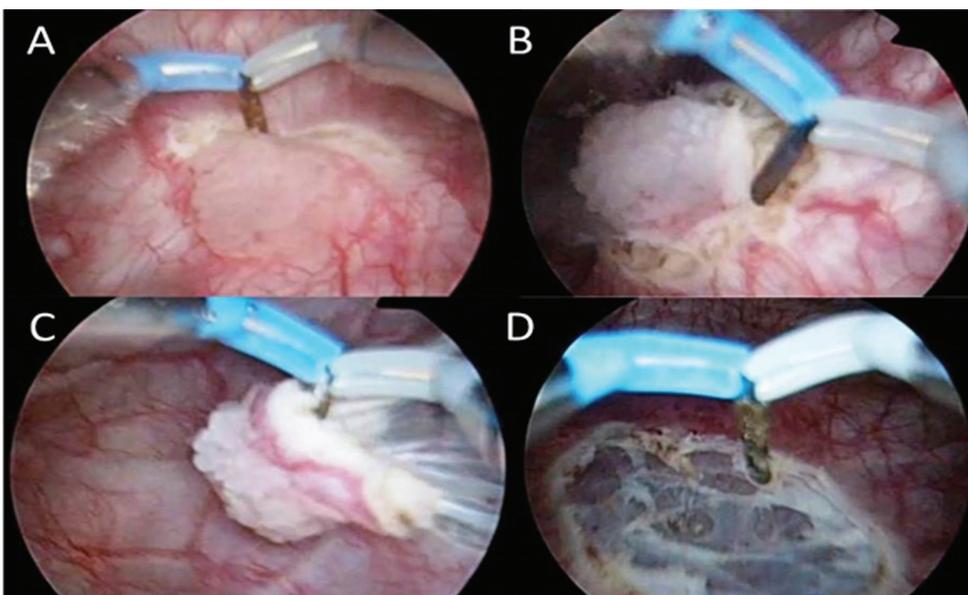


Abb. 2: (A) - Zirkumferentielles Einschneiden der Harnblasenmukosa, (B & C) - Abwechselnd scharfe und stumpfe Präparation des Tumors, (D) - Tumorbett mit sicherer Erfassung von Detrusormuskulatur.

an einer beschriebenen Methode: CD47, ist ein Protein an Zelloberflächen, welches jedoch nicht spezifisch bei Harnblasenkarzinomen vorkommt. Bei Urothelkarzinomen beeinflusst das Expressionsniveau von CD47 die Phagozytose in inverser Korrelation. Mit einem fluoreszenzgekoppelten Antikörper gegen CD47 gelang es maligne Areale in Zystektomiepräparaten mit einer Sensitivität von 82,9% und einer Spezifität von 90,5% zu identifizieren. Hintergrund ist, dass CD47 zwar von rund 80% der Harnblasenzellen exprimiert wird, sich jedoch nicht an den luminal gelegenen Zellen des gesunden Urothels nachweisen lässt und somit im Rahmen einer Beurteilung der Blasen-

schleimhaut die Diagnostik verbessern könnte.

### Zusammenfassung

Die WLZ ist der Standard in der endoskopischen Diagnostik von Harnblasentumoren. Die photodynamische Diagnostik ist weit verbreitet und hilft die Sensitivität insbesondere von flachen Läsionen (z.B. Carcinoma in situ) zu verbessern. Konkurrenzsysteme sind IMAGE 1 S-System™ und NBI, die jedoch weniger weit verbreitet sind. Die ERBT von Harnblasentumoren soll die pathologische Qualität steigern und in häufigerem Maß die Subklassifikation von pT1-Tumoren ermöglichen sowie ggf.

die Rate an Nachresektionen senken. Die hochauflösende Diagnostik per CLE und OCT sind experimentelle Verfahren, die technisch aufwändig sind und Übung erfordern. Sie haben bislang keinen Eingang in die klinische Routine gefunden. Die Anwendung molekularer Marker ist ein vielversprechender Ansatz. CD47 könnte sich hierbei als Marker eignen. ◀

(Literatur bei Verfassern)

*Martin J. P. Hennig & Mario W. Kramer, Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck, Tel.: 0451 500 43601, Fax: 0451 500 43604, E-Mail: martin.hennig@uksh.de*

## Harnblasenkarzinom

### Sicherheit und Lebensqualität bei gleichzeitiger transurethraler Resektion von Harnblasenkarzinom und Prostata

U ngefähr 75% der Patienten mit Harnblasenkarzinom präsentieren sich mit nicht-muskelinvasiver Erkrankung, die trotz lokaler Behandlung lebenslang rezidivieren und die Lebensqualität beeinflussen kann. Der Erkrankungsgipfel des Harnblasenkarzinoms fällt in das gleiche Alter wie das Auftreten einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Viele Männer, die unter einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom und einer BPH leiden, benötigen zu irgendeinem Zeitpunkt eine Operation aufgrund der Blasenentleerungsstörung. Die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) ist eine Standardbehandlung der BPH. Für eine gleichzeitige transurethrale Resektion des Harnblasentumors (TURBT) stehen nur begrenzte, retrospektive Daten zur Verfügung.

#### Ist die gleichzeitige Durchführung von TURBT und TURP bei

#### Männern mit Harnblasenkarzinom und BPH sicher und welchen Einfluss hat sie auf die Lebensqualität der Patienten?

In einer prospektiven klinischen Studie wurde die Tumorrückfallrate und die Lebensqualität von Männern untersucht, die eine TURBT plus TURP oder eine TURBT plus Tamsulosin erhielten. Zwischen 2011 und 2015 wurden 106 Männer mit Diagnose einer Harnblasen-Neoplasie und gleichzeitiger symptomatischer BPH mit Indikation zur Operation eingeschlossen und 85 tatsächlich behandelt.

#### Ergebnisse

Bei Patienten, die gleichzeitig einer TURBT und einer TURP unterzogen wurden betrug, die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Erkrankungsrückfall 17,7 Monate versus 16,64 Monate bei Patienten, die mit einer TURBT plus Tamsulosin behandelt

wurden. Insgesamt wurde bei 22 bzw. 27 Patienten der beiden Studienarme ein Rückfall beobachtet. Die Lebensqualität, der International Prostate Symptom Score (IPSS) und die maximale Harnflussrate (Qmax) 12 Monate nach der Operation waren unter TURBT plus TURP signifikant besser als unter TURBT plus Tamsulosin ( $p=0,004$ ).

#### Fazit

Die vorliegende Studie bestätigt, dass die gleichzeitige TURBT und TURP eine sichere Therapieoption für Männer mit Harnblasenkarzinom und symptomatischer BPH ist. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv wurde verlängert und die Lebensqualität verbessert. is ◀

*Dellabella M, Branchi A, Gasparri L, et al. 2018. Oncological safety and quality of life in men undergoing simultaneous transurethral resection of bladder tumor and prostate: results from a randomized controlled trial. World J Urol:doi.org/10.1007/s00345-018-2317-4.*

**Gleichzeitige TURBT und TURP ist eine sichere Therapieoption für Männer mit Harnblasenkarzinom und symptomatischer BPH.**

## Kastrationsrefraktärer Prostatakrebs (CRPC)

## Pembrolizumab-Monotherapie bei Docetaxel-refraktärem CRPC

Mit Pembrolizumab wurde bei einem geringen Teil einer unselektionierten Patientenkohorte mit Docetaxel-refraktärem mCRPC Anti-Tumor-Aktivität und Krankheitskontrolle bei vertretbarer Sicherheit erreicht. Für das Ansprechen auf PD-1/PD-L1-Inhibition war der PD-L1-Status allein nicht ausschlaggebend – weder bei nach RECIST messbarer, noch bei nach RECIST nicht messbarer Krankheit. Nach einem Jahr Pembrolizumab-Monotherapie profitierten noch gut 11% der Männer mit fortgeschrittenem Prostatakrebs von Remissionen und anhaltender Krankheitskontrolle.

Von der nicht randomisierten Phase-Ib-Studie KEYNOTE-028 Pembrolizumab bei fortgeschrittenen soliden Tumoren liegen die Ergebnisse aus der Kohorte mit einem Prostata-Adenokarzinom vor: Bei einem Teil der Patienten mit erheblich vorbehandeltem fortgeschrittenem PD-L1-positivem Prostatakrebs führte die Behandlung mit Pembrolizumab zu anhaltendem objektivem Ansprechen. Das Nebenwirkungsprofil wurde als vorteilhaft eingestuft (Hansen et al. 2018). Zur Bestätigung der antitumorösen Aktivität von Pembrolizumab beim fortgeschrittenen Prostatakrebs wurde im Jahr 2016 die Phase-II-Studie KEYNOTE-199 mit fünf Kohorten aus Docetaxel-refraktären Patienten gestartet. In ihr sollte die Effektivität einer Pembrolizumab-Monotherapie bei exzessiv vorbehandelten Männern mit Docetaxel-refraktärem, metastasiertem kastrationsrefraktärem Prostatakrebs mit und ohne PD-L1-Expression auf den Tumoren verglichen werden. Auf dem ASCO 2018 in Chicago konzentrierte sich Johann S. De Bono vom Royal Marsden Hospital, London, auf Ergebnisse der KEYNOTE-199-Studie aus den Kohorten 1-3.

Von der Gesamtzahl der Teilnehmer an KEYNOTE-199 waren 258 Patienten mit Docetaxel-refraktärem metastasiertem CRPC auf die Kohorten (K1–K3) verteilt worden:

K1: RECIST 1.1-definierte Krankheit PD-L1-positiv (n=131),  
K2: RECIST 1.1-definierte Krankheit PD-L1-negativ (n=67) und  
K3: Knochenmetastasen aber kein nach RECIST 1.1 definierter Tumor nachweisbar (n=60).

Die Studie war für 35 Zyklen Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen) respektive bis zur Progression konzipiert. Primärer Endpunkt der Studie war die von einem unabhän-

gigen zentralen Überprüfungsgremium festgestellte Gesamtansprechrate in den Kohorten 1 und 2 (einzeln und kombiniert).

Für K1, K2 und K3 betrug das mediane Follow-up Stand 13. Oktober 2017 8,1 Monate, 7,9 Monate bzw. 11,8 Monate. Alle Patienten hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0-2. Sie hatten zuvor  $\geq 1$  Hormontherapien der neuen Generation und 1-2 Chemotherapien (Docetaxel inbegriffen) erhalten.

PSA-Ansprechen trat sowohl bei PD-L1-positiven als auch bei PD-L1-negativen Patienten auf (Abb.). Davon hatten 10% einen Rückgang

des Baseline-PSA zwischen 30% und 100%. In den drei Kohorten zusammen hatten 11% der Patienten einen mehr als 50%igen PSA-Abfall. Von der unabhängigen zentral durchgeführten Beurteilung wurde radiographisches Ansprechen bei 2 Patienten der PD-L1-positive Kohorte als komplett, bei 5 (4%) Patienten als partiell und bei 22 (17%) Patienten als stabile Krankheit bestätigt. In der PD-L1-negativen Kohorte waren es entsprechend 0, 2 bzw. 14 Patienten. In allen Kohorten wurde Antitumoraktivität festgestellt. Die kohortenübergreifende Rate an Patienten, deren Krankheitskontrolle  $\geq 6$  Monate anhielt, betrug 11%. In den Kohorten K1 und K2 hatten 9% der Patienten eine  $\geq 30\%$ ige Reduzierung der Zielläsionen. In 48% der Fälle veränderten sich die Zielläsionen zwischen  $-30\%$  und  $+20\%$ . Der Anteil Responder war in einer Subgruppe Patienten erhöht, deren Tumore Genmutationen im Zusammenhang mit der DNA-Schadensregulierung aufwiesen.

Die Raten medikationsbezogener Nebenwirkungen der Grade 3-5 waren 13% in K1, 12% in K2 und 17% in K3. *Red. ◀*

Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. 2018. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 29:1807-1813.  
De Bono JS, Goh JCH, Ojamaa K, et al. 2018. KEYNOTE-199: Pembrolizumab (pembro) for docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 36 (15\_suppl):5007-5007.

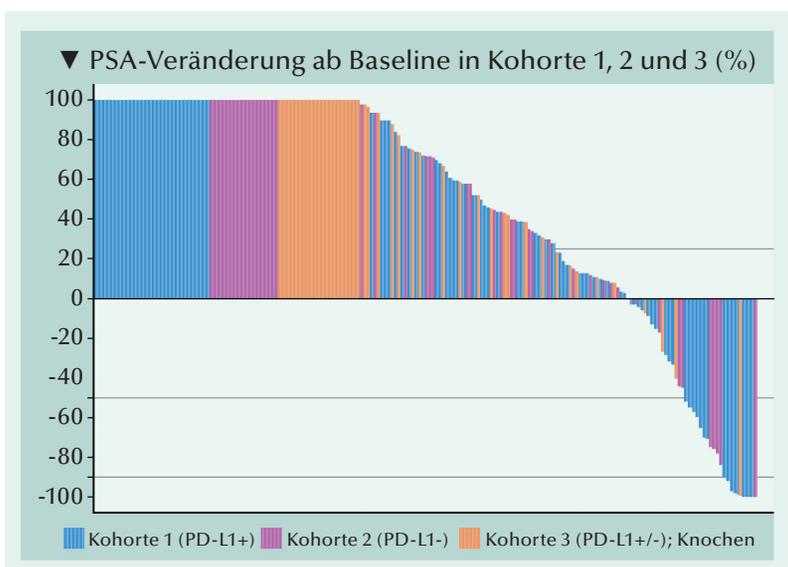


Abb.: Wasserfallplot des PSA-Ansprechens in allen drei Kohorten.

Harnblasenkrebs

## Sechs molekulare Subtypen mit unterschiedlicher Signalwegaktivität als Angriffsziele

Die molekulare Subtypisierung des Harnblasenkarzinoms wird im Hinblick auf eine präzisere Therapieallokation und personalisierte Therapien anhand zahlenmäßig expandierender Kohorten betrieben. Mit anwachsender Probenumfang erhöht sich die statistische Power bei der Identifizierung und Charakterisierung von Subtypen. Zugleich werden Verzerrungen durch die Probenauswahl minimiert. Von einer Arbeitsgemeinschaft wurde eine Zusammenstellung von 2.411 Blasenkrebs-Genexpressionsprofilen aus unterschiedlichen Quellen in Bezug auf spezifische molekulare Subtypen analysiert.

Allgemein zugängliche Genexpressionsdaten wurden vereint und neu analysiert. Da Hochrisiko-Tumore des nicht muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC) Eigenschaften des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (MIBC) aufweisen können, wurden NMIBC- und MIBC-Tumore gemeinsam analysiert. Damit werden Vergleiche zwischen den zwei Progressionswegen auf molekularer Ebene ermöglicht.

Anhand einer Clusteranalyse wurden in der Meta-Kohorte sechs molekulare Subtypen identifiziert: NEURAL (neuralartig), LUM (luminal), PAP (papillär), HER2L (HER2-artig), MES (mesenchymartig), SCC (einem Plattenepithelkarzinom gleichend). Sie werden als BOLD (bladder carcinoma subtype of large meta-cohort database) bezeichnet. In der gesamten Blasenkrebs-Kohorte wie auch gesondert nach NMIBC und MIBC ergaben sich mit BOLD unterschiedliche mediane Gesamtüberlebensergebnisse ( $p < 0,0001$ ; **Abb.**): PAP (>135 Mo), HER2L (107,7 Mo), NEURAL, LUM, MES (~90 Mo) und SCC (20,6 Mo).

Es überrascht wohl nicht, dass das Transkriptom seltenerer aggressiver Blasenkrebs-Varianten mit nicht-urothelialer Histologie dem mit ungünstiger Prognose behafteten Subtypen SCC, MES und HER2L ähnlich ist.

Anhand der BOLD-Klassifizierung von Blasenkrebs lassen sich für die Behandlung bestimmte Vorgehensweisen ableiten. Insbesondere NMIBC-Patienten mit PAP-Subtyp haben signifikant günstige Überlebensergebnisse und müssten daher weniger häufig überwacht werden.

Dagegen besteht bei HER2L, LUM, MES und SCC ein hohes Progressionsrisiko. Die Patienten sollten daher engmaschiger kontrolliert werden und benötigten eine aggressivere Behandlung. Eine erhöhte Expression von PD-1 und CTLA-4 bei NEURAL, MES und SCC macht sie prinzipiell zu Kandidaten für eine Behandlung mit PD-1/PD-L1- oder CTLA-4-Antagonisten. Doch bisherige Studien lassen keine Assoziation mit komplettem Ansprechen bei Anti-PD-1/PD-L1-Therapie erkennen. Allerdings haben HER2L-Tumore eine hohe Mutations- und Neoantigenlast, die ein dauerhaftes Ansprechen auf Immune-Checkpoint-Inhibition erwarten lassen. Bei der Heterogenität von Blasenkrebs scheint vielfach eher eine mehrgleisige Therapie erfolgversprechend zu sein. Das zeigen z.B. MES und SCC, deren PD1- und CTLA-4-Signalwege zwar hochaktiv sind, die zugleich aber auch erhöhte Angiogenese, TGF- $\beta$ -Signalfunktion und erhöhte Infiltration von

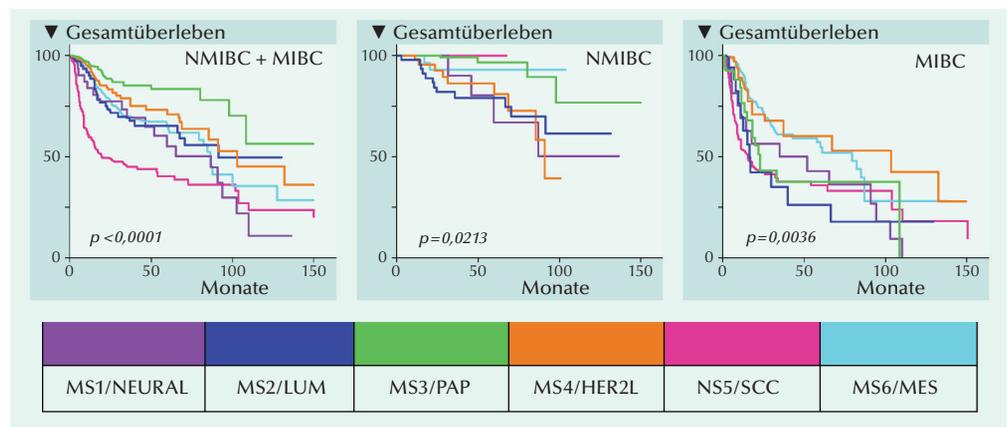
immunsuppressiven Makrophagen M2 aufweisen. Letztere stehen mit ausbleibendem Ansprechen auf Immuntherapien in Verbindung.

Als praktikable Behandlungsoptionen empfehlen sich stattdessen Kombinationen eines Immun-Checkpoint-Inhibitors mit einem Inhibitor der Rezeptor-Tyrosinkinase AXL bei MES-Tumoren, einem Anti-TGF- $\beta$ -Antikörper bei MES- und SCC-Tumoren oder einem Androgenrezeptor (AR)-Inhibitor in MES- und SCC-Tumoren.

Mögliche weitere Subtyp-spezifische Therapieziele könnten bei PAP-Tumoren die Fibroblastenrezeptor-3 (FGFR3)-Achse, bei HER2L- und LUM-Tumoren die ERBB2-Amplifikation und in NEURAL-, MES- und SCC-Tumoren die COX2-befeuerte Wundheilungsreaktion sein. *Red. ◀*

Tan TZ, Rouanne M, Tan KT et al. 2018. Molecular subtypes of urothelial bladder cancer: results from a meta-cohort analysis of 2411 tumors. *Eur Urol* <https://doi.org/10.1016/j.euro.2018.08.027> [Epub ahead of print].

**Harnblasenkrebs wurde anhand von 2.411 Genexpressionsprofilen in sechs molekulare Subtypen mit unterschiedlichen molekularen Charakteristika untergliedert. Nicht muskelinvasiver Blasenkrebs mit hohem Progressionsrisiko weist molekulare Merkmale von muskelinvasivem Blasenkrebs auf.**



**Abb.:** Kaplan-Meier-Analysen des Gesamtüberlebens gesondert nach BOLD-Subtypen in der NMIBC + MIBC-, der NMIBC- und der MIBC-Kohorte.

Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase

Pembrolizumab neoadjuvant vor radikaler Zystektomie

Mit neoadjuvatem Pembrolizumab erreichten 42% aller Patienten mit MIBC das pT0-Stadium. Bei Tumoren mit einer prätherapeutischen Mutationslast von  $\geq 15$  Mut/Mb in TURB-Proben war ein Erreichen des pT0-Stadiums am wahrscheinlichsten.

Empfohlener Behandlungsstandard bei muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) ist die radikale Zystektomie (RZ) mit beidseitiger pelviner Lymphadenektomie. Bei Patienten, die für Cisplatin in Frage kommen, sollte dem eine neoadjuvante Chemotherapie vorausgehen. Allerdings ist davon auszugehen, dass nur etwa 20% der dafür geeigneten Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. In jüngerer Zeit hat sich das therapeutische Potenzial für Patienten mit Urothelkarzinom durch die Einführung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren deutlich erweitert. Damit ließe sich die Kurzbehandlung mit einer Immuntherapie vor der RZ in das neoadjuvante Behandlungskonzept bei nicht metastasiertem MIBC integrieren. Diesbezüglich sollte die Wirksamkeit von Pembrolizumab als neoadjuvante Immuntherapie vor der RZ bei MIBC ermittelt werden.

Die Patienten der Phase-II-Studie PURE-01 hatten überwiegend ein urotheliales Karzinom ( $cT\leq 3bN0$ ). Sie erhielten vor der RZ drei Zyklen Pembrolizumab 200 mg Q3W. Primärer Endpunkt in der Intention-to-treat-Population war pathologisch komplettes Ansprechen (pT0). Biomarker-Analysen umfassten die programmed death-ligand 1 (PD-L1)-Expression anhand des mit dem „Dako 22C3 pharmDx“-Assay immunhistochemisch ermittelten kombinierten positiven Score (CPS), die Genom-Sequenzierung und die Immungen-Expression.

Von Februar 2017 bis März 2018 wurden an zwei Mailänder Zentren 50 Patienten rekrutiert. Von ihnen waren 46 (92%) für eine Cisplatin-Chemotherapie geeignet. Zwei nicht für Cisplatin in Frage kommende Patienten wurden aufgenommen, obwohl bei ihnen Indizien für Nodalpositivität vorlagen.

Bei zehn Patienten (20%) lag eine pathologische Lymphknotenbeteiligung vor. In fünf Fällen kam

es zu Therapieversagen (kein radiologisches Ansprechen [n=4] und Absetzen von Pembrolizumab aufgrund Grad-3-Transaminitis [n=1]). Für sie war eine sequentielle Chemotherapie mit Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) vorgesehen. Zwei dieser Patienten wurden mit der Chemotherapie auf pTis heruntergestuft. Zum Zeitpunkt des Datenabschlusses (10. Juni 2018) betrug das mediane Follow-up 6,2 Monate. Die mediane Behandlungsdauer mit Pembrolizumab betrug 63 Tage (57–70 Tage). Ein Patient erlitt einen Grad-3-Transaminaseanstieg und beendete die Behandlung mit Pembrolizumab. Alle Patienten unterzogen sich der RZ.

Bei 21 Patienten (42%) wurde ein pT0-Stadium erreicht. In drei Fällen waren es pTa, in zwei Fällen pTis und in einem Fall pT1. Damit konnten die Tumoren von 27 Patienten auf nicht muskelinvasiv heruntergestuft werden. Bei 19 Patienten (54,3%) mit einem PD-L1-CPS  $\geq 10\%$  aber nur zwei Patienten (13,3%) mit einem CPS  $< 10\%$  wurde pT0 erreicht.

Die TURB-Proben aller Patienten wurden retrospektiv analysiert. Fünfunddreißig Patienten (70%) hatten einen PD-L1-CPS  $\geq 10\%$ . Die mediane Tumormutationslast bei allen Patienten betrug 11,4 Mut/Mb. Bei 19 Patienten (54,3%) mit einem PD-L1-CPS  $\geq 10\%$  wurde pT0 erreicht, während es nur zwei Patienten (13,3%) mit einem CPS  $< 10\%$  waren. Es bestand eine signifikante nicht lineare Assoziation zwischen Tumormutationslast und pT0-Ansprechen, mit einem Cutoff bei 15 Mut/MB.

Insgesamt 26 Patienten (52%) hatten deletäre DNA-Schadensregulierungen (DNA damage response and repair, DDR)- oder *RB1*-Genmutationen (Abb.). In diesen Fällen lag die mediane Tumormutationslast höher als in Fällen ohne solche Mutationen (median 13,2 vs. median 9,7 Mut/Mb;  $p=0,008$ ). Bei der Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren waren bereits zuvor Alterationen in DDR-Genen mit klinischem Benefit in Zusammenhang gebracht worden. Eine zwischen mutierten Einzelgenen, Die Assoziation eines Einzelgens mit pT0-Ansprechen wurde nur für *PBRM1* nachgewiesen (Abb.). Red. ◀

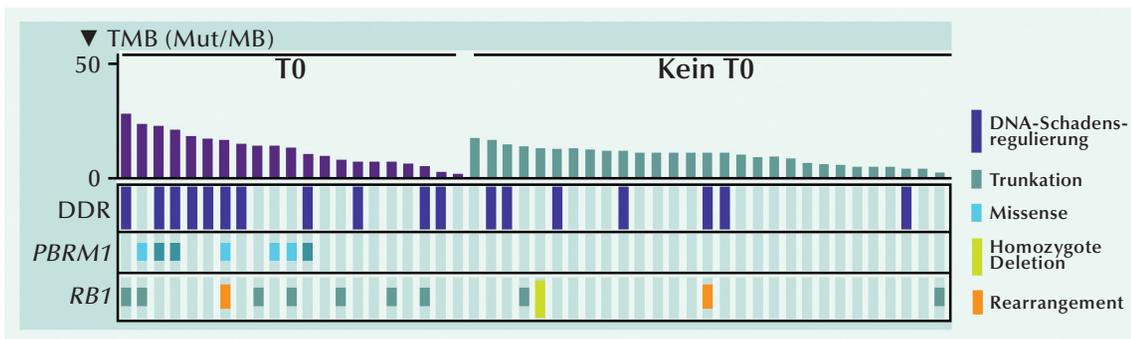


Abb.: Spektrum der deletären Mutationen in DNA-Schadensregulierungen (DNA damage response and repair, DDR)-Genen sowie der *RB1*- und *PBRM1*-Mutationen in prätherapeutischen Tumoren aller Patienten, gesondert nach pathologischem Ansprechen auf Pembrolizumab.

Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. 2018. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): An open-label, single-arm, phase II study. J Clin Oncol DOI: 10.1200/JCO.18.01148.

## Harnblasenkarzinom

## Intraarterielle Chemotherapie fördert Harnblasenerhalt bei Tumoren im Stadium T1

Bei nicht muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) hat sich die adjuvante intravesikale Therapie mit Bazillus Calmette-Guérin (BCG) zur Vermeidung von Rezidiven gegenüber der intravesikalen Chemotherapie als überlegen herausgestellt. Da die BCG-Behandlung in China erst 2015 für Hochrisiko-Patienten mit Harnblasenkarzinom zugelassen worden ist, kam alternativ die intraarterielle Chemotherapie zur Verringerung des Rezidivrisikos zur Anwendung. Mit dieser Methode wird eine konzentrierte Wirkung auf die Harnblasenläsion bei reduzierter systemischer Toxizität erreicht. Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) überzeugten zudem nachgewiesene Erfolge beim Blasenerhalt. In der aktuellen Studie wurde retrospektiv die Effektivität einer intraarteriellen Chemotherapie bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom im Stadium T1 erfasst.

Die Studienkohorte bestand aus 238 Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium T1, die in den Jahren 2000 bis 2015 an der Sun Yat-sen Universität in Guangzhou (China) behandelt worden waren. Von ihnen hatten 97 einen Hochrisiko-T1-Tumor nach EAU-Guidelines. 35 Patienten unterzogen sich unmittelbar der radikalen Zystektomie (RZ-Gruppe). 62 weitere Hochrisiko-T1-Patienten verweigerten eine RZ und wurden intraarteriell mit Gemcitabin/Cisplatin-Chemotherapie behandelt (GC-Gruppe). Von den restlichen 141 Patienten, die weder in eine RZ noch in eine intraarterielle Chemotherapie einwilligten, gehörten 90 der höchsten Risikogruppe an. Sie wurden blasenerhaltend operiert und er-

hielten eine intravesikale Epirubicin-Chemotherapie (IVC-Gruppe).

Sowohl die Dauer der Rezidivfreiheit als auch die Dauer der Progressionsfreiheit waren bei intraarterieller Chemotherapie signifikant länger als bei intravesikaler Chemotherapie (HR=0,568;  $p=0,012$ ) bzw. (HR=0,364;  $p=0,004$ ). Zugleich konnte in mehr Fällen die Harnblase erhalten werden (HR=0,403;  $p=0,004$ ).

Bei den insgesamt 187 Patienten in der höchsten Risikogruppe für T1-Blasenkarzinome waren die Dauer der Rezidivfreiheit und die Dauer der Progressionsfreiheit (Abb. 1) in der GC-Gruppe im Vergleich zur IVC-Gruppe signifikant länger. Die krebspezifischen Überlebensraten der in der Gruppe mit intraarterieller GC-Chemotherapie

und der Gruppe mit unmittelbarer RZ unterschieden sich nicht signifikant (78,8 vs. 93,9%;  $p=0,383$ ; Abb. 2). Bei 9 der 62 Hochrisiko-Patienten in der IVC-Gruppe schlug die intraarterielle Chemotherapie fehl, so dass sie mit Verzögerung radikal zystektomiert wurden. Ihre krebspezifische Überlebensdauer war gegenüber der bei den Patienten mit unmittelbarer RZ nicht signifikant verkürzt ( $p=0,283$ ).

Während der intraarteriellen Chemotherapie-Phase brachen nur drei Patienten (4,8%) die Studie ab, zwei aufgrund von hämatologischen Toxizitäten und einer aus persönlichen Gründen.

Red. ◀

Liu Z, Ye Y, Li X et al. 2018. The effects of intraarterial chemotherapy on bladder preservation in patients with T1 stage bladder cancer. World J Urol 36:1191-1200.

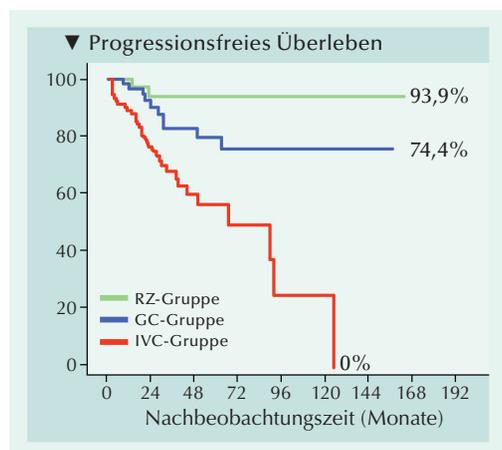


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens bei Patienten der RZ-, GC- und IVC-Gruppe mit einem Hochrisiko-T1-Tumor (n= 35, 62 bzw. 90).

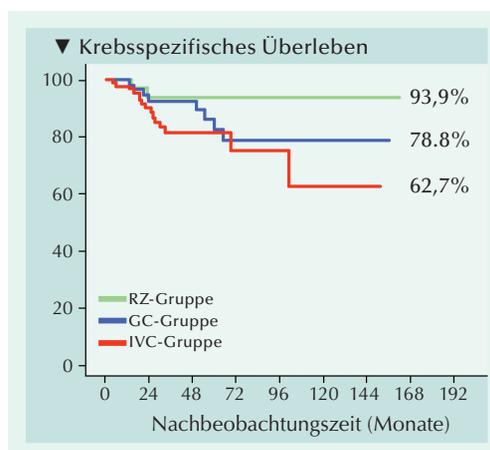


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven des krebspezifischen Überlebens bei Patienten der RZ-, GC- und IVC-Gruppe mit einem Hochrisiko-T1-Tumor (n= 35, 62 bzw. 90).

Die intraarterielle Gemcitabin/Cisplatin-Chemotherapie war der intravesikalen Instillation von Epirubicin hinsichtlich Rezidivfreiheit, Progressionsfreiheit und krebspezifischer Überlebensdauer überlegen. Diese adjuvante Behandlungsmethode könnte für Patienten mit einem Blasenkarzinom im Stadium T1 eine alternative Option mit der Aussicht auf den Erhalt der Blase sein.

## Milde Analgetika können endokrine Hodenfunktionen beeinträchtigen

Bei Einnahme von Ibuprofen führten Veränderungen der endokrinen Hodenfunktion zu kompensiertem Hypogonadismus. Anhand von explantiertem Hodengewebe wurde nachgewiesen, dass das endokrine Potenzial von Leydig- und Sertoli-Zellen durch transkriptionelle Repression supprimiert wird.

Die Zunahme von Reproduktionsstörungen bei jüngeren Männern wird mit endokrinen Disruptoren in Verbindung gebracht. Von den in den Hoden von Leydig-Zellen produzierten Androgenen und anderen Hormonen hängen sowohl die männliche Reproduktionsfunktion als auch die allgemeine Gesundheit ab. Es war bekannt, dass die Exposition mit milden Analgetika in utero zu antiandrogenen Effekten und kongenitalen Missbildungen führen kann. Nicht bekannt war hingegen, ob auch die Einnahme solcher Analgetika schädigende Effekte bei erwachsenen Männern bewirken kann. Milde Analgetika wie Paracetamol, Aspirin und Ibuprofen, die bei Schmerzen aller Art, Fieber und Arthritis von der allgemeinen Bevölkerung wie auch von Athleten bevorzugt eingenommen werden, gehören zu den am häufigsten angewandten Pharmaka weltweit. Die aktuellen Untersuchungen konzentrierten sich darauf, inwieweit Beeinträchtigungen der hypophysär-testikulären Achse wie insbesondere der Testosteron-Produktion mit der Einnahme von Ibuprofen im Zusammenhang stehen.

Das Studiendesign sah die Kombination von drei Methoden vor: (I) Randomisierte kontrollierte Prüfung; (II) ein Ex-vivo-Organmodell unter Verwendung humaner Hodenexplantate und

(III) ein In-vitro-Modell mit einer steroidogenen Zelllinie menschlichen Ursprungs.

In-vivo: Untersuchungen wurden mit gesunden 18 bis 35-jährigen Männern durchgeführt, die über sechs Wochen entweder täglich 2 x 600 mg Ibuprofen oder Placebo erhielten.

Ex-vivo: Hoden-Explantate stammten von Prostatakrebs-Patienten (46,9±4,4 Jahre).

In-vitro: Die humane steroidbildende adrenokortikale Karzinomzelle NCI-H295R gilt als das beste In-vitro-Modell für Steroidogenese beim Menschen.

Konzentration an Steroidhormon-bindendem Globulin (SHBG) berechnet. Beide Spiegel wurden von der Ibuprofen-Behandlung nicht verändert (Abb. A, B).

### Ibuprofen inhibiert die Steroidsynthese ex vivo und in vitro.

Direkte Analgetika-Effekte wurden an Hoden-Explantaten ermittelt. Diese wurden Ibuprofen in Dosen von  $10^{-9}$ – $10^{-4}$  M ausgesetzt – entsprechend den Spiegeln, die bei oraler Einnahme im Plasma erreicht worden waren. Im Vergleich mit Explantaten ohne Behandlung mit Ibuprofen, war die endokrine Kapazität der Leydig-Zellen bei Exposition mit Ibuprofen supprimiert. Die Testosteronspiegel sanken nach 24- und 48-stündiger Exposition mit Ibuprofen dosisabhängig signifikant ab. Bei der Untersuchung der Genexpression im Zusammenhang mit der Steroidhormon-Produktion in den Hoden zeigte sich sowohl die  $\Delta 4$ - als auch die  $\Delta 5$ -Steroidkaskade supprimiert.

Bei Exposition der NCI-H295R-Zellen mit Ibuprofen wurden der CYP17A1-Lyase nachfolgende Androgene (Androstendion, Testosteron) signifikant reduziert gebildet. Die mRNA-Expression der mit der Steroidogenese assoziierten Gene war deutlich herunterreguliert. Red. ◀

Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL, et al. 2018. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. PNAS E715–E724.

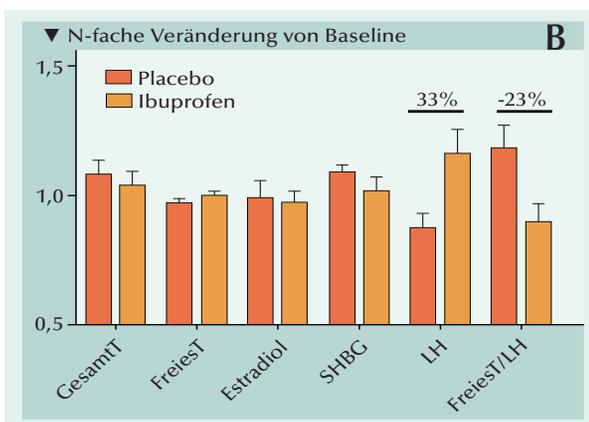
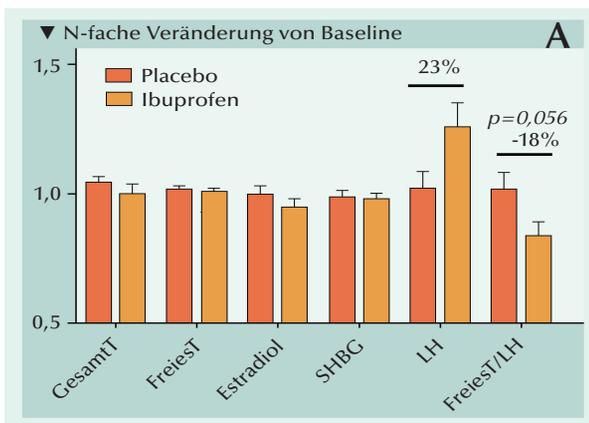


Abb. A, B: Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH) durch Ibuprofen. N-fache Veränderung auf der Leydigzell-hypophysären Achse bei Beendigung der Interventionsperiode mit Ibuprofen nach 14 Tagen (A) und nach 44 Tagen (B). \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ .

### Ibuprofen bewirkt einen Zustand von kompensiertem Hypogonadismus

Die Verabreichung von Ibuprofen führte zu Plasmaspiegeln von 25 bis 35  $\mu\text{g/ml}$  ( $\sim 1,2\text{--}1,7 \times 10^{-4}$  M); höchster Spiegel 100  $\mu\text{g/ml}$  ( $4,85 \times 10^{-4}$  M).

Die Spiegel des Testosterons und der seines Derivats  $17\beta$ -Estradiol änderten sich bei den Männern unter Ibuprofen-Gabe weder nach 14 Tagen noch bis zum Abschluss der Studie nach 44 Tagen. Im Gegensatz dazu war der Spiegel des (Luteinisierendes Hormon) LH-Spiegels nach 14 Tagen im Vergleich mit Placebo um 23% und nach 44 Tagen um 33% signifikant angestiegen. Diese Konstellation lässt das Vorliegen eines kompensierten Hypogonadismus bereits nach 14 Tagen erkennen (Abb. A). Der Spiegel an freiem Testosteron wurde anhand der



## Sekundäranalyse der Testosterone Trials

## Testosteronsubstitution bei älteren Männern mit Mobilitätseinschränkung

Testosteron-behandelte Männer berichteten durchweg Verbesserungen ihrer Fähigkeiten beim Gehen. Bescheidene Zuwächse der Strecke beim 6-Minuten-Gehtest wurden unter Testosterontherapie bei allen an den TTrialen beteiligten Männern registriert. Stürze kamen in der Testosteron- und der Placebo-Gruppe gleichverteilt vor. Testosteroneffekte hinsichtlich der Mobilität standen im Zusammenhang mit der Schrittgeschwindigkeit zu Baseline und der selbst eingeschätzten Mobilitätseinschränkung.

Im Rahmen einer Reihe Placebo-kontrollierter Studien, der so genannten Testosterone-Trials (TTrials), wurde in einer der insgesamt sieben Prüfungen der Einfluss einer Testosteronsubstitution auf die körperliche Funktion bei mobilitätseingeschränkten Männern mit niedrigem Testosteronspiegel untersucht (Physical Function Trial, PFT). Anhand von Daten der PFT und der gesamten TTrial-Studienpopulation sollte ermittelt werden, ob der Testosteron-Effekt auf Mobilität auch von der Gehgeschwindigkeit zu Baseline, der Mobilitätseinschränkung oder anderen Faktoren auf Teilnehmerebene abhing.

Die TTrialen wurden mit insgesamt 790 Männern im Alter 65+ durchgeführt. Zwei der Bestimmungen ihres Gesamttestosterons lagen unter 2,75 ng/ml (9,5 nmol/l). Bei 390 Männern lag eine Mobilitätseinschränkung vor und ihre Gehgeschwindigkeit unterschritt 1,2 m/s. Sie waren die Teilnehmer der PFT. Die Studienteilnehmer erhielten verblindet 12 Monate lang täglich entweder 1% Testosteron-Gel oder ein Placebo-Gel. Primäres Studienziel des PFT war das Anwachsen der 6-Minuten-Gehtest (6MGT)-Strecke von 50 m oder mehr. Die aktuelle Analyse erfasst absolute Veränderungen der 6MGT-Strecke, die körperliche Funktionsfähigkeit nach der Short Form (36) des Gesundheitsfragebogens (PF10)-Score, den allgemeinen Veränderungseindruck des Patienten (PGIC) und Stürze.

Wie bereits zuvor berichtet, verbesserte sich die 6MGT-Strecke in der

TTrial-Gesamtpopulation (n=790) bei den mit Testosteron behandelten Männern signifikant mehr als in der Placebo-Gruppe. Auf die PFT-Teilnehmer traf das allerdings nicht zu. Unter den TTrial-Teilnehmern, die nicht der PFT angehörten, waren der Anteil Männer, deren 6MGT-Strecke sich um mindestens 50 m verlängerte (Behandlungseffekt 2,22;  $p=0,0062$ ) und die absolute Veränderung der Gehstrecke (Behandlungseffekt 8,9 m,  $p=0,010$ ) in der Testosteron-Gruppe stärker als in der Placebo-Gruppe. Wie bereits zuvor berichtet, verbesserten sich bei allen Männern der TTrialen und bei den Männern der PFT die körperliche Funktionsfähigkeit nach PF10 (Abb. A bzw. B) wie auch PGIC und Stürze in der Testosteron-Gruppe jeweils in stärkerem Maße als in der Placebo-Gruppe.

Bei den nicht an der PFT beteiligten TTrial-Teilnehmern verbesserte sich der PF10-Score mit einer Ef-

fekt-Größe von 4,0;  $p=0,0019$ ). Die Verbesserungen der 6MGT-Distanz bei den mit Testosteron behandelten Männern mit einer Gehgeschwindigkeit zu Baseline von 1,2 m/s oder darüber und der PF10-Score waren signifikant höher als bei den Männern mit Placebo-Gabe (Behandlungseffekte 14,2 m;  $p=0,0004$ ) (bzw. 4,9;  $p=0,0005$ ).

Testosteron-behandelte Männer, die Mobilitätsbeschränkungen angaben, verbesserten ihre 6MGT-Strecke (7,6 m;  $p=0,0237$ ) und den PF10-Score (3,6;  $p=0,0018$ ) deutlich mehr als diejenigen im Placebo-Arm. Sie nahmen auch eher Verbesserungen ihrer Gehfähigkeit wahr (PGIC). Das galt sowohl für die PFT-Kohorte (Ausmaß des Effekts 2,21;  $p=0,0018$ ) als auch für die übrigen TTrial-Teilnehmer (3,01;  $p=0,0006$ ).

Veränderungen der 6MGT-Strecke waren signifikant mit Veränderungen des Gesamttestosterons, des freien Testosterons des Dihydrotestosterons und der Hämoglobin-Konzentration assoziiert.

Die Häufigkeit von Stürzen während des Behandlungszeitraums war in beiden Behandlungsarmen der TTrialen gleichverteilt. Jeweils 103 Männer (27%) von 380 in beiden Gruppen analysierten Teilnehmern waren zumindest einmal gestürzt.

Red. ◀

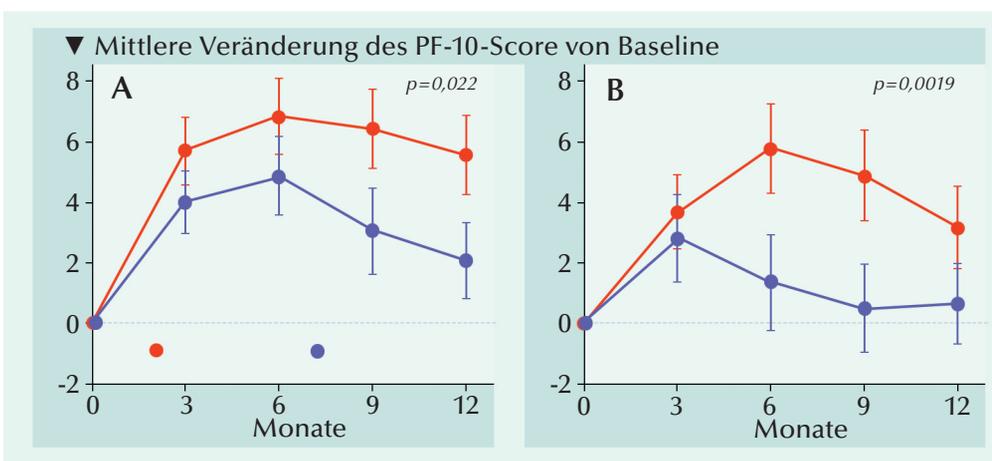


Abb.: Veränderungen des PF10-Scores bei den Teilnehmern des PFT (A) und den übrigen TTrial-Teilnehmern (B).

Bhasin S, Ellenberg SS, Storer TW, et al. 2018. Effect of testosterone replacement on measures of mobility in older men with mobility limitation and low testosterone concentrations: secondary analyses of the Testosterone Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:879-890.

## Aktuelle Studien bestätigen kardiovaskuläre Sicherheit bei indizierter Testosterontherapie

Als Reaktion auf zwei Beobachtungsstudien, in denen für Männer im Abgleich mit Verschreibungsdaten von Testosteronpräparaten eine erhöhte Herzinfarkt- und Apoplex-Mortalität errechnet worden war, veranlasste die US-Arzneimittelbehörde FDA die Aufnahme von Sicherheitshinweisen in die Patienteninformation der Präparate zur Testosteronsubstitution. Zugleich wurden Restriktionen bei der Verschreibungspraxis an jüngere Männer mit bedingter Kenntnis über die ursächlichen/auslösenden Faktoren eines Testosteronmangels angemahnt.

Ein Risikobewertungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA hatte keine eindeutigen Anhaltspunkte für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko erbracht, sofern testosteronhaltige Arzneimittel eine zulassungsgemäße Anwendung finden. Zudem wurde von der European Medicines Agency's (EMA) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) festgehalten, dass Testosteronmangel selbst das Risiko für Herzprobleme erhöhen könne. Um den Studien mit widersprechenden Ereignissen Rechnung zu tragen, wurde die Produktinformation der Präparate zur Testosteronsubstitution auf Empfehlung der PRAC auch in Europa mit Warnhinweisen für diejenigen versehen, bei denen ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme bestehen kann. Darin sollte auch klar zum Ausdruck kommen, dass Testosteron nur angewendet werden solle, wenn ein anormal niedriger Spiegel des Hormons nachgewiesen wurde und entsprechende Symptome vorliegen. Aktuell wurde eine neuerliche Bewertung der 2015er Sicherheitshinweise anhand nachfolgend publizierter Studien vorgenommen.

Die systematische Literaturrecherche ergab 23 sachdienliche Studien zur Testosterontherapie, die im Zeitraum nach der Sitzung des Beratungsausschusses der FDA im September 2014 bis einschließlich Juni 2017 neu erschienen sind. Diese umfassen 12 klinische Prüfungen und 11 Anwendungsbeobachtungen.

Ab Februar 2016 erschienen die Ergebnisse einer Reihe multizentrischer Placebo-kontrollierter Studien – den Testosterone Trials (TTrials) – in denen die teilnehmenden Männer mit Testosterondefizit nach einjähriger Intervention mit Testosteron oder Placebo ein weiteres Jahr hinsichtlich der Sicherheitsbelange überwacht worden sind.

Es bestätigten sich die hinreichend bekannten positiven Effekte der Testosteronsubstitution auf die Sexualfunktion. Die mit Testosteron behandelten Männer profitierten von vermehrtem Sexualverlangen und gesteigerter sexueller Aktivität. Der Benefit machte sich auch in erhöhter körperlicher Aktivität und verbesserter Stimmungslage bemerkbar.

Die Befunde zur Therapiesicherheit aus den klinischen Prüfungen ergaben für die Testosterontherapie

ein gegenüber Placebo vorteilhaftes Sicherheitsprofil. In den Testosterone Trials wurden bei insgesamt 790 Männern im Alter 65+ mit Testosteronmangel ungeklärter Ätiologie, die über ein Jahr entweder Testosteron-Gel oder Placebo erhielten, weniger ernste kardiovaskuläre Ereignisse unter Testosteron-Therapie als bei Placebo-Gabe registriert (9 versus 16).

Mehrere große Beobachtungsstudien kamen zu dem Ergebnis, dass die Testosterontherapie mit einer Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang steht. Ein Bericht stellte heraus, dass sowohl kardiovaskuläres als auch Mortalitätsrisiko mit zunehmender Therapiedauer stetig abnehmen. In zwei Beobachtungsstudien kam man zu einem deutlich geringeren Hazard Ratio für ernste kardiovaskuläre Ereignisse bei Männern mit normalisierten Testosteronspiegeln unter der Testosteronsubstitution gegenüber Männern, deren Testosteronspiegel wohl aufgrund suboptimaler Behandlung insuffizient geblieben war.

Unter den nach der Abänderung von Patienteninformationen erschienenen Studien war keine, die Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Testosterontherapie ge-

liefert hätte. Die Befunde sprechen bei indizierter Testosterontherapie indes für neutrale oder sogar protektive kardiovaskuläre Effekte.

Ein systematischer Review mit Metaanalyse bezüglich des kardiovaskulären Risikos bei Testosterontherapie gegenüber Placebo, mit 24 randomisierten, kontrollierten Studien aus dem Zeitraum bis 2014 (Corona et al., 2014) hatte bereits vor der FDA-Intervention keine ursächliche Rolle einer Testosteronsubstitution für kardiovaskuläre Ereignisse erkennen lassen. Damit übereinstimmend wurde auch in einer neuerlichen Metaanalyse mit 30 randomisierten, kontrollierten Studien (Alexander et al., 2017) kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Testosteronsubstitution gegenüber Placebo ermittelt.

Red. ◀

Die Autoren belegen anhand einer Analyse aktueller Studien, dass sich bei Männern mit indizierter Testosterontherapie kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachweisen lässt. Die Normalisierung des Testosteronspiegels bei symptomatischen Männern kann sogar zur Erniedrigung des kardiovaskulären Risikos beitragen.

Miner M, Morgentaler A, Khera M, Traish AM, et al. 2018. The state of testosterone therapy since the FDA's 2015 labelling changes: Indications and cardiovascular risk. Clin Endocrinol 89:3–10.

Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. 2014. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf 13:1327-1351.

Alexander GC, Iyer G, Lucas E, et al. 2017. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: a systematic review and meta-analysis. Am J Med 130:293-305.

## Hypogonadismus bei Miktionsbeschwerden Mit Testosteronausgleich den Progress von BPH und Prädiabetes aufhalten?

**A**dipositas und metabolisches Syndrom (MetS) verschlechtern obstruktive Blasenentleerungsstörungen (LUTS) bei benigner Prostatahyperplasie (BPH). Häufig liegt gleichzeitig ein symptomatischer Hypogonadismus vor. Eine Testosterontherapie wirkt sich bei diesen Patienten nicht negativ auf die LUTS-Symptomatik aus, sondern kann sie sogar im Einzelfall verbessern. Erste Ergebnisse einer Registerstudie lassen zudem darauf hoffen, dass sich durch die Hormonsubstitution ein Progress von (Prä-)Diabetes bremsen lässt.

Der Wegfall von LUTS als Kontraindikation für einen Testosteronausgleich ist eine der wichtigsten Neuerungen in den aktualisierten Leitlinien der European Association of Urology (EAU) zum Männlichen Hypogonadismus [1], erklärten Experten beim International Congress on Men's Health Anfang Oktober in Wien. Eine frühzeitige Testosterontherapie könnte sogar die chronische intraprostatiche Inflammation bremsen, die laut einer Studie [2] mit Schweregrad und Progression der BPH assoziiert ist. Ergebnisse einer Pilotstudie [3] aus Florenz weisen nun darauf hin, dass so möglicherweise langfristig eine Operation hinausgezögert oder vermieden werden könnte.

### Testosteron vermindert chronische Inflammation im prostatistischen Gewebe

Von den 120 in die Studie [3] eingeschlossenen BPH-Patienten mit MetS wiesen etwas mehr als die Hälfte (60%) einen Hypogonadismus auf. Vor der geplanten Operation erhielten 34 Patienten Placebo-kontrolliert ein Testosteron-Gel (2%, 50 mg/Tag), berichtete Dr. Giulia Rastrelli. Im Vergleich zu den 38 Kontrollen waren nach 24 Wochen die Entzündungsmarker im prostatistischen Gewebe signifikant zurückgegangen. Das Prostatavolumen hatte zwar zugenom-

men, die LUTS-Symptomatik hatte sich jedoch nicht verschlechtert. Im IPSS (International Prostate Symptom Score) zeigte sich in der Domäne der störenden Symptome (Symptom bother) sogar eine Verbesserung.

### Keine LUTS-Verschlechterung bei Testosteronausgleich

Wie Prof. Ulrich Wetterauer (Freiburg) darlegte, verbessert die Testosterontherapie das MetS, das seinerseits die LUTS fördert. Dass der Testosteronausgleich bei hypogonadalen BPH-Patienten die LUTS nicht verschlechtert, ist für den Urologen hinreichend belegt – unter anderem durch eine Metaanalyse von 14 Placebo-kontrollierten Studien mit mehr als 2.000 Patienten [4] und die über 36 Monate laufende RHYME-Studie [5]. Eine aktuelle Studie [6] dokumentiert bei Patienten mit LUTS und Erektionsproblemen (ED) sowie symptomatischem Testosteronmangel (Aging-Male-Score [AMS] >27) nach dreimonatiger Therapie mit 1%-igem Testosteron-Gel wie Testogel® (50 mg Testosteron/Tag) vs. Placebo einen signifikant verminderten AMS (52,1 → 18,4), eine Verbesserung des IIEF-5 (International Index of Erectile Function, 15 → 19,6) und des Uroflow (16,4 → 18,4 ml/s).

### Sexualprobleme: frühe Marker von Gesundheitsproblemen

Die medikamentöse Therapie von LUTS (Alpha-Blocker, 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren) kann zu Sexualstörungen führen. Diese sind als Einzelsymptom der häufigste Grund für die Konsultation eines Arztes, so Prof. Michael Zitzmann (Münster) und sollten immer als Warnsignal verstanden werden: Erektionsprobleme weisen häufig auf eine endotheliale Dysfunktion hin und stellen somit Risikomarker für

kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Libidoverlust kann ein erstes Zeichen für einen latenten Hypogonadismus sein. Eine Ejaculatio praecox wiederum wird mit Depressionen in Verbindung gebracht. Insgesamt besteht damit ein großes Potenzial in der Prävention, so das Fazit der Referenten zur Männergesundheit.

### Langfristige Therapie bessert (prä-)diabetische Stoffwechsellaage

Erstmals wurden jetzt auch Registerdaten präsentiert, wonach unter langfristiger (rund acht Jahre) Testosterongabe das Risiko für die Progression eines Prädiabetes zum Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) sinkt. Wie Prof. Farid Saad (Berlin/Ajman) berichtete, erhielten 220 von 303 hypogonadalen Patienten mit Prädiabetes eine Testosterontherapie. Von 83 Patienten, die dies nicht wünschten, entwickelten 40% langfristig einen DMT2, in der Testosterongruppe hingegen kein einziger Patient [7]. Hier normalisierte sich bei 90% im Verlauf der Therapie sogar die prädiabetische Stoffwechsellaage (HbA1c <5,7%).

In einer weiteren Registerstudie wiesen etwa 133 von 400 hypogonadalen Patienten (33%) einen manifesten DMT2 zu Beginn der Testosterontherapie auf. Langfristig wurde bei 16 von 133 Patienten (12%) eine Remission des DMT2 dokumentiert [8]. Bei Baseline waren diese Patienten im Mittel 60,1 Jahre alt und erhielten orale Antidiabetika (Metformin), fünf zusätzlich Insulin. Die antidiabetischen Medikamente konnten nach im Mittel 6,2 Jahren unter Testosterontherapie abgesetzt werden. Red. ◀

*Quelle: International Congress on Men's Health, Wien, 5.-6. Oktober 2018. Veranstalter: Postgraduate International School of Men's Health.*

Literatur online unter:  
[www.andrologien.info/uros/meldungen/aa\\_2018\\_testosteron+luts.php](http://www.andrologien.info/uros/meldungen/aa_2018_testosteron+luts.php)

## Funktioneller Hypogonadismus und die Testosterongabe

**Der Verbrauch von Testosteronpräparaten steigt seit Jahren ständig an – ist das eigentlich berechtigt?**

Der klassische organische Hypogonadismus jedenfalls betrifft weniger als 0,5% der Männer, berichtete Prof. Dr. Sven Diederich vom Berliner MVZ Medicover auf der Tagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Adipositas-Gesellschaft im November in Wiesbaden. Anders sieht es beim funktionellen Hypogonadismus aus, bei dem bestimmte Umstände den Testosteronwert beeinflussen – wie Alter, Adipositas oder Stress. Unter ihm leiden 5-30% der über 50-jährigen Männer.

### Alters-assoziiertes Hypogonadismus

Das Vorliegen klinischer Symptome ist zwingend, wenn sich für die Testosteronmessung entschieden werden soll, so Diederich. Dazu zählen etwa ein Rückgang von Libido, Morgen-Erektionen und Potenz und im psychischen Bereich chronische Müdigkeit und Gedächtnisprobleme bis hin zu Depression und Reizbarkeit. Oder wenn Schlaf und Muskelkraft schwinden, während Körperfett, Gewicht und Insulinresistenz zunehmen. Das alles ist jedoch relativ unspezifisch. Am ehesten, so der Endokrinologe, könnten übermäßiges Schwitzen, Hitzewallungen und eine unklare Anämie auf ein eventuelles Testosterondefizit hinweisen.

Gemessen wird morgens. Bei Werten  $<8$  nmol/l ( $<2,3$  ng/ml) folgt fast immer eine Therapie; bei Ergebnissen zwischen 8 und 12 nmol/l nur eventuell und bei höheren Werten fast nie, sagte er. Da jeder dritte Patient bei der nächsten Kontrolle wieder normgemäße Werte aufweist, empfiehlt Diederich grundsätzlich Zweit-Messungen.

Für eine Therapie müssen also Symptome plus niedrige Werte vorliegen. Zu den Kontraindikationen zählen un-

ter anderem Prostatakarzinom, PSA  $>3$ , Brustkrebs und Herzinsuffizienz (NYHA 4).

### Mit Gel oder Pflaster beginnen

Die Therapie sollte mit kurzwirksamen Präparaten starten, etwa mit einem Gel oder einem Hormonpflaster, erklärte er. Gele führen zu recht gleichmäßigen Hormonspiegeln. Sie werden morgens aufgetragen und nach seiner Erfahrung von den Männern gut angenommen. Da sie rasch einziehen, sei die Kontaminationsgefahr für die Partnerin gering. Seine Patienten erhalten zudem gleich am Anfang einen Fragebogen zur Effektivität der Therapie. Ob sie ihnen etwas gebracht hat, prüft er 3-6 Monate später.

Die Studienlage zum Nutzen der Testosterontherapie sieht Diederich eher kritisch. So ergab eine zwölfmonatige Arbeit zum Alters-assoziierten Hypogonadismus im Vergleich zur Placebogabe eine Zunahme der sexuellen Aktivität ( $p < 0,001$ ,  $n > 450$ ); die Vitalität aber änderte sich nicht [1]. Eine andere Placebo-kontrollierte Studie ermittelte keine signifikanten Vorteile für sexuelles Verlangen, erektile Funktion und Orgasmen ( $n = 254$ , 36 Monate). Die Teilnehmer hatten zu Beginn niedrige oder niedrig-normale Testosteronwerte.

Daten zur Therapiesicherheit bei älteren Patienten liegen über drei Jahre vor [2]. Unterschiede zwischen Testosteron- und Placebogruppe hinsichtlich der Intima-Media-Dicke (Karotiden) und beim koronaren Kalziumscore wurden nicht gefunden. Eine Studie über 2.500 Tage ergab keine erhöhte Prostatakarzinom-Rate [3]. Der gleiche Autor ermittelte aus anderen Daten nach einem Jahr zwar keine vermehrten unerwünschten Ereignisse bezüglich der Prostata, aber tendenziell etwas mehr PSA-Anstiege um  $\geq 1$  ng/ml [4]. Der Endokrinologe plädiert deshalb für mehr Langzeitdaten.

### Adipositas-assoziiertes Hypogonadismus

Auch Adipositas tut dem Testosteron nicht gut, betonte der Referent: Während das Gewicht steigt, sinkt der Spiegel des Androgens. Denn davon wird bei Adipositas zum einen weniger produziert und zum anderen mehr abgebaut. Dazu kommt oft noch die altersbedingte Abnahme des Hormons. Als Grenzwert bei Adipositas-assoziiertem Hypogonadismus nannte er für einen Mangel  $<180$  pmol/l ( $<52$  pg/ml). Der Graubereich umfasst 180-220 pmol/l. Normal sind  $>220$  pmol/l ( $>64$  pg/ml).

In einer Studie wiesen 47% der Adipösen unter 65 Jahren und 52% von denen über 65 Jahren schlechte Werte auf [5]. Dementsprechend haben auch Typ-2-Diabetiker, die ja oft zu viel wiegen, häufig niedrige Testosteronwerte. Umgekehrt gilt auch: Bei Prostatakrebs-Patienten mit Androgendeprivation ist immer auch auf die Glukosewerte zu achten. Denn diese Patienten haben ein sehr hohes Risiko für eine starke Gewichtszunahme und die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Das sollten sie wissen, so Diederich. Zumal der Testosteronwert bei einer gesunden Lebensweise mit Gewichtsreduktion und mehr Bewegung oft wieder steigt.

Wenn Gewicht und Diabetesrisiko bei Testosteronmangel zunehmen: Sollten dann Diabetiker und Adipöse auf Hilfe durch Testosteronsubstitution hoffen dürfen? Dagegen sprechen Studiendaten [6,7]. Demnach verzeichneten Typ-2-Patienten mit dem Hormon zwar eine leichte Besserung des Homa Indexes. Gewicht und HbA1c jedoch blieben unbeeindruckt. ◀

Helga Brettschneider (Frankfurt am Main)

Quelle: Tagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Adipositas-Gesellschaft am 10. November 2018 in Wiesbaden.

(Literatur bei der Autorin)



## Enuresis bei Kindern und Erwachsenen

Die Harninkontinenz stellt mehr als manch andere chronische Beschwerden eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität dar. Viele Patienten sind nicht zufriedenstellend versorgt und leiden zusätzlich unter Nebenwirkungen von Medikamenten oder Komplikationen von Operationen. Insbesondere psychosomatisch bedingte Inkontinenzformen wie die Enuresis sind in der Behandlung problematisch. Bewährt hat sich ein auf Harntrakt sowie Psyche ausgerichteter multimodaler Therapieansatz.



Dr. med.  
Ulrike Hohenfellner  
(Heidelberg).

Die Enuresis bezeichnet eine psychosomatisch bedingte Harninkontinenz ab dem 5. Lebensjahr. Sie tritt sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auf und ist Ausdruck einer dysfunktionalen Stressbewältigung bei psychosozialer Belastung mit fortgesetzt erhöhter innerer Anspannung. Es besteht also keine neurogene oder somatisch durch Beckenboden-Insuffizienz bedingte Inkontinenz. Auch liegt hier keine funktionell obstruktive Miktionsstörung zugrunde, wodurch die Enuresis ebenfalls klar von der somatoformen Überaktiven Blase des Kindes und des Erwachsenen zu trennen ist.

### Primäre und sekundäre Enuresis

Von primärer Enuresis spricht man, wenn das Kind oder der Erwachsene noch nie zwischenzeitliche Kontinenz-Phasen länger als 6 Monate hatte. Als sekundäre Enuresis bezeichnet man das Wiederauftreten des Einnässens bei Kindern oder Erwachsenen, nachdem bereits Kontinenz bestand. Der Harnabgang tritt initial nur während des Nacht- oder ggf. auch Mittagsschlafs auf. D.h. bei der primären Form ist im Kleinkindalter ganz regulär die Kontinenz im Wachzustand erreicht worden. Bei Manifestation der sekundären Form bleibt die Kontinenz im Wachzustand in der Regel auch vorerst unverändert bestehen. Typischerweise ist deshalb bei beiden Formen erst das Hinzukommen von Inkontinenzepisoden auch im Wachzustand der Auslöser, dass betroffene Kinder oder Erwachsene in der urologischen Praxis vorstellig werden. Offensichtlich ist erst dann der Lei-

densdruck so groß, dass die Scham überwunden werden kann und der Arztbesuch möglich wird. Kinder mit allein nächtlicher Symptomatik werden in der Regel erst dann von ihren Eltern gebracht, wenn Klassenfahrten und Übernachtungen bei Freunden anstehen, oder sie stellen sich selbst nach der Pubertät vor, wenn sie sexuelle Intimität und gemeinsames Übernachten mit dem Beziehungspartner beginnen wollen.

### Psychosomatische Miktionsstörung mit gelegentlicher Sphinkter-Relaxation

Während den anderen Erkrankungen mit psychosomatischen Miktionsstörungen wie der Überaktiven Blase, den rezidivierenden Harnwegsinfekten und dem Chronischen Beckenschmerzsyndrom eine situativ bedingte oder permanente Hyperaktivität des externen urethralen Sphinkters zugrunde liegt, findet sich bei der Enuresis ein normaler Sphinktertonus mit nur gelegentlicher kurzzeitiger Hypoaktivität. D.h. es kommt situationsbedingt zu einer Relaxation des Sphinkters mit Einleitung einer physiologischen Miktion. Entsprechend ist die Enuresis typischerweise durch komplettes Auslaufen der Blase gekennzeichnet, während bei der somatoformen überaktiven Blase des Kindes und des Erwachsenen nur kleinere Mengen verloren werden. Kommt es bei älter werdenden Kindern oder Erwachsenen zum zusätzlichen Auftreten von Inkontinenzepisoden während des Tages, dann kann die Symptomatik variieren. Möglich sind sowohl das kom-

plette Auslaufen der Blase als auch der Verlust nur geringer Harnmengen. Dieses ist zum einen davon abhängig, ob dem Patienten das willkürliche Ansteuern und aktive Anspannen des Sphinkters möglich ist. Zum anderen ist bedeutsam, wie gut und wie schnell sich der Patient wieder psychisch stabilisieren und physisch kontrollieren kann, nachdem in einer Emotionsbesetzten Situation eine partielle Spannungsreduktion im Sinne einer Art Überlauf-Inkontinenz erfolgt ist.

### Urologische Funktions-Diagnostik: normotoner Beckenboden

Bei Kindern findet sich eine komplett unauffällige Basisdiagnostik. D.h. Urinsediment, körperliche Untersuchung inklusive Inspektion der Lumbosakralregion, orientierender neurologischer Status, Sonographie der Harnorgane und Uroflowmetrie sind in der Norm. Analog der somatoformen Überaktiven Blase des Kindes finden sich häufig Hinweise auf das Vorliegen einer psychosomatischen Erkrankung anhand der biographischen Anamnese, anhand des Verhaltens des Kindes und durch Beobachtung der familiären Interaktion in der Praxis. Bei Erwachsenen findet sich ebenfalls eine unauffällige Basisdiagnostik. Die bei Frauen zum Ausschluss einer Belastungs-Harninkontinenz erfolgende Urethrozystoskopie sollte unbedingt empathisch und mit atraumatischer Endoskopie-Technik erfolgen, damit nicht ein situationsbedingtes Kontrahieren des Sphinkters fälschlicherweise an eine ursächliche habituelle Hyperaktivität

mit Miktionsaufschub denken lässt. Sind diese Untersuchungsbedingungen gegeben, ist ein glattes Eingehen in die Blase mit problemloser Passage auch der proximalen Urethra möglich. Intravesikal imponiert ein physiologischer Befund, insbesondere finden sich im Gegensatz zur Sphinkter-Hyperaktivität keine Trabekulierung und eine normale Kapazität. Die digitale Beckenboden-Evaluation lässt einen normalen Muskeltonus registrieren. Ebenso besteht eine normale Mobilität der Urethra. Durch Hustenprovokation ist weder im Liegen noch im Stehen ein Harnabgang provozierbar. Entsprechend findet sich hier keine muskuläre Insuffizienz des Sphinkters, wie sie für die Belastungs-Harninkontinenz ursächlich ist. Typischerweise besteht aber eine eingeschränkte willkürliche Ansprechbarkeit des Sphinkters auch unter digitaler Anleitung, d.h. die willentlich angestrebte Kontraktion des Sphinkters ist der Patientin nicht gut möglich. Es handelt sich also um eine eingeschränkte Wahrnehmung und Ansteuerung des Beckenbodens. Ebenso zeigt die Urodynamik eine physiologische Messung der Blasen- und Sphinkterdrücke, insbesondere eine suffiziente Drucktransmission im Urethradruckprofil in Ruhe und unter Hustenprovokation.

### Dysfunktionale Stressbewältigung mit Spannungsabfuhr

Der Enuresis werden ebenso wie den übrigen somatoformen Miktionsstörungen unterschiedliche Funktionen zur Reduktion psychosozialer Belastung zugeschrieben. Typischerweise ereignen sich die Inkontinenzepisoden während des Schlafs, der nicht durch Ausschaltung des Gehirns, sondern im Gegenteil durch Phasen erhöhter Aktivität bestimmter Zentren gekennzeichnet ist. Während die hemmende bzw. kontrollierende linke Gehirn-

hälfte ruht und somit funktionell wegfällt, ist die rechte Hälfte nun in ihrer Beschäftigung mit Erlebtem und der Verarbeitung von Emotionen in Form von Träumen sehr aktiv. Analog manifestiert sich die ggf. im Verlauf hinzukommende Tagessymptomatik dann auch in mit negativen Emotionen besetzten Momenten, d.h. in Situationen, die mit Angst, Unsicherheit, Resignation und Trennungsängsten einhergehen. Werden z.B. Hilflosigkeit und Ohnmacht empfunden, weil die adäquate Reakti-

on des Widerstands von den Eltern nicht erlaubt ist, können die daraus folgende Wut und Aggression ihren Ausdruck im Einleiten der Miktion finden. Hat ein Kind gelernt, dass in Kränkungsituationen der Versuch von Selbstbehauptung mit Bestrafung oder Liebesentzug beantwortet wird, macht es als Folge sozialer Konditionierung zukünftig in die Hose, um dadurch kurzfristig seine Grundbedürfnisse nach Autonomie und Selbstwert-Erhöhung erfüllt zu bekommen. →



**PELVICFIT**  
nach Dr. Ulrike Hohenfellner

## PELVICFIT®-Rehabilitation

PELVICFIT® ist ein multimodales Therapiekonzept, das unter fachurologischer ärztlicher Leitung ausgeführt wird. Es unterscheidet sich völlig von anderen Verfahren wie Physiotherapie, Osteopathie, Eutonie etc. Insbesondere aufgrund der kontrollierten Anwendung kann PELVICFIT® nicht von unerwünschten Wirkungen auf die Beckenboden-Muskulatur und Verschlechterung der Blasenentleerung gefolgt sein. Je nachdem, welche Module gewählt und kombiniert werden, können damit folgende Erkrankungen rasch und effizient behandelt werden:

- Kindliches Einnässen
- Wiederkehrende Harnwegsinfekte bei Kindern und Erwachsenen
- Chronisches Beckenschmerzsyndrom / chronic pelvic pain
- Überaktive Blase und Dranginkontinenz
- Belastungs-Harninkontinenz, auch direkt nach Entbindung
- Harninkontinenz nach Operationen an Prostata, Gebärmutter und Enddarm
- Störungen der Sexualfunktion bei Mann und Frau
- Neurogene Blasenfunktionsstörung bei neurologischen Erkrankungen (Querschnittverletzung, Multiple Sklerose, Parkinson, Alzheimer, Demenz)

### Darüber hinaus lassen sich folgende Erkrankungen erfolgreich vorbeugen:

- Harninkontinenz nach Prostatektomie durch präoperatives Beckenbodentraining
- Harninkontinenz nach Entbindung durch Training in der Schwangerschaft
- Arbeits-Überlastung und dysfunktionale Stress-Bewältigung mit letztlich psychischer Beeinträchtigung, die oftmals mit Funktionsstörungen der Beckenboden-Funktion einhergehen und sich gegenseitig aufrechterhalten (Burn-Out-Syndrom, „Manager-Krankheit“, Depression und Angsterkrankung)

### Folgende Module stehen zur Verfügung:

- Ärztliche Beckenboden-Schulung mit manueller Anleitung und sonographischer Kontrolle des Schließmuskels
- Extrakorporale Magnetstuhl-Stimulation zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur
- Elektromyographisch kontrolliertes Training zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur
- Freies Körpertraining zur Kräftigung oder Relaxierung der Beckenbodenmuskulatur in Kombination mit Atemtherapie
- Medizinische Massage zur Lockerung der hypertonen Muskulatur und zur Behandlung von schmerzhaften Triggerpunkten
- Psychosomatische urologische Grundversorgung
- Ärztliche Psychotherapie.

### Reifungsstörung, negatives Selbstbild und Missbrauch

Bei Kindern liegen der Enuresis analog zur somatoformen Überaktiven Blase des Kindes eine Reifungs- und Selbstwertregulations-Störung zugrunde. Bei beiden Erkrankungen sind meist soziale Unsicherheit, Ängste und ein negatives Selbstbild wahrnehmbar. Bei Jugendlichen und Erwachsenen findet sich die Enuresis häufig bei Vernachlässigung und Deprivation, emotionalem Ausbeuten und sexuellem Missbrauch. Die kommunikative bzw. interaktionelle Funktionalität der Symptomatik gewährt Schutz und die Wiederherstellung von Grenzen. Die unausgesprochene Bestrafung durch Auslösung eines schlechten Gewissens lässt die Beziehungen kontrollieren. So verliert jemand, der einnässt und eine Windel trägt seine Attraktivität als Sexualpartner oder

wird zumindest in Ruhe gelassen. Die familiäre Häufung ist lerntheoretisch bedingt als Ausdruck generationsübergreifender Tradition aufzufassen. D.h. Eltern, die selbst Enuretiker waren, geben oftmals unreflektiert die Eltern-Kind-Interaktion weiter, die sie selbst als Kind erlebt haben und die auch bei ihnen zum Einnässen geführt hat. Darüber hinaus ist von epigenetischer Modulation in der Schwangerschaft und frühen Kindheit auszugehen, so dass sich bei Kindern psychosozial belasteter und selbstunsicherer Mütter eine Disposition zur Enuresis im Sinne einer Stress-Diathese entwickelt. Genetische Veränderungen wurden wissenschaftlich ausgeschlossen.

### Fazit: Erfolg durch multimodale Therapie

Wie sämtliche psychosomatische Miktionsstörungen bedarf auch

die Behandlung der Enuresis eines kombinierten Vorgehens aus multimodaler Beckenboden-Eduktion zur Verbesserung der körpereigenen bzw. Selbst-Wahrnehmung und aus Beseitigung der psychosozialen Belastung und Selbstwert-Problematik. Grundstein ist die Schaffung einer für die Behandlung motivierenden und Entspannung-zulassenden Arzt-Patienten-Beziehung, die die Grundbedürfnisse erfüllt, positive zwischenmenschliche Erfahrungen machen lässt und so ein Selbstwert- und soziales Kompetenz-Training zur Selbstbehauptung erlaubt. ◀

*Dr. med. Ulrike Hohenfellner  
Privatpraxis für Urologie und Psychotherapie,  
Heidelberg, Ambulantes Rehabilitationszentrum für Urologie und Gynäkologie Heidelberg,  
Vorsitzende des Arbeitskreises für Psychosomatische Urologie und Sexualmedizin der Deutschen Gesellschaft für Urologie  
dr.hohenfellner@praxishohenfellner.com*

(Literatur bei der Autorin)

## Nächtliche Polyurie – ein unterschätztes Symptom

**Desmopressin ist das synthetische Analogon des natürlich vorkommenden antidiuretischen Hormons Arginin-Vasopressin. Wie sein natürliches Vorbild bindet Desmopressin an Rezeptoren in den Nieren, wodurch das Urinvolumen sowie das nächtliche Wasserlassen reduziert werden. Im Gegensatz zu Vasopressin hat Desmopressin keine Auswirkungen auf den Blutdruck.**

**N**ykturie wird definiert als ein- oder mehrmalige Unterbrechung des Nachtschlafs, um die Harnblase zu entleeren. Es ist ein schwerwiegendes Symptom, das die Schlaf- und Lebensqualität sowie die allgemeine Leistungsfähigkeit Betroffener deutlich beeinträchtigen kann.

### Nykturie häufigste Ursache für Schlafstörungen

Unterbrechungen der Nachtruhe infolge Nykturie stehen mit zahlreichen kurz- und langfristigen gesundheitlichen Folgen im Zusammenhang: Fettleibigkeit, Diabetes, geschwächte Immunabwehr oder auch Depressionen oder Psychosen.

Nykturie gehört zu den Blasenspeicherproblemen. Sie ist das häufigste Symptom des unteren Harntrakts (LUTS) und tritt in allen Altersgruppen auf. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Die Prävalenz

nimmt mit steigendem Alter zu. Unter den Über-70-jährigen sind 29 bis 59% der Männer und 28 bis 62% der Frauen betroffen.

### Mögliche Ursache der Nykturie: nächtliche Polyurie

Nykturie hat viele Ursachen, von reduzierter Blasenkapazität über Schlafprobleme bis hin zu Östrogenmangel bei Frauen, Herzinsuffizienz oder unbehandeltem Diabetes mellitus. In bis zu 88 % der Fälle trägt eine nächtliche Polyurie zur Nykturie bei. Auffälligstes Anzeichen einer nächtlichen Polyurie: Die Gesamturinproduktion innerhalb von 24 Stunden bleibt unauffällig, die nächtliche Urin-Ausscheidung ist jedoch erhöht.

### Desmopressin – eine effektive Therapieoption

Die Diagnose schließt die Anamnese des Patienten einschließlich der

Schlaf- und Trinkgewohnheiten, die Medikamenteneinnahme sowie eine physische Untersuchung ein. Die Behandlung ist häufig eine Änderung des Lebensstils und der Trinkgewohnheiten kombiniert mit einer medikamentösen Therapie. Nykturie-Patienten, die mit Desmopressin (Nocdurma®) behandelt werden, zeigen bei einer kurz- und langfristigen Behandlung eine erhebliche Reduktion der nächtlichen Miktionen auf unter 2 und eine Verlängerung der ersten Schlafphase auf über 4 Stunden. Die einmal täglich einzunehmenden Lyophilisat®-Tabletten werden sublingual ohne Wasser in niedriger, geschlechtsspezifischer Dosierung verabreicht - bei Männern 50 µg und bei Frauen 25 µg. Bei Patienten über 65 Jahren wird eine Natrium-Überwachung empfohlen. Red. ◀

*Literatur beim Verlag oder unter [www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa\\_2018\\_nocdurma\\_ferring.php](http://www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa_2018_nocdurma_ferring.php)*

## Adäquate präoperative membranöse Urethralänge als Prädiktor für die Wiederherstellung der Harnkontinenz nach roboterassistierter laparoskopischer Prostatektomie

Zu den prädiktiven Faktoren für die Wiederherstellung der Harnkontinenz nach radikaler Prostatektomie (RP) gehören Alter des Patienten, Body Mass Index (BMI) und Prostatavolumen. Diesbezüglich war auch die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gemessene membranöse Urethralänge (MUL) bereits als prädiktives Kriterium in die Untersuchungen einbezogen worden. Dabei war wiederholt nachgewiesen, worden, dass die präoperative MUL signifikant und positiv mit wiederhergestellter Kontinenz nach RP assoziiert ist. Bislang gibt es hierzu jedoch wenige Daten nach roboterassistierter laparoskopischer Prostatektomie (RALP). Der Wiederherstellung der Kontinenz nach RALP wurde aktuell in einem japanischen Patientenkollektiv nachgegangen.

Das Studienkollektiv umfasste 204 Patienten, die sich zwischen Mai 2013 und März 2016 der radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Zur Bestimmung der MUL hatten alle Patienten präoperativ eine MRT des Beckens. Harnkontinenz war als Anwendung einer Vorlage oder weniger (Sicherheitsvorlage) definiert. In der Analyse berücksichtigte präoperative klinische Faktoren waren: Alter, BMI, geschätztes Prostatavolumen, Erhalt des neuro-

vaskulären Bündels, präoperative Hormontherapie und MUL.

Die Männer waren im Mittel 65 Jahre alt. Der BMI betrug 23,7 kg/m<sup>2</sup>, der PSA-Spiegel 6,5 ng/ml und die MUL 13,1 mm. Eine präoperative Hormontherapie hatten 34 (16,7%) Patienten. Bei 70 wurde hemi-nervschonend operiert. Die Rate der Vorlagefreiheit nach 3, 6 und 12 Monaten betrug 33,8%, 49,7% bzw. 64,3%. Die Lebensqualität bezüglich der Kontinenzsituation nach RALP wurde nach drei Monaten am schlech-

testen beurteilt. Sie besserte sich jedoch allmählich und erreichte nach einem Jahr den präoperativen Zustand. Nach Analyse mit der receiver operating characteristic (ROC)-Kurve war eine präoperative MUL von 12 mm am besten geeignet, die Wiederherstellung der Kontinenz drei Monate nach der RALP vorherzusagen.

Red. ◀

Ikarashi D, Kato Y, Kanehira M, et al, 2018. Appropriate preoperative membranous urethral length predicts recovery of urinary continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. World J Surg Oncol 16:224.

Eine präoperative MUL >12 mm wird als Prädiktor der frühzeitigen Wiederherstellung der Harnkontinenz nach roboterassistierter laparoskopischer Prostatektomie als hinreichend günstiger prädiktiver Faktor erachtet.

## Prolaps und Inkontinenz chirurgisch effizient behandeln

Harninkontinenz bei Frauen entsteht meist infolge eines (vaginalen) Prolaps, dessen Ursachen ganz unterschiedlich sein können.

Der menschliche Beckenboden ist ein äußerst kompliziertes Gebilde mit Muskeln und Faszien, die synchron dynamisch und statisch aktiv sein müssen, damit sich die Beckenorgane für Miktion, Kontinenz und Sexualfunktionen öffnen und schließen können, ohne dabei ihre Lage groß zu verändern. Kommt es aus irgendwelchen Gründen zu Dysfunktionen, kann dies zu einem Prolaps führen mit Folgen wie Dranginkontinenz, Blasenentleerungsstörungen, Stuhlbeschwerden und Schmerzen. Beim vaginalen Prolaps sind Faszien und Muskeln erschlafft, die die Scheide in Form halten sollen. Beckenboden und Scheide senken sich

und können erhebliche Probleme – gerade mit zunehmendem Alter – verursachen. Oft wissen die betroffenen Frauen nicht, an wen sie sich mit ihren Beschwerden wenden sollen, weil dafür kein einheitlich medizinisches Fachgebiet zuständig zeichnet: Urologen kümmern sich um Blase und Prostata, Gynäkologen eher um Uterus und Vagina, Proktologen um Probleme des Enddarms. Der wichtige Zusammenhang dieser Organe wird oft nicht beachtet.

Meist wird den Patientinnen zu Einlagen geraten und/oder zu Medikamenten. Operative Eingriffe z.B. am Blasenhals führen oft zu unbefriedigenden Ergebnissen. Davon rät der Urologe Dr. Bernhard Liedl (Urologische Klinik, München-Planegg) ab, da dafür heute moderne Netze und Bänder zur Verfügung stehen.

Korrekt der Anatomie entsprechend ausgewählt und fixiert, können per Bandchirurgie in einem etwa zehnmütigen Eingriff bis zu 90 Prozent der Patientinnen von ihrer Inkontinenz und den Schmerzen befreit werden. Wichtig ist zuvor eine exakte diagnostische Abklärung, betonte die ebenfalls in der Urologischen Klinik tätige Oberärztin Dr. Magdalena Witczak. Frauen müssen dazu u.a. einen 7-seitigen Fragebogen ausfüllen.

Für die Zeit nach dem Eingriff wird ihnen Physiotherapie und Beckenbodengymnastik zur Stabilisierung und Stärkung der Beckenbodenmuskulatur empfohlen. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Presse-round table der Münchner Medizin-Journalisten am 30.10.2018.

Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (mUC)

# „Unsere klinischen Erfahrungen mit Atezolizumab sind hinsichtlich des onkologischen Therapieerfolgs sehr gut“

Die medikamentöse Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) stützte sich lange Zeit ausschließlich auf eine Platin-basierte Chemotherapie. Mit Zulassung von Krebsimmuntherapien wie dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®<sup>▼</sup>) hat sich dies maßgeblich geändert. Im Gespräch erläutern Prof. Dr. Christian Bolenz und Dr. Friedemann Zengerling vom Universitätsklinikum Ulm wie die Krebsimmuntherapie den Therapiealgorithmus in dieser Indikation verändert hat. Zudem berichten sie über ihre Erfahrungen mit Atezolizumab.

**?** *Wie hat die Krebsimmuntherapie die Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms verändert?*

**Bolenz:** Mit der Immuntherapie verfügen wir über ein völlig neues Therapiekonzept für Patienten, die keine Cisplatin-haltige Standardchemotherapie erhalten können. Ein Grund hierfür sind beispielsweise ein reduzierter Allgemeinzustand oder eine schlechte Nierenfunktion. Das betrifft vergleichsweise viele Patienten in dieser

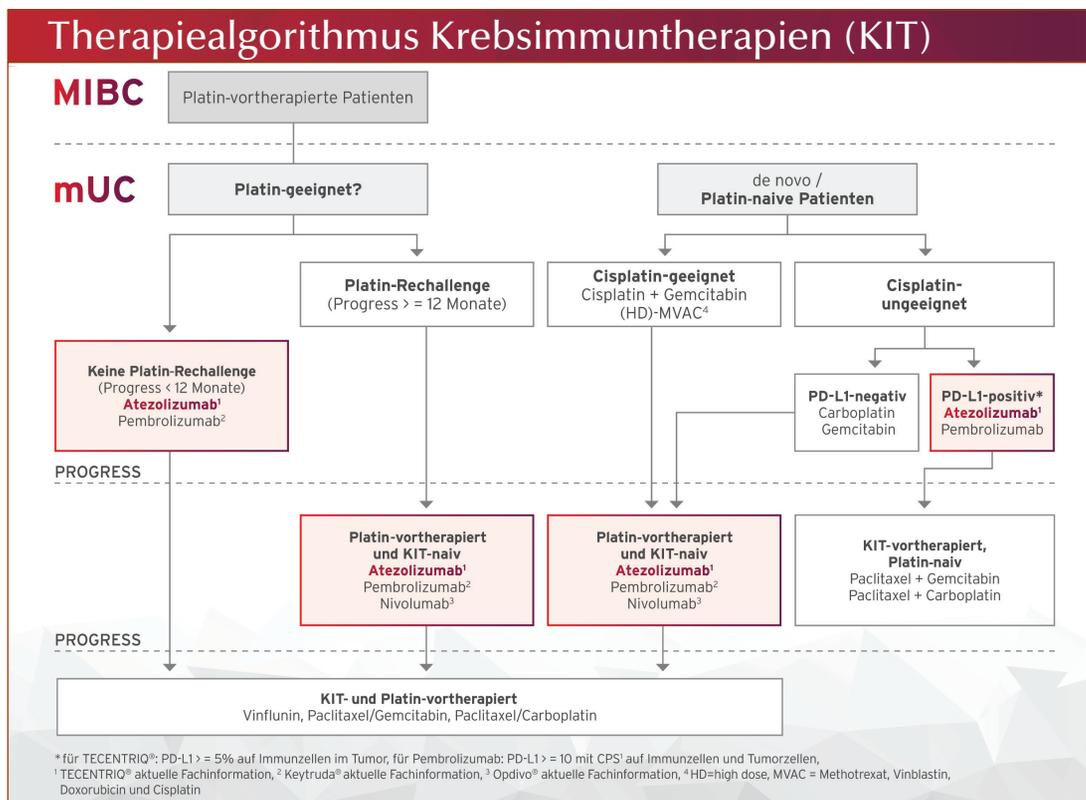
Indikation. Sie können deshalb nicht von einem möglichen Überlebensvorteil dieser Chemotherapie profitieren. Das können wir jetzt aber mit der Krebsimmuntherapie ändern, die Patienten einen ähnlichen Überlebensvorteil bietet.

**Zengerling:** Man hat zwar versucht mit der Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin auch bei den weniger fitten Patienten einen Überlebensvorteil zu erreichen. Diese Kombination ist hinsichtlich

des Überlebensvorteils der Krebsimmuntherapie aber unterlegen.

**?** *Wie würden Sie den Therapiealgorithmus angesichts dieser neuen Behandlungsoption aktualisieren?*

**Bolenz:** Wir müssen zunächst immer entscheiden, ob der Patient mit Cisplatin behandelt werden kann. Lässt sich diese Frage mit „ja“ beantworten, erhält er als First-Line-Therapie eine Cisplatin-basierte Chemotherapie. Diese Säule der Therapie wollen wir auf jeden Fall weiter nutzen, weil sie einen Überlebensvorteil bietet. Für Patienten, für die wir diese Frage allerdings verneinen müssen, steht uns mit der Krebsimmuntherapie nun in der Erstlinie eine gleichwertige Option zur Verfügung. Aus diesem Grund sollte der behandelnde Arzt bei diesen Patienten



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzsch.zug\_safety@roche.com oder Fax +49 (0)7624 / 14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 (0)6103 / 77-1234).

Prof. Dr. med.  
Christian Bolenz,  
Ärztlicher Direktor  
der Klinik für Urologie  
und Kinderurologie am  
Universitätsklinikum  
Ulm



frühzeitig eine PD-L1-Testung veranlassen, die für den Einsatz jedes Krebsimmuntherapeutikums in der First-Line notwendig ist. So kann mit Atezolizumab therapiert werden, wenn sich eine PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  auf Immunzellen im Tumor nachweisen lässt (s. Infobox). Damit erschließt sich ein ganz neuer Parallelweg im Therapiealgorithmus für das metastasierte Urothelkarzinom.

Eine Krebsimmuntherapie ist zudem beim Progress unter einer Platin-haltigen Therapie in der Zweitlinie eine Option und eine Alternative zur Wiederholung einer Platin-haltigen Behandlung (Platin-Rechallenge).

**Zengerling:** Wir entscheiden in der Erstlinie also, ob jemand fit für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ist. Anderenfalls ist er – bei entsprechendem Biomarker-Status – ein Kandidat für eine Krebsimmuntherapie. Spricht der Patient auf die Krebsimmuntherapie nicht an, würde man relativ zügig Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin einsetzen. Paclitaxel/Gemcitabin wird zwar nicht gänzlich verschwinden, verliert aber an Relevanz im Therapiealgorithmus.

**?** Für die Krebsimmuntherapie des metastasierten Urothelkarzinoms  
• stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung. Wie ist der Stellenwert von Atezolizumab?

**Bolenz:** Im vergangenen Jahr haben drei Substanzen die Zulassung für diese Indikation erhalten. Der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab sowie der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab haben dabei den Vorteil, dass sie für die Erst- und Zweitlinienbehandlung gleichermaßen zugelassen sind. Mit Atezolizumab konnten wir schon früh Erfahrungen sammeln, da wir sowohl an den Zulassungsstudien als auch am Härtefallprogramm beteiligt waren. Und diese klinischen Erfahrungen mit Atezolizumab waren hinsichtlich des onkologischen Therapieerfolgs sehr gut. Insbesondere lassen sich mit Atezolizumab Remissionen bei re-

lativ guter Verträglichkeit erreichen. Deshalb hat der PD-L1-Inhibitor bei uns im Klinikalltag einen hohen Stellenwert.

**?** Wie sind Ihre Erfahrungen mit Atezolizumab in Bezug auf die Verträglichkeit?

**Zengerling:** Wir haben jetzt schon sehr viele Patienten mit Atezolizumab behandelt und dabei eine sehr gute Verträglichkeit festgestellt. Wenn immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, handelt es sich meist um Grad 1- oder 2-Manifestationen, die sich gut behandeln lassen. Ich kann mich nicht erinnern, dass eine Therapie mit Atezolizumab vom Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochen worden wäre oder zu längeren Hospitalisierungen geführt hätte. Bei einer Behandlung mit Chemotherapie kann das doch schon häufiger vorkommen. Von Vorteil für den Patienten ist neben dem günstigen Nebenwirkungsprofil, dass die ambulante Therapie, die in einer Fixdosis gegeben wird, nur alle drei Wochen appliziert wird und die Verweildauer in der Tagesklinik kurz ist.

**?** Welche Empfehlungen geben Sie Ihren Kollegen und Kolleginnen zum Einsatz der Krebsimmuntherapie im Praxisalltag?

**Zengerling:** Wir wollen alle Urologen und Onkologen – egal ob niedergelassen oder in der Klinik – motivieren, die Möglichkeit der Krebsimmuntherapie an ihre Patienten heranzutragen und sie ihnen zur Verfügung zu stellen. Wichtig ist, dass sie sich im Vorfeld bereits mit dieser Therapie beschäftigen und an entsprechenden Schulungen teilnehmen – möglichst gemeinsam mit dem Praxispersonal. Es ist sicher auch keine schlechte Idee, sich einen Ansprechpartner in einem nahegelegenen urologischen oder onkologischen Zentrum zu suchen, welches be-

#### Zulassungsstatus von Atezolizumab (Tecentriq®)

Atezolizumab ist der erste PD-L1-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) nach vorheriger Platin-haltiger Chemotherapie oder Cisplatin-ungeeigneter Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  auf Immunzellen im Tumor. Zudem ist Atezolizumab zugelassen zur Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie [1].



Dr. med.  
Friedemann Zengerling,  
Oberarzt an der Klinik  
für Urologie und  
Kinderurologie am  
Universitätsklinikum  
Ulm

reits Erfahrungen mit diesen Therapien hat. Die Krebsimmuntherapie sollte aus meiner Sicht aber gerade auch für ältere Patienten in der Breite verfügbar sein.

**?** Haben Sie spezielle Empfehlungen für den Einsatz von Atezolizumab?

**Bolenz:** Eigentlich nicht. Generell sind die Substanzen, die in der Krebsimmuntherapie des metastasierten Urothelkarzinoms eingesetzt werden, sehr gut handhabbar. Atezolizumab unterscheidet sich diesbezüglich nicht. Wer sich damit vertraut gemacht hat, kann auch die eventuell auftretenden Nebenwirkungen sehr gut erkennen und behandeln. Wichtig ist ein interdisziplinäres Netzwerk an Kollegen wegen möglicherweise auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen, wie etwa einen Endokrinologen. Dann aber ist die Krebsimmuntherapie durchaus eine Option für den niedergelassenen Bereich.

**?** Wo sehen Sie den langfristigen Stellenwert der Krebsimmuntherapie in der Urologie?

**Bolenz:** Wir müssen durch weitere wissenschaftliche Studien dafür sorgen, dass wir die Patienten, die wirklich von einer Krebsimmuntherapie profitieren, vor Therapiebeginn erkennen können. Wir wissen, dass leider nur etwa ein Drittel ordentlich auf die Behandlung anspricht. Das ist auf lange Sicht unbefriedigend. Wir brauchen deshalb Biomarker, die prädiktiv sind für ein Ansprechen. Das ist nicht der PD-L1-Status allein. Wir müssen das Immunsystem noch genauer beleuchten, um solche Marker zu finden, die sich idealerweise durch eine Blutuntersuchung erkennen lassen. Dann wird sich der Stellenwert der Krebsimmuntherapie in den nächsten Jahren noch besser abgrenzen lassen. ◀

Das Interview führte Dr. Beate Fessler, München

#### Literatur:

[1] Fachinformation Tecentriq®, Stand: Juli 2018

## Patientenbedarf und medizinischer Anspruch in der integrativen Onkologie

Optimierte Versorgung von Krebspatienten mit wirksamen, evidenzbasierten Methoden der integrativen Onkologie stand im Fokus des 4. Integrative Medicine Meetings in Rosenfeld.

Als Ergebnis einer langjährigen Arbeit an der interdisziplinären Zusammenführung konventioneller Onkologie mit evidenzbasierten Verfahren der Komplementärmedizin wurde nun erstmals eine Leitlinie zur Integrativen Onkologie publiziert [1], die aktuell von der Amerikanischen Krebsgesellschaft (ASCO) übernommen wurde [2]. Diese Leitlinie bietet einen guten Anhaltspunkt zur Auswahl von Verfahren mit hoher Evidenz.

### Erste Leitlinie zur integrativen Onkologie

In den USA genießt die integrative Onkologie mittlerweile große Akzeptanz. Am Memorial Sloan Kettering Cancer Center kümmern sich 50 Mitarbeiter um jährlich über 30.000 Krebspatienten. Unter diesen Voraussetzungen ist eine effiziente wissenschaftliche Forschung zu den komplementär-onkologischen Verfahren gut aufgestellt. Dennoch seien auch Kasuistiken wesentlich für den wissenschaftlichen Fortschritt und eine optimierte Patientenversorgung, betonte Prof. Huber (Berlin) und nannte u.a. die CARE (CAse REporting)-Leitlinie, die die Vollständigkeit und Transparenz publizierter Fallberichte verbessern hilft [3].

### Gutes Nebenwirkungsmanagement bewirkt gute Lebensqualität

Die Behandlungsergebnisse mit komplementären Verfahren erscheinen manchmal wie ein Wunder, erläuterte Dr. Eric Marsden (Vaughan, Kanada) beispielhaft an der therapeutischen Wirkung

von Sport bei Krebs. Die Wirkungsebenen sind vielseitig: Vorbeugung, Nebenwirkungsmanagement – dabei vor allem Cancer Related Fatigue (CRF) –, verbesserte Lebensqualität und Lebenserwartung. Der Referent zitierte eine Metaanalyse (68.000 Krebspatienten), die eine sportassoziierte Reduktion krebspezifischer Mortalität im Bereich von 28-44% zeigte und eine Verringerung der Rezidivraten um 25-48% [4]. Inzwischen zeigen solche Evidenzen auch andere integrativmedizinische Verfahren. Die erwähnte Leitlinie listet immerhin bei vier krebsassoziierten Symptomen drei komplementäre Verfahren mit höchstem Evidenzgrad auf (Angst-/Stressreduktion: Meditation; Depression/Stimmungsstörungen: achtsamkeitsbasierte Entspannung; Lebensqualität: Meditation). Weitere evidenzbasierte Verfahren sind Misteltherapie, Musiktherapie, Stressmanagement, Yoga, Akupunktur oder Massage.

### Misteltherapie als komplementäres Verfahren mit hoher Evidenz

Kein anderes komplementäres Therapieprinzip in der Onkologie wird neben Sport so intensiv erforscht wie die Anwendung von Extrakten aus der Mistel (*Viscum album*). Prof. Huber nannte einen Cochrane-Review, in dem schon 2008 auf eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zumindest von Patientinnen mit Brustkrebs durch Mistelextrakte parallel zur Chemotherapie hingewiesen worden ist [5]. Auch eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei metastasierendem Pankreaskarzinom durch Mistelextrakt wurde nachgewiesen [6]. Der Studienansatz wird derzeit von der schwedischen Karolinska-Universität wiederholt [7]. Dr. Friedemann Schad (Berlin) beschrieb eines

der kostenträchtigen Probleme bei den Targeted Therapies: Die erhebliche Nicht-Adhärenz bei Langzeitanwendungen. Eine komplementäre Mistelapplikation bei gezielter Therapie, so Schad, erhöht die Wahrscheinlichkeit der Therapieadhärenz um 70% aufgrund signifikant reduzierter Nebenwirkungen [8].

### Der Blick „über den Tellerrand“

Nordamerikanische Onkologen berichteten über signifikante Erfolge von intermittierendem Fasten (wiederholtes Kurzzeitfasten) bei CRF und anderen krankheits- bzw. therapiebedingten Nebenwirkungen. Eine aktuelle Pilotstudie der Charité zeigte, dass bei gynäkologischen Krebserkrankungen Kurzzeitfasten die Nebenwirkungen einer Chemotherapie verringert, ohne ernsthafte Probleme zu verursachen.

Hyperthermie ist ein anderes integratives Verfahren, deren Einsatz noch nicht so breit etabliert ist. Dr. Gurdev Parmar (Fort Langley, Kanada) präsentierte die Ergebnisse einer 8-Jahres-Studie zu Hyperthermie bei 785 Krebspatienten mit fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung. Die Behandlung führte zu einer besseren 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber Vergleichsdaten (Studie noch in Publikation). Dr. Friedrich Migeod (Bad Aibling) schließlich beschrieb, wie *Helleborus niger* (Christrose) den Krankheitsverlauf bei Lymphomen oder Karzinomen verbessern kann und damit ein wichtiges Element zur Verbesserung der Lebensqualität in der palliativen Onkologie darstellt. Red. ◀

(Literatur beim Verlag oder online unter [www.urologen-infoportal.de/meldungen/](http://www.urologen-infoportal.de/meldungen/))

Quelle: Das „4. Integrative Medicine Meeting“ vom 19. bis 22.09.2018 in Rosenfeld. Veranstalter: Helixor Heilmittel GmbH.

**Definition Integrative Onkologie (National Cancer Institute): Ein patientenzentriertes, evidenzinformiertes Gebiet der Krebstherapie, das Mind-Body-Verfahren, natürliche Produkte und/oder Lebensstiländerungen aus unterschiedlichen Traditionen begleitend zu den konventionellen Krebstherapien einsetzt. Die Integrative Onkologie versucht, Gesundheit, Lebensqualität und klinische Outcomes über den Behandlungsverlauf hinweg zu optimieren und Menschen zu befähigen, Krebs vorzubeugen und zu aktiven Teilnehmern vor und während der Krebsbehandlung, sowie über diese hinaus zu werden.**

## Hypogonadismus

## Neu: Testosteron-Gel mit der F.A.S.T.-Technologie

Zur Therapie des Hypogonadismus beim Mann gibt es seit Kurzem ein transdermales Testosteron-Gel (Handelsname: Testavan®). Das Testosteronpräparat normalisiert den Hormonspiegel und führt zu messbaren Verbesserungen der Lebensqualität und der Sexualfunktion der Patienten [1-3].

Das Produkt zeichnet sich durch eine neue F.A.S.T.-Formulierung (Ferring Advanced Skin Technology) aus, die eine schnellere Aufnahme des Testosterons über die Haut ermöglicht und für eine hohe Bioverfügbarkeit bei gleichzeitig niedrigem Neben-

wirkungsrisiko sorgt. Hautirritationen traten in klinischen Studien bei lediglich rund vier Prozent der Anwender auf [1].

Mit dem Dosierspender ist eine individuelle Dosierung einfach zu erreichen. Der patentierte Applikator ermöglicht es, das Gel ohne Kontakt mit den Händen auf die Schulter bzw. den Oberarm aufzutragen. Das Risiko einer Kontaminierung anderer Personen, z.B. Partner oder Familienmitglieder, wird minimiert [4]. Der Applikator lässt sich nach der Anwendung mit einem trockenen Tuch problemlos reinigen.

Das neue Testosteronpräparat ist bei nachgewiesenen niedrigen Testosteronspiegeln unter 300 ng/dl indiziert, sofern die Betroffenen klinisch relevante Symptome aufzeigen. In klinischen Phase-III-Studien erreichten bis zu 86 Prozent der behandelten Männer innerhalb von drei Monaten Testosteronwerte im Normbereich [1]. Red. ◀

Ferring Arzneimittel GmbH

[1] Belkoff L, et al. 2018. *Andrologia* 50(1) e12801.

[2] Arver S, et al. 2018. *Andrologia* 6:396-407.

[3] Cunningham G, et al. 2017. *Endocr Pract* 23:557-565

[4] Efros M, Carrara D, Neijber A. 2016. *Andrologia* 48:637-645.

## Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakrebs

## Phase-III-Studie mit Darolutamid erreicht den primären Endpunkt

Darolutamid, ein weiterer Androgenrezeptor-Antagonist verlängert die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen bei Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC). Wie das Pharmaunternehmen Bayer mitteilt, hat die klinische Phase-III-Studie ARAMIS (Androgen Receptor inhibiting Agent for Metastatic-free Survival) mit Darolutamid ihren primären Endpunkt erreicht: Die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen war gegenüber Placebo

signifikant verlängert. In der randomisiert, doppelblind und multizentrisch durchgeführten, Placebo-kontrollierten Studie wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Darolutamid bei nmCRPC-Patienten untersucht. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Darolutamid entspricht den Beobachtungen früherer Studien.

Darolutamid ist ein nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Antagonist, der mit hoher Affinität an den Rezeptor bindet und eine starke antagonistische Wirkung entwickelt.

Die Funktion des Androgenrezeptors wird inhibiert, das Wachstum der Prostatakrebszellen gehemmt und die Bildung von Metastasen verzögert. Der Wirkstoff wird gemeinsam von Bayer und Orion Corporation entwickelt.

Die US-Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hat für Darolutamid zur Behandlung von nmCRPC den sogenannten „Fast Track“-Status erteilt. Red. ◀

Quelle: Bayer AG



## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

### CHMP-Empfehlung für immunonkologische Kombinationstherapie als Erstlinientherapie

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) empfiehlt eine Zulassungserweiterung der Kombination von Nivolumab (Opdivo®) plus Ipilimumab (Yervoy®) für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) und einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil. Eine Zulassung durch die Europäische Kommission ist jetzt möglich.

Die Empfehlung beruht auf positiven Daten der Phase-III-Studie

CheckMate-214, die nach einer geplanten Zwischenauswertung vorzeitig gestoppt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab unabhängig von der Höhe der PD-L1-Expression im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard Sunitinib zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einem um 37% verringerten Sterberisiko bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil geführt hat. Das mediane Gesamtüberleben wurde bei Patienten, die mit der Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab behandelt wurden, noch

nicht erreicht. Unter Sunitinib betrug es 25,9 Monate.

Die Behandlung mit der immunonkologischen Kombinationstherapie führte zudem zu einem langanhaltenden Ansprechen bei einer höheren objektiven Ansprechrates von 41,6% versus 26,5% unter Sunitinib. Die mediane Ansprechdauer war bei den Patienten, die auf die Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab ansprachen, noch nicht erreicht vs. 18,2 Monate unter Sunitinib. Das gesamte Sicherheitsprofil war mit vorherigen Studien von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab konsistent. *Red.* ◀

## Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

### Zulassungserweiterung für Enzalutamid

Die Zulassungserweiterung für Enzalutamid (Handelsname: Xtandi®) von der Europäischen Kommission zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom erfolgte erst vor Kurzem. Auf einer Presseveranstaltung des Unternehmens Astellas diskutierten Experten über das aktuelle Therapiespektrum beim Prostatakarzinom. Im Fokus standen die Ergebnisse der Zulassungsstudie PROSPER.

In der PROSPER-Studie verzögerte die Behandlung mit Enzalutamid plus Androgendeprivationstherapie (ADT) die Entwicklung von Metastasen im Vergleich mit dem derzeitigen Standard – der ADT allein.

Mit Enzalutamid plus ADT steht Männern mit nicht metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakrebs (nmCRPC), für die es bis dato keine zugelassene Therapie gab, jetzt

eine wichtige neue Behandlungsoption zur Verfügung, sagte Prof. Axel Merseburger (Lübeck).

Die Zulassungserweiterung für Enzalutamid basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie, in der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom noch keine Hinweise auf Metastasen (M0) hatten. Das zentrale Einschlusskriterium war ein hoher PSA-Spiegel ( $\geq 2$  ng/ml) und eine Verdopplung des PSA-Werts innerhalb von weniger als zehn Monaten trotz ADT. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT oder Placebo + ADT randomisiert. Die Auswertung zeigte ein signifikant verlängertes metastasenfreies Überleben unter Enzalutamid 36,6 Monate im Vergleich zu den Placebo-behandelten Patienten 14,7 Monate (eine Ausdehnung um 21,9 Monate).

Enzalutamid ist damit einer der ersten Wirkstoffe, die bereits in frühem

M0-Bereich des kastrationsresistenten Krankheitsstadiums einsetzbar sei. Für die Patienten bedeutet das, man könne die lebensverlängerte Therapie schon früher beginnen anstatt sie immer wieder zur Diagnostik zu schicken, sagte Prof. Theodor Klotz (Weiden).

Die Behandlung mit Enzalutamid im nmCRPC-Stadium kann die Metastasenbildung um 3 Jahre hinauszögern und das Sterberisiko um 20% verringern – und das ist für die Betroffenen grandios, betonte Dr. Jörg Klier (Köln).

Die Verträglichkeit des Androgenrezeptor-Inhibitors entsprach den bisherigen Erfahrungen des seit 2013 zugelassenen Medikaments. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren Hypertonie und Müdigkeit. *mk* ◀

*Quelle: Presseveranstaltung MEDialog am 19.11.2018 in München, Veranstalter: Astellas Pharma GmbH.*

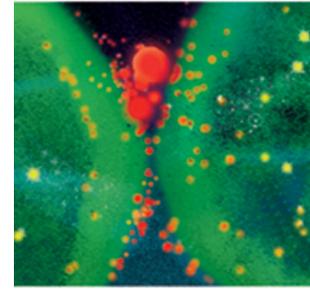
## Mit Nano-Lenkraketen gegen multiresistente Erreger

Wo Antibiotika versagen, könnten künftig Nano-Lenkraketen helfen, multiresistente Erreger (MRE) zu bekämpfen: Dieser Idee gehen derzeit Wissenschaftler der Universität Duisburg-Essen (UDE) und der Medizinischen Hochschule Hannover nach. Zusammen mit einem führenden US-Experten tüfteln sie an millionstel Millimeter kleinen Lenkraketen, die antimikrobielles Silber ziel sicher transportieren, um MRE vor Ort zur Strecke zu bringen.

In deutschen Krankenhäusern führen die MRE jährlich zu tausenden, teils lebensgefährlichen Komplikationen. Denn wer sich zum Beispiel nach einer Implantation infiziert, ist üblicherweise immun gegen die gängigen Antibiotika. Das neue Forschungsprojekt könnte Hilfe bringen. Medikamente, die mit Nano-Lenkraketen bestückt sind,

haben den großen Vorteil, dass sie Silberionen an Ort und Stelle freisetzen können und damit die Bakterien vernichten. Wichtig ist, dass Nanosilber punktgenau an die richtige Stelle gebracht wird, damit keine Gewebezellen geschädigt werden. Deshalb hilft es auch nicht, Nanosilber einfach nur zu schlucken.

Das zielgenaue Auftreffen sollen künftig Nano-Lenkraketen übernehmen (Abb.). Sie haben einen Nanopartikel-Kern („Sprengkopf“) mit Funktionsmolekülen („Lenksystem“), die die schädlichen Keime finden und zerstören. Herausfordernd bleibt, die Nanopartikel-Kerne so aufzubauen, dass sie sich zur richtigen Zeit und am richtigen Ort auflösen; und zwar nur dort, wo das anti-mikrobielle Silber auf MRE trifft, erklärt der Projektleiter Prof. Stephan Barcikowski.



© Sasha Ediger, Stephan Barcikowski

Die Forscher setzen hier auf die Methode der UV/Vis-Einzelpartikel-Spektroskopie, mit der man gezielt einem einzelnen Nanopartikel beim Auflösen zusehen kann. Das deutsche Team wird von Prof. Stephan Link (Rice University in Houston/USA) unterstützt, der als Mercator-Fellow an der Universität Duisburg-Essen tätig sein wird. *Red.* ◀

Quelle: CENIDE, Universität Duisburg-Essen

### urologen.info

16. Jahrgang 2018

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. Herrmann M. Behre

Prof. Dr. med. Christian Doehn

Prof. Dr. med. Armin Heufelder

Dr. med. Ulrike Hohenfellner

Prof. Dr. med. Theodor Klotz

Prof. Dr. iur. Matthias Krüger

PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt

Dr. med. Stefan Machtens

Prof. Dr. med. Matthias Oelke

Prof. Dr. med. Detlef Rohde

Prof. Dr. med. Tim Schneider

PD Dr. med. Markus Schenck

Prof. Dr. med. Frank Sommer

Prof. Dr. med. Herbert Sperling

Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer

Dr. med. Jörn H. Witt

Prof. Dr. med. Vahudin Zuger

Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



#### Lektorat:

Martin Werner

#### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2018

#### 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