

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

Optimierung der
Risikostratifizierung

Ipilimumab plus Nivolumab
bei AR-V7-positiven Tumoren

Harnblasenkarzinom

FOXM1 ein prognostischer
Marker für NMIBC-Progression

Kombinationstherapie
mit BCG-Instillation und
PD-L1-Blockade

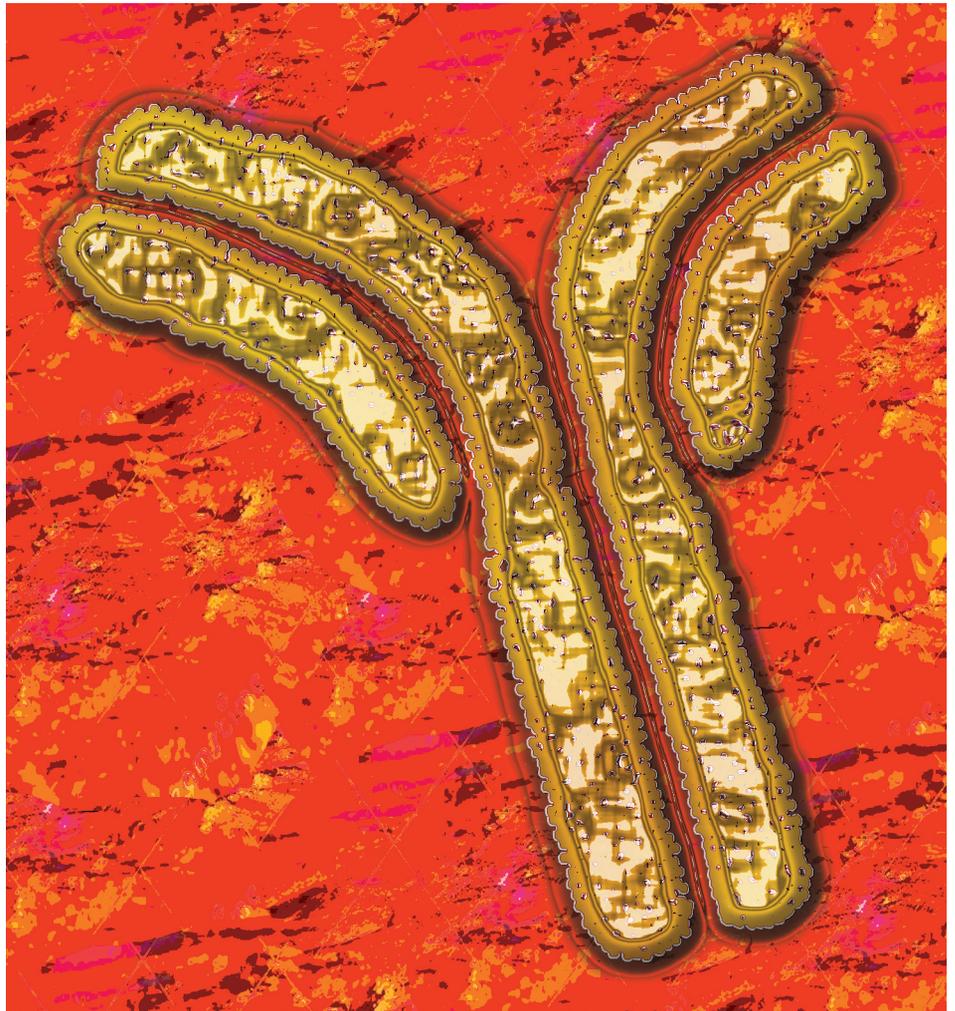
Andrologie

Testosteron und das
Risiko für aggressive
Prostatakarzinome

Urologie

Cannabis in der Urologie

Risiken nach Harntrakt-
infektion bei Älteren



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

142-159 **Prostatakarzinom**

Optimierung der Risikostratifizierung anhand eines genomischen Klassifizierers
 Klinische Bedeutung von Tumoren mit hohem Gleason Score und niedrigem PSA
 Prognostischer Einfluss minimaler lymphatischer Tumorausbreitung
 mCRPC: Ipilimumab plus Nivolumab bei AR-V7-positiven Tumoren
 Funktionelle Behandlungsergebnisse bei PCa mit der D'Amico-Risikoklassifikation
 Prostatabiopsie-Risikokalkulator

Nierenzellkarzinom

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib
 Nierenfunktion und krebsspezifische Mortalität

Harnblasenkarzinom

Minimal-invasive Alternative zur Implantation eines Brachytherapiekatheters
 NMIBC: Prädiktion der Krankheitsprogression mit FOXM1
 Intravesikale Gemcitabin-Instillation bei Verdacht auf niedriggradiges NMIBC
 Welche Patienten sollten auf Hämaturie untersucht werden?
 Kombinationstherapie mit BCG-Instillation und PD-L1-Blockade
 Kasuistiken

UROLOGIE

160-161 Mit Cannabis Beckenboden entkrampfen und mobilisieren
 REDUCE: Schlafprobleme und die Entwicklung von Symptomen des unteren Hartrakts
 Risiken nach Harntraktinfektion bei Älteren mit Nierenfunktionsstörung

ANDROLOGIE

162-165 „Revisited“: Risiko für aggressives PCa infolge Testosteronbehandlung bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln?
 Testosterontherapie und das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und obstruktive Schlafapnoe
 LOH und endothelialer Funktionsverlust bei vaskulogener ED

MEDIZINRECHT

166-167 Arztbewertungsportale - Rechtslage nach dem Urteil des Bundesgerichtshofs

Kongressberichte / Pharmaforum / Meldungen / Impressum

168-173 mCRPC: Therapieoptimierung durch individuell angepasste Strategien
 Urolithiasis: Evidenz aus klinischen Untersuchungen für die Stein-Therapie
 mCRPC: Welche antiandrogene Sequenztherapie ist zu bevorzugen?
 mRCC: Neue Kombination als erfolgreiche First-Line-Therapie
 Neues aus den DGU-Leitlinien
 mCRPC: Individuelle Therapie anhand der Tumorbilogie
 Urocin® – jetzt auch als 40 mg-Form erhältlich

Impressum

Lokalisierter Prostatakrebs

Optimierung der Risikostratifizierung anhand eines genomischen Klassifizierers

Bedingt durch die klinische Heterogenität von lokalisiertem Prostatakrebs (PCa), haben Patienten der gleichen Risikogruppe (niedrig, intermediär, hoch) oder bei gleichem Gleason Score unter Umständen sehr unterschiedliche Krankheitsausgänge zu gewärtigen. Neben den bevorzugt zur Risikostratifizierung verwendeten klinisch-pathologischen Variablen wurden in letzter Zeit auch genomische Tests entwickelt, die unabhängig von klinisch-pathologischen Variablen bei neu diagnostiziertem PCa als Entscheidungshilfe für Active Surveillance oder bei behandelten Männern für eine adjuvante oder Salvage-Therapie dienen können. Darunter ist der Decipher-Test (auch als 22-Gen-Assay oder genomischer Klassifizierer bezeichnet) zur Risikostratifizierung von PCa bei Männern geeignet, die sich der radikalen Prostatektomie (RP) unterzogen haben. Bei einer Reihe klinisch relevanter Subpopulationen übertrifft die Prädiktion von Metastasen mit dem genomischen Test den prognostischen Wert der Klassifizierungssysteme mit klinisch-pathologischen Variablen. Die Bildung klinisch-genomischer Risikogruppen durch Kombination der klinisch-pathologischen und genomischen Risikogruppen soll helfen, das numerische Rezidivrisiko des Decipher-Tests leichter in Therapieempfehlungen für lokalisierten Prostatakrebs umsetzen zu können.

Um die Aggressivität eines lokalisierten Prostatakarzinoms einzuschätzen zu können, stehen in der Klinik verschiedenartige Methoden zur Verfügung. Dabei werden bevorzugt pathologische Merkmale herangezogen, die auf ein erhöhtes Risiko der klinischen Metastasierung hindeuten wie ein Gleason Score ≥ 7 , extrakapsuläre Tumorausbreitung, positive Schnittränder, Invasion der Samenbläschen und positiver Nodalstatus. Andererseits sind klinisch-pathologische Merkmale und auch ein biochemisches Rezidiv beim Prostatakrebs trotz hoher Sensitivität keine spezifischen Prädiktoren für Metastasierung und Letalität. Das weltweit wohl am häufigsten eingesetzte System sind die vereinfachten dreistufigen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Risikogruppen (niedriges, intermediäres und hohes Risiko). In ihnen sind das Prostata-spezifische Antigen (PSA) vor der Behandlung, Gleason Score und klinisches T-Stadium eingearbeitet. Da die NCCN-Risikogruppen bisher routinemäßig in klinischen Prüfungen Verwendung fanden, bewegen sich die Therapieempfehlungen weitgehend in dem von ihnen abgesteckten Rahmen. Seit dem Aufkommen der DNA-Microarray-Technologie werden zunehmend Genexpressionsanalysen zur Aufklärung zellbiologischer Mechanismen durchgeführt, die bei Prostatakrebs-Patienten zur Einschät-

zung von Prognose und Therapieansprechen nützlich sein können.

Entwicklung des genomischen Tests Decipher zur Risikoklassifizierung von Prostatakrebs

Auf Grundlage der Hypothese, dass sich das biologische Potenzial eines aggressiven Prostatakarzinoms in einer im Primärtumor entdeckten genomischen Expressionssignatur widerspiegelt, wurde von einem Untersucherteam aus Mitarbeitern der GenomeDx Biosciences (Vancouver, BC, Kanada), Forschern der Universität Vancouver, der Universität von Los Angeles, CA, und der Mayo Clinic (Rochester, MN) ein so genannter genomischer Klassifizierer mit 22 Markergenen entwickelt. Hierfür stand RNA von 545 Patienten aus dem Tumorregister der Mayo Clinic zur Verfügung (192 Fälle bei denen ein biochemisches Rezidiv und Fernmetastasen aufgetreten waren und 353 Kontrollen ohne Progression oder biochemischem Rezidiv). Diese konnten für die Analyse erfolgreich auf Microarrays hybridisiert werden. Für den überwachten Lernprozess wurde ein Satz mit Trainingsdaten von 359 per Zufallsentscheid ausgewählten Patienten gebildet. Zur Validierung diente der Datensatz der restlichen 166 Patienten.

Der genomische Test wurde anhand der Microarray-Analyse von 1,1 Millionen RNA-Features (Positio-

nen auf dem Chip) mit dem Trainingsset entwickelt. Nach verschiedenen Selektionsschritten verblieb letztlich ein Satz mit 22 RNA-Biomarkern aus Protein-kodierenden und nicht Protein-kodierenden Regionen des Genoms. Der Test liefert einen kontinuierlich variablen Score zwischen 0 und 1, wobei ein höherer Score auf höhere Wahrscheinlichkeit klinischer Metastasierung hinweist. Kaplan-Meier-Analysen der Patientengruppen (alle Fälle) mit niedrigem und hohem Score des Tests zeigen deutliche Unterschiede hinsichtlich des Prostatakrebs-spezifischen Überlebens wie auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Etliche Biomarker erwiesen sich als Funktionsproteine, die mit einer Reihe biologischer Prozesse bei der Progression von Prostatakrebs zur metastasierten Krankheit assoziiert sind.

Der Test wurde anhand des Validierungssets überprüft. Er wies hinsichtlich seiner prädiktiven Fähigkeit, frühe klinische Metastasierung zu identifizieren, gegenüber zuvor beschriebenen einzelnen Genen, Multigen-Signaturen und klinisch-pathologischen Variablen signifikant überlegene Ergebnisse auf. Bei prospektiver Validierung des Tests ließen sich im praktischen Klinikbetrieb jene Patienten identifizieren, die nach der radikalen Prostatektomie von einer frühzeitigen und intensiven Therapie profitieren könnten [1].

Der RNA-Assay mit 22-Biomarkern wird von GenomeDx Biosciences, Vancouver, BC, als Decipher® Prostate Cancer Classifier vermarktet. Mit dem Test lässt sich gemäß Firmenangaben nach radikaler Prostatektomie anhand des genomischen Scores die Wahrscheinlichkeit klinischer Metastasen innerhalb von fünf Jahren und die eines biochemischen Rezidivs innerhalb von drei Jahren abschätzen.

Externe Validierungsstudien des genomischen Klassifizierers bei unterschiedlichen Patientenpopulationen

Etliche externe Validierungen bestätigen dem Decipher-Test gute Diskriminierungsfähigkeit bei der Identifizierung der Männer mit erhöhtem 5-Jahres-Risiko für metastasierte Krankheit nach RP. Verglichen mit klinisch-pathologischen Variablen war der 22-Gen-Assay bei Männern mit PSA-Rezidiv nach RP ein exakterer Prädiktor der metastatischen Progression. In multivariater Analyse war der 22-Gen-Assay der alleinige signifikante Prädiktor für Metastasierung [2].

Bei Männern mit ungünstigen pathologischen Merkmalen nach RP war der Decipher-Test in der Prädiktion früher Metastasierung der standardmäßigen Risiko-Stratifizierung mit CAPRA-S und dem Stephenson-Nomogramm überlegen [3]:

Männer, die an Prostatakrebs versterben, hatten bei der Diagnose überwiegend eine lokalisierte Krankheit. Nach radikaler Prostatektomie stellte sich dann heraus, dass ihr Tumor ungünstige pathologische Merkmale aufweist. In dieser Situation haben prädiktive Instrumentarien bisher begrenzte Fähigkeiten, Patienten mit erhöhtem Risiko für Metastasierung zu identifizieren.

Anhand archivierter Gewebeproben von Männern, die sich an der Mayo Clinic einer radikalen Prostatektomie aufgrund eines lokalisierten Prostatakarzinoms unterzogen hatten, wurde ein genomischer Klassifizierer mit 22 RNA-Markern entwickelt, der auch zahlreiche, nicht kodierende RNA-Sequenzen enthält. In mehreren Studien wurde dessen überlegener prognostischer Nutzen gegenüber herkömmlichen pathologischen Variablen validiert. Der unmittelbar postoperativ anwendbare Test kann anhand des Primärtumors frühzeitig Patienten selektieren, die von intensiveren Therapien profitieren könnten.

Bei Einführung der genomischen Testung in die klinische Praxis könnte es zu deutlichen Veränderungen bei der Entschlussfassung für eine adjuvante Therapie bei Hochrisiko-PCa kommen. Andererseits ist noch unklar, was die geeignetsten klinischen Entscheidungen sein könnten, die aufgrund genomischer Testergebnisse getroffen werden. Den Studien mit dem genomischen Klassifizierer ist bisher auch keine Prädiktion signifikanter klinischer Ergebnisse aufgrund irgendeiner der adjuvanten Therapien zu entnehmen. Daher muss zum Nachweis der klinischen Nützlichkeit erst noch gezeigt werden, dass bei Männern, deren postoperative Behandlung sich im Vergleich zur gängigen Praxis am genomischen Klassifizierer orientiert, günstigere onkologische Ergebnisse (Metastasierung oder PCa-spezifische Mortalität) erzielt werden [4].

Prognostische Fähigkeiten des RNA-Assays und von CAPRA-S jeweils allein und in Kombination [5]: Aus den Daten einer Kohorte von PCa-Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach RP, die zwischen 2000 und 2006 an der Mayo Clinic behandelt worden waren, konnten in 185 Fällen zugleich Scores mit CAPRA-S und dem 22-Gen-Test bestimmt werden. Siebzehn von ihnen waren an Prostatakrebs gestor-

ben. Für CAPRA-S wurde ein C-Index von 0,75 und für den Decipher-Test von 0,78 ermittelt. Ein Score aus der Kombination beider Tests verbesserte die Fläche unter der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve nicht. Von 82 der Patienten, die nach dem CAPRA-S-Score ≥ 6 mit hohem Risiko bewertet wurden, hatten 33 auch mit dem Decipher-Score ein hohes Risiko. Von ihnen starben 17 am Prostatakrebs und es errechnete sich eine kumulierte 10-Jahres-Inzidenzrate für PCa-spezifische Mortalität von 45%. Sowohl der CAPRA-S-Score als auch der Decipher-Test waren in der multivariaten Analyse signifikant unabhängige Prädiktoren der PCa-spezifischen Mortalität [5].

Anhand des Decipher-Scores wurden die restlichen 49 Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko eingestuft. Allerdings verstarben auch in dieser Subgruppe drei Männer an PCa. Für Patienten, die sowohl einen hohen Decipher- als auch einen hohen CAPRA-S-Score aufwiesen, betrug die kumulierte Inzidenzrate für 10-Jahres-PCa-spezifische Mortalität 45%. Sowohl der CAPRA-S-Score als auch der Decipher-Score waren in multivariater Analyse signifikant unabhängige Prädiktoren der PCa-spezifischen Mortalität [5].

Einfluss des genomischen Klassifizierers auf klinische Entscheidungen [6]: In einer prospektiven, multizentrischen Studie wurde ermittelt, dass der Decipher-Test die Therapieentscheidung von Urologen bei der Erwägung einer adjuvanten Strahlentherapie nach RP signifikant beeinflusst und das Vertrauen in die Entscheidungsfindung erhöht [6]. Die Stu-

dienteilnehmer waren 51 Urologen, deren Aufgabe es war, ausgewählte Fälle anhand von Krankenakten neu zu beurteilen. Bei den vorgelegten Fällen waren nach der RP bei 71% der Patienten ein pT3-Tumor und bei 63% positive Schnittränder gefunden worden. Insgesamt standen dem Review 110 Kasuistiken zur Verfügung. Für den genomischen-Test wurden die archivierten Gewebeproben dieser Patienten herangezogen [6].

Hatten die Urologen keine Kenntnis des genomischen Testergebnisses, wurde für 57% der Patienten anhand der klinischen Faktoren eine Beobachtung, für 36% eine adjuvante Strahlentherapie und für 7% eine andere Therapie empfohlen. Mit Kenntnis des genomischen-Testergebnisses wurden 31% andere Therapieentscheidungen getroffen als ohne deren Kenntnis. Davon betrafen 52% den Wechsel von einer Therapie zur Beobachtung [6].

Bei Fallberichten, die nach dem Decipher-Testergebnis als in die Niedrigrisiko-Gruppe gehörend eingestuft wurden, war in 81% der Fälle nur Beobachtung empfohlen worden. Im Gegensatz dazu war in Fallberichten, die nach dem Decipher-Testergebnis als Hochrisiko eingestuft wurden, die Empfehlung zur Beobachtung bei Kenntnis dieser Bewertung von ursprünglich 51,1% auf 34,6% zurückgegangen (Abb. 3) [6].

Wahl des richtigen Zeitpunkts einer Strahlentherapie nach RP [7]: Dem lag die Hypothese zugrunde, dass mit dem 22-Gen-Assay zwischen Patienten, die von adjuvanter Strahlentherapie und Patienten, die von einer Salvage-Strahlentherapie profitieren würden, unterschieden werden könne. Um dies zu prüfen, wurden aus der GenomeDx-Gendatenbank die Daten aller Patienten mit einem T3-Prostatakarzinom und/oder positiven Schnitträndern extrahiert, die sich an der Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, oder der Mayo Clinic Rochester, MN, zwischen 1990 und 2009 einer Strahlentherapie unterzogen hatten. Anhand dieser Patienten wurde analysiert, welchen Einfluss die Einbeziehung des Tests mit 22 RNA-Biomarkern auf die Terminierung der Strahlentherapie nach RP und auf die Metastasierungsrate hat [7].

Die kumulativen 5-Jahres-Metastasierungsraten bei Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem CAPRA-S-Score betragen 13%, 2% bzw. 14%. Bei niedrigem, intermediärem und hohem genomischem Score waren es 0%, 9% bzw. 29% [7].

Patienten mit einem genomischen Score $< 0,4$ hatten sowohl bei adjuvanter als auch bei Salvage-Strahlentherapie die kumulative 5-Jahres-Metastasierungsrate von 0%. Im Gegensatz dazu war bei Patienten mit einem genomischen Score $\geq 0,4$ die Salvage-Strahlentherapie deutlich vorteilhaft-

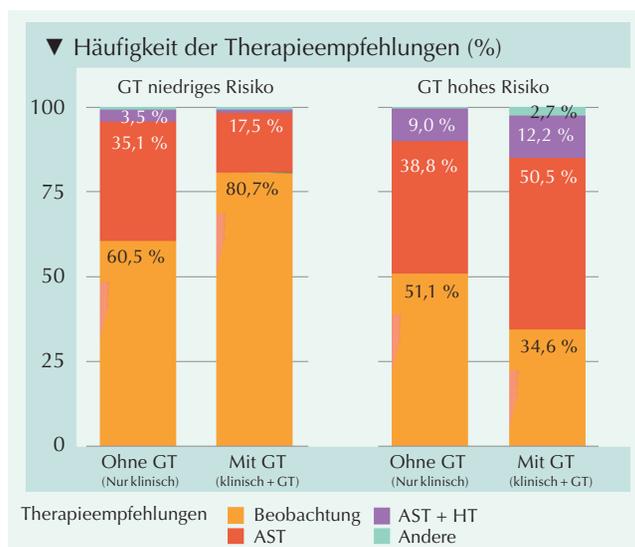


Abb. 3: Therapieempfehlung von Urologen in Patientengruppen, die anhand des genomischen Tests (GT) mit niedrigem oder hohem Risiko eingestuft wurden mit und ohne Kenntnis des GT-Ergebnisses. GT = genomischer Test, AST = adjuvante Strahlentherapie, HT = Hormontherapie [6].

ANZEIGE

ter als die adjuvante Strahlentherapie. Die kumulierten 5-Jahres-Metastasierungsrate betragen 6% bzw. 23%. Der CAPRA-S-Score war hingegen nicht geeignet, Patienten zu identifizieren, die wahrscheinlich von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren würden. Dementsprechend hatte CAPRA-S den C-Index 0,66 und der genomische Test den C-Index 0,83. Er erhöhte sich in einem kombinierten Modell nur geringfügig auf 0,85 [7].

Metaanalyse der Leistungsfähigkeit des Decipher-Tests auf individueller Patientenebene [8]. Aus 40 gesichteten Studien zu Decipher wurden fünf individuelle Patientendaten enthaltende Studien ausgewählt. Bei den insgesamt 855 für die Analyse geeigneten Patienten, betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer acht Jahre. Sie hatten sich zwischen 1990 und 2010 der RP unterzogen. In 41,9% der Fälle lag extrakapsuläre Ausbreitung, in 27,8% eine Invasion der Samenbläschen und in 26% der Fälle ein Gleason Score 8–10 vor. Der RP war bei 51,3% der Patienten keine weitere Therapie gefolgt [8]

Der genomische Test war nur schwach bis moderat jedoch signifikant mit dem Gleason Score nach RP ($r=0,27$), der extrakapsulären Ausbreitung ($r=0,20$), der Invasion der Samenbläschen ($r=0,19$) und der Lymphknoteninvasion ($r=0,13$) korreliert; jeweils $p < 0,001$). Keine Korrelation bestand mit dem präoperativen PSA-Spiegel und mit dem Schnittrand-Status [8]

Im Analysezeitraum entwickelten sich bei 82 Patienten Metastasen. Die Kurven für die kumulative Inzidenz der Metastasierung gesondert nach den

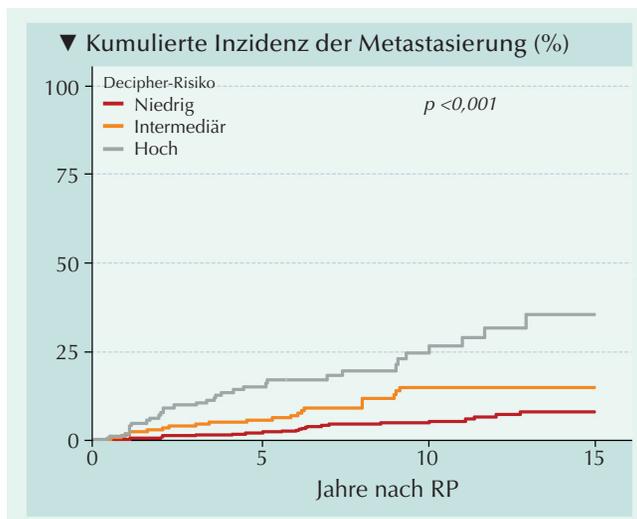


Abb. 4: Kumulierte Inzidenzraten der Metastasierung auf der Basis individueller Patientendaten aus fünf Studien gesondert nach genomischen Risikogruppen (Decipher Risiko-Kategorien): Niedrig, intermediär und hoch. RP, radikale Prostatektomie [8].

genomischen Kategorien des 22-Gen-Assays ergibt eine signifikante Stratifizierung des Metastasierungsrisikos ($p < 0,001$; **Abb. 4**). Die von Decipher mit niedrigem, intermediärem und hohem Progressionsrisiko eingestuft Patienten hatten eine kumulierte 5-Jahres-Metastasierungsrate von 2,4%, 5,8% bzw. 15,2%. Die entsprechenden 10-Jahres-Raten betragen 5,5%, 15,0% bzw. 26,7% [8].

Erweiterte Anwendungsbereiche des genomischen Decipher-Prostatakrebs-Klassifizierers

Fähigkeit des 22-Gen-Assays zur Prädiktion der Metastasierung bei Männern mit PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie [9]: Bei Prostatakrebs-Patienten mit postoperativ nachweisbarem PSA steht zu befürchten, dass sich bereits Mikrometastasen gebildet haben. Mit dem Decipher RNA-Assay wurde zum ersten Mal in einem solchen Patientenkollektiv ein genomischer Test hinsichtlich seiner prognostischen Fähigkeit geprüft, unabhängig Metastasierung vorhersagen zu können [9].

In einem Studienkollektiv mit 477 Männern aus drei akademischen Zentren, die sich zwischen 1990 und 2015 einer RP unterzogen hatten, wurde bei 150 Patienten median 1,4 Monate nach der Operation erstmals PSA ($\geq 0,1$ ng/ml) nachgewiesen. In diesen Fällen traten vermehrt ungünstige pathologische Merkmale wie extraprostatasche Ausdehnung, Invasion der Samenbläschen und positive Schnittränder auf. Zudem hatten diese Patienten häufiger eine postoperative Strahlentherapie und häufiger eine postoperative Androgendeprivationstherapie erhalten als Patienten ohne postoperativ nachweisbares PSA. Sowohl bei den Patienten mit als auch bei den Patienten ohne postoperativ nachweisbares PSA bestand eine enge Korrelation des Decipher-Scores mit den International Society of Urological Pathology (ISUP)-Grad-Gruppen (Gleason Score) [9].

In der Gesamtkohorte waren ein höherer Decipher-Score, Grad-Gruppe 4–5, höheres pT-Stadium, positive Schnittränder und Lymphknoteninvasion in univariater Analyse signifikante Prädiktoren der Metastasierung. Das nach dem Decipher-Test intermediäre und niedrige Risiko unterschieden sich nicht signifikant. Sie wurden in multivariater Analyse zusammengefasst. Dabei waren nur noch hohes Decipher-Risiko, nachweisbares PSA und Lymphknoteninvasion unabhängige Prädiktoren der Metastasierung (Hazard Ratios [HR] 5,95, 4,26 bzw. 12,2) [9].

In der Kohorte mit nachweisbarem PSA waren in univariater Analyse der genomische Score, höherer Tumordgrad und der präoperative PSA-Spiegel statistisch signifikante Prädiktoren der Metastasierung. In

multivariater Analyse reduzierte sich das auf den genomischen Score [9].

Der C-Index für Decipher allein (0,86), d. h. ohne Hinzuziehung von Informationen aus klinisch-pathologischen Merkmalen, war höher als der für CAPRA-S (0,69) aus sechs klinisch-pathologischen Faktoren und höher als der für das Gandaglia-Nomogramm (0,68) aus fünf klinisch-pathologischen Faktoren [9].

Patienten mit nachweisbarem PSA nach RP und hohem Decipher-Risikoscore hatten eine signifikant höhere 5-Jahres-Rate für Metastasen als Patienten mit niedrigem/intermediärem Risikoscore (23% versus 0,90%; $p < 0,001$). Die 10-Jahres-Raten blieben mit 23% versus 5,4% signifikant unterschiedlich [9].

Klinisch-genomische Risikogruppen-Einteilung durch Kombination des Decipher-Tests mit üblichen klinisch-pathologischen Variablen [10]: Für Kliniker besteht die oft nicht leicht durchschaubare Aufgabe, das mit dem Gentest erhaltene numerische Rezidivrisiko mit den Schnittstellen $<0,45$ und $>0,6$ für die Risikogruppen niedrig, intermediär und hoch in Behandlungsempfehlungen umzusetzen. Diese orientieren sich für lokalisierten Prostatakrebs eher am System der NCCN-Risikogruppen [10].

Zum Training und der Validierung eines klinisch-genomischen Risiko-Gruppierungssystems dienten zwei retrospektive multizentrische Kohorten ($n=756$ bzw. $n=235$). Zwei weitere prospektive Kohorten ($n=5.937$) wurden für Reklassifizierungsanalysen herangezogen. Die NCCN- und Decipher-Gruppen der retrospektiven Trainingskohorte wurden mit dem einfachen Summationsverfahren in ein neues sechsstufiges Risikogruppensystem integriert. Daraus resultierten Risikogruppen mit den Attributen sehr niedrig, niedrig, günstig-intermediär, ungünstig-intermediär, hoch und sehr hoch. Das sechsstufige System ließ sich dann analog zu den Niedrigrisiko-, Intermediärrisiko- und Hochrisiko-Gruppen des NCCN-Systems zu einem dreistufigen System vereinfachen (Abb. 5) [10].

Anhand der vierstufigen NCCN-Risikogruppen – niedrig, günstig-intermediär, ungünstig-intermediär und hoch/sehr hoch – wurde bei der retrospektiven Trainingskohorte mit einem medianen Follow-up von acht Jahren eine 10-Jahresrate an Fernmetastasen von 7,3%, 9,2%, 38,0% bzw. 39,5% er-

Das Anwendungsspektrum des genomischen Tests Decipher wurde aktuell erweitert: Der RNA-Assay kann auch in der Subpopulation Männer mit postoperativer PSA-Persistenz, bei denen signifikant vermehrt aggressive klinisch-pathologische Merkmale vorkommen, als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Metastasen Verwendung finden. Ferner wurde durch Kombination des Decipher-Tests mit dem auf üblichen klinisch-pathologischen Variablen basierenden NCCN-Risiko-Gruppierungssystem ein klinisch-genomisches Klassifizierungssystem gebildet, das ohne Weiteres in die Behandlungsrichtlinien für lokalisierten Prostatakrebs integriert werden kann. Mit dem einfach anzuwendenden drei- oder sechsstufigen Risiko-Gruppierungssystem lassen sich Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko für Fernmetastasen und krebsspezifische Mortalität exakter als mit den NCCN-Risikogruppen stratifizieren.

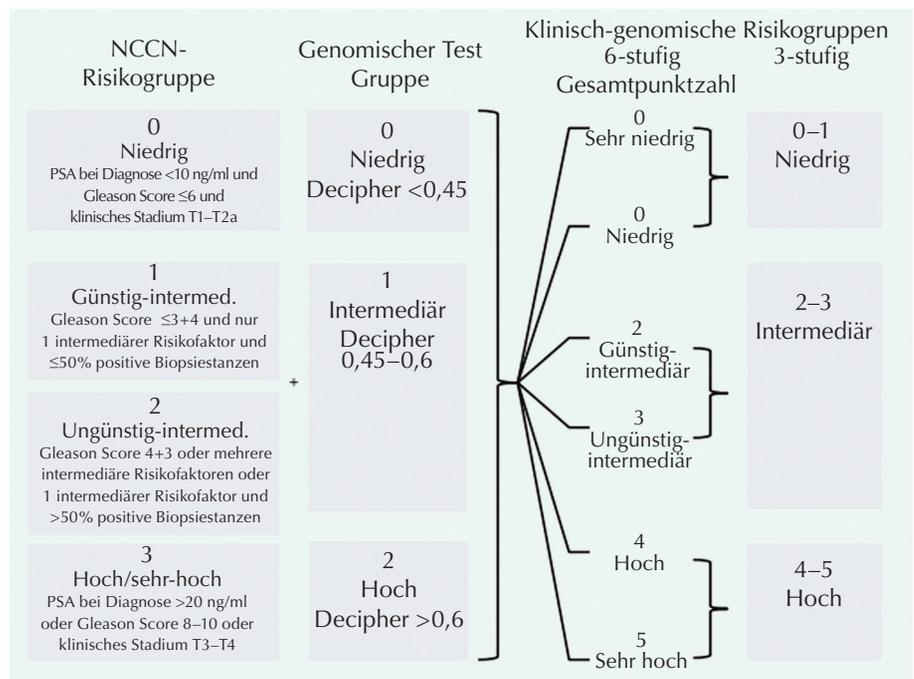


Abb. 5: Kombinationsschema der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Risikogruppen mit den Decipher-Gruppen. Es resultiert ein klinisch-genomisches Punktesystem mit sechs klinisch-genomischen Risikogruppen, die sich in Analogie zum dreistufigen NCCN-System auf drei Risikogruppen reduzieren lassen. PSA, Prostata-spezifisches Antigen; RP, radikale Prostatektomie [10].

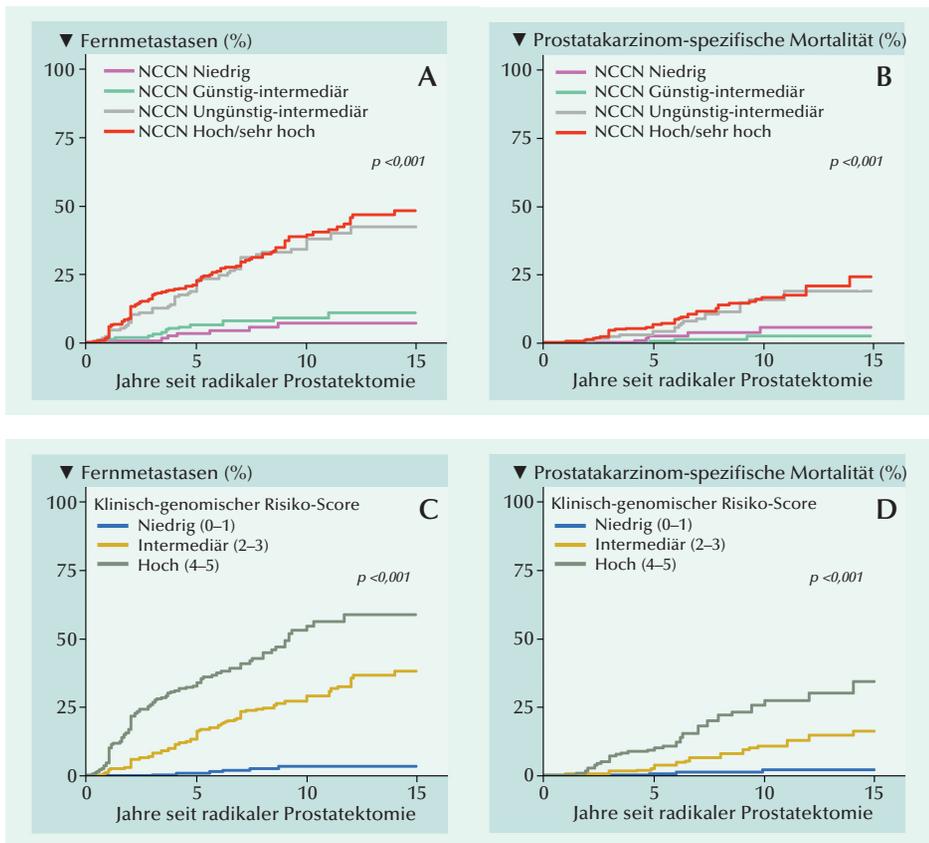


Abb. 6A-D: Anhand von Daten der retrospektiven Trainingskohorte ermittelte kumulierte Inzidenzraten für (A) Fernmetastasen und (B) PCA-spezifische Mortalität in der Trainingskohorte gesondert nach National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Risikogruppen, sowie für (C) Fernmetastasen und (D) PCA-spezifische Mortalität gesondert nach klinisch-genomischen Risikogruppen [10].

mittelt (**Abb. 6A**). Die 10-jährigen PCA-spezifischen Überlebensraten betragen entsprechend 5,8%, 2,7%, 15,9% bzw. 16,8% (**Abb. 6B**). Mit den vierstufigen NCCN-Risikogruppen bestanden für beide Ergebnisparameter sowohl zwischen den Gruppen niedrig und günstig-intermediär als auch zwischen den Gruppen ungünstig und hoch/sehr hoch keine signifikanten Unterschiede

Mit der Kombination aus NCCN-Risikogruppen und den vom genetischen Test erzeugten Gruppen, ergab das Sechs-Punkte-System mit den Gruppen sehr niedrig, niedrig, günstig-intermediär, ungünstig-intermediär, hoch- und sehr hoch 10-Jahres-Raten für Fernmetastasen von 3,1%, 3,7%, 25,9%, 31,7%, 49,7% bzw. 61,9%. In der dreistufigen Version ergaben sich für die klinisch-genomischen Risikogruppen niedrig intermediär und hoch 10-Jahres-Raten von 3,5%, 29,4% bzw. 54,6% (**Abb. 6C**). Im Vergleich zur Niedrigrisiko-Gruppe betrug das HR für Fernmetastasen in der Intermediärrisiko- und der Hochrisiko-Gruppe 9,3 bzw. 21,9 (beide; $p < 0,001$). Diese Unterschiede ermöglichen eine deutliche Stratifizie-

rung der Metastasierungswahrscheinlichkeit anhand der klinisch-genomischen Risikogruppen.

Die 10-Jahres-Raten für PCA-spezifische Mortalität in den klinisch-genomischen Niedrigrisiko-, Intermediärrisiko- und Hochrisiko-Gruppen betragen 2,0%, 10,7% bzw. 27,3% (**Abb. 6D**). Verglichen mit der klinisch-genomischen Niedrigrisiko-Gruppe betrug das HR der krebspezifischen Mortalität für die Intermediärrisiko- und Hochrisiko-Gruppen 6,5 bzw. 18,9 (jeweils ($p < 0,001$).

Die Überprüfung der Ergebnisse mit dem dreistufigen klinisch-genomischen Risikogruppierungssystem anhand der retrospektiven Validierungskohorte ergab bei niedrigem, intermediärem und hohem Risiko 10-Jahres-Raten für Fernmetastasen von 0%, 25,9% bzw. 55,2%. jfs ◀

[1] Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. 2013. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. PLoS ONE 8: e66855.

[2] Ross AE, Feng FY, Ghadessi M, et al. 2014. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 17:64-69.

[3] Klein EA, Yousefi K, Haddad ZA, et al. 2015. Genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. Eur Urol 67:778-786.

[4] Marrone M, Potosky AL, Penson D, Freedman AN, 2015. A 22 Gene-expression Assay, Decipher® (GenomeDx Biosciences) to Predict Five-year Risk of Metastatic Prostate Cancer in Men Treated with Radical Prostatectomy. PLoS Curr 17:7.

[5] Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. 2015. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. Eur Urol 67:326-333.

[6] Badani KK, Darby J, Thompson DJ, Brown G, et al. 2015. Effect of a genomic classifier test on clinical practice decisions for patients with high-risk prostate cancer after surgery. BJU Int 115:419-429.

[7] Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, et al. 2015. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. J Clin Oncol 33:944-951.

[8] Spratt DE, Yousefi K, Dehesi S, et al. 2017. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. J Clin Oncol 35:1991-1998.

[9] Spratt DE, Dai DLY, Den RB, et al. 2018. Performance of a prostate cancer genomic classifier in predicting metastasis in men with prostate-specific antigen persistence postprostatectomy. Eur Urol 74:107-114.

[10] Spratt DE, Zhang J, Santiago-Jiménez M, et al. 2018. Development and validation of a novel integrated clinical-genomic risk group classification for localized prostate cancer. J Clin Oncol 36:581-590.

Anzeige

Prostatakarzinom

Klinische Bedeutung von Tumoren mit hohem Gleason Score und niedrigem PSA

In der Regel ist ein höhergradiges Prostatakarzinom (Gleason 8-10) mit einem erhöhten PSA-Wert assoziiert. Seltener präsentieren sich hingegen Patienten mit hohem Gleason Score und dennoch niedrigem PSA-Wert. Die maßgebliche Variante des Prostatakarzinoms mit geringer PSA-Sekretion ins Blut ist der neuroendokrine Prostatakrebs. Ob durch niedriges Serum-PSA gekennzeichnete hochgradige Prostatakarzinome gemeinsame genomische Besonderheiten mit neuroendokrinem Prostatakrebs aufweisen, ist bisher nicht untersucht. Welche klinischen Konsequenzen und genomischen Besonderheiten hat ein niedriger PSA-Wert bei hochgradigen Prostatakarzinomen?

Prostatakarzinom-Patienten mit einem niedrigen PSA-Wert und hohem Gleason Score haben ein sehr hohes Risiko, an ihrem Krebsleiden zu versterben. Sie sprechen möglicherweise nicht gut auf eine ADT an und weisen neuroendokrine Eigenschaften auf. Etablierte prognostische Nomogramme und Therapieempfehlungen müssen für diese Klientel entsprechend modifiziert werden.

In einer retrospektiven amerikanischen Untersuchung wurden die Daten von 494.793 Patienten der National Cancer Data Base (NCDB) und von 136.113 Patienten des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programms sowie genomische Daten von 4.960 Patienten der Decipher Genomic Resource Information Database (GRID) ausgewertet.

Unterschiede in den Transkriptomen zwischen Tumoren mit PSA $\leq 2,5$ ng/ml und $> 2,5$ ng/ml wurden anhand von 62 trainierten und validierten Prostatakrebs-Expressionsprofilen aus der Decipher GRID ermittelt, die Signaturen in Verbindung mit Prognose, Androgenrezeptor (AR)-Signaltransduktion und neuroendokrinem/kleinzelligem Prostatakrebs enthalten

Bei 5,6% der Prostatakarzinom-Patienten mit einem Gleason Score 8-

10 lag bei der Diagnosestellung ein PSA-Wert $\leq 2,5$ ng/ml vor. Die krebspezifische Mortalität bei einem Gleason Score 8-10 in Abhängigkeit vom PSA-Wert zeigte eine U-förmige Verteilung mit höherer Mortalität bei einem PSA-Wert $\leq 2,5$ ng/ml sowie $> 20,0$ ng/ml (Abb. 1). Im Gegensatz dazu stieg die krebspezifische Mortalität für Patienten mit einem Gleason Score ≤ 7 linear mit steigendem PSA-Wert an.

Patienten mit einem Gleason 8-10-Tumor und einem PSA-Spiegel $\leq 2,5$ ng/ml hatten im Vergleich zu Patienten in der hohen/sehr hohen Risikogruppe nach dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und einem PSA-Spiegel $> 2,5$ ng/ml ein signifikant höheres Prostatakrebs-spezifisches Mortalitätsrisiko (Adjustiertes Hazard Ratio [AHR]: 2,15, 95% KI 1,31-3,52; $p=0,002$). Die 47-monatige adjustierte Prostatakrebs-spezifische Mortalität betrug 14,0% vs. 4,9% (Abb. 2). Gleiches galt auch für die Gesamt mortalität (AHR: 1,15, 95% KI 1,07-1,25; $p < 0,001$).

Bei Patienten der NCDB-Kohorte mit Gleason-8-10-Tumoren, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, stand eine Androgendeprivationstherapie (ADT) bei einem PSA $> 2,5$ ng/ml nicht aber bei einem PSA $\leq 2,5$ ng/ml mit einem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil im Zusammenhang (AHR 0,87, 95%

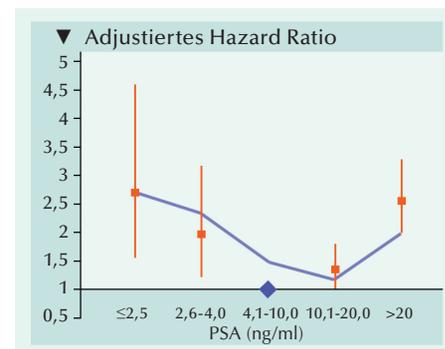


Abb. 1: Prostatakarzinom-spezifische Mortalität (PCSM) in der SEER-Kohorte. Adjustierte Hazard Ratios mit 95% Konfidenzintervallen und wandernden Durchschnittstrendlinien für die Assoziation zwischen PSA and PCSM bei Gleason-8-10-Tumoren.

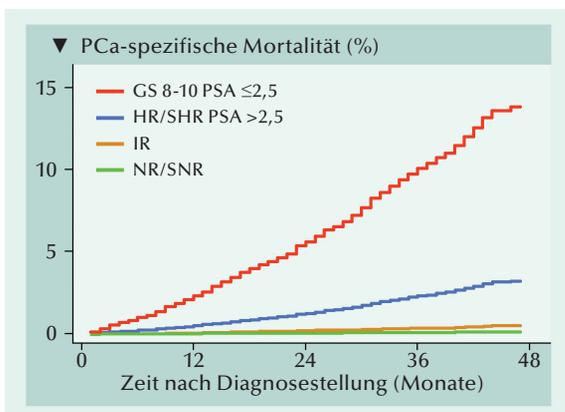


Abb. 2: Adjustierte kumulative Inzidenz der Prostatakrebs (PCA)-spezifischen Mortalität: Patienten mit Gleason Score 8-10 und PSA $\leq 2,5$ ng/ml im Vergleich zu Patienten gesondert nach NCCN-Risiko-Gruppen. HR/SHR hohes/sehr hohes Risiko; IR intermediäres Risiko; NR/SNR niedriges/sehr niedriges Risiko.

KI 0,81-0,94; $p < 0,001$ vs. 1,36, 95% KI 0,96-1,94; $p=0,084$). Patienten mit Salvage-ADT nach radikaler Prostatektomie hatten bei Gleason-8-10-Tumoren und PSA $\leq 2,5$ ng/ml die höchste Gesamt mortalität.

Genomische Charakteristika der niedrig differenzierten Tumore mit niedrigem und hohem PSA wurden anhand von Signaturen aus dem Decipher GRID verglichen. Im Unterschied zu hochgradigen Tumoren (Gleason 8-10) mit PSA $> 2,5$ ng/ml standen genomische Signaturen der hochgradigen Tumore (Gleason 8-10) mit niedrigem PSA ($\leq 2,5$ ng/ml) eher mit neuroendokrinen/kleinzelligen genomischen Signaturen als mit AR-Signalweg-Signaturen im Zusammenhang. Bei Gleason ≤ 7 -Tumoren wurde eine solche Beziehung nicht festgestellt. Red. ◀

Mahal BA, Yang DD, Wang NQ, et al. 2018. Clinical and genomic characterization of low-prostate-specific antigen, high-grade prostate cancer. Eur Urol 74:146-154.

Prostatakarzinom

Prognostischer Einfluss minimaler lymphatischer Tumorausbreitung

Mit den wachsenden Möglichkeiten einer adjuvanten Behandlung nach Prostatektomie bei pN1-Tumoren steigt die Bedeutung einer intensiven Suche nach Tumorzellen im lymphatischen System. Ziel der aktuellen Untersuchung war die Evaluierung des prognostischen Werts einer intensiven Analyse des Lymphgefäßsystems bezüglich Tumorinvasion.

Die Gewebeproben von 17.987 aufeinanderfolgender Prostatakarzinom-Patienten wurden nach radikaler Prostatektomie immunhistochemisch auf Tumorinvasion in das Lymphgefäßsystem analysiert. Als Studienendpunkt wurde der PSA-Wiederanstieg in Abhängigkeit vom Nodal (pN)- und Lymphgefäß (pL)-Sta-

Bei 14% der Patienten wurden Tumorzellen in den intraprostatatischen Lymphgefäßen nachgewiesen (L1). Der positive L-Status war eng mit einem unvorteilhaften Tumortyp wie beispielsweise hohem pT-Stadium, einem hohem Gleason-Score und insbesondere mit der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen assoziiert.

Lymphknotenmetastasen wurden in 4,3% der L0- und 41% der L1-Tumoren festgestellt. Bei 11% der N0- sowie bei 61% der N1-Tumoren wurde ein positiver L-Status nachgewiesen. Der L1-Status hatte nur einen geringen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Lymphknotenmetastasen, ging aber mit einer deutlich verschlechterten Prognose der N0-Patienten einher (Abb.).

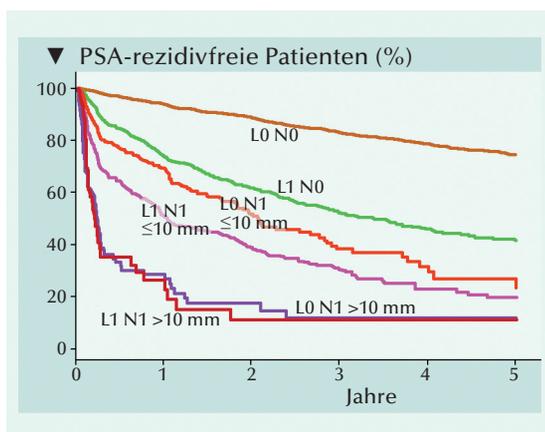


Abb.: Prognostischer Einfluss für Patienten-Gruppen gesondert nach L- und N-Stadium sowie Größe von Lymphknotenmetastasen.

tus untersucht. In die Analyse flossen die Daten von 8.667 Patienten mit bekanntem pN- und pL-Status ein.

Bei 12% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden Lymphknotenmetastasen vorgefunden. Es zeigte sich bereits bei minimaler Quantität metastatischer Zellen ein deutlicher Einfluss auf den klinischen Verlauf. Während mit wachsender Größe der Metastasen eine Verschlechterung der Prognose einherging, hatte die Anzahl der positiven Lymphknoten nur einen limitierten Einfluss auf die Prognose.

Fazit

Auch minimaler Tumorbefall des lymphatischen Systems hat prognostischen Einfluss. Durch die intensive Suche nach wenigen Tumorzellen im Lymphgefäßsystem und in den Lymphknoten könnten mehr Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Krankheitsrückfall identifiziert werden. is. ◀

Wilczak W, Wittmer C, Clauditz T, et al. 2018. Marked prognostic impact of minimal lymphatic tumor spread in prostate cancer. Eur Urol 74: 376-386.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Ipilimumab plus Nivolumab bei AR-V7-positiven Tumoren mit DNA-Reparatur-Defekten

Mit der Kombination Ipilimumab plus Nivolumab wurde bei AR-V7-positivem Prostatakrebs mit DNA-Reparaturdefizienz-Mutationen, eine vielversprechende Effektivität bei zufriedenstellender Sicherheit nachgewiesen. DNA-Reparaturdefekte scheinen vornehmlich bei AR-V7-positiven Patienten vorzukommen.

Bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), der die Androgenrezeptor (AR)-Splicevariante 7 (AR-V7) exprimiert, liegt ein aggressiver Phänotyp vor, der auf ein verkürztes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) schließen lässt. Einiges spricht dafür, dass diese AR-V7-positiven Tumore vermehrt DNA-Reparatur-Defekte (DRD) aufweisen, die sie für Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Blockade prädestinieren sollten. Diesbezüglich wurde in einer klinischen Studie der Phase II die Hypothese geprüft, dass mCRPC-Patienten mit AR-V7-positiven zirkulierenden Tumorzellen (CTC) auf eine Behandlung mit Ipilimumab plus Nivolumab ansprechen würden. Ferner sollte explorativ die Annahme bestätigt werden, dass die Effektivität der Behandlung mit dem Vorliegen von DNA-Reparaturgen-Mutationen im Zusammenhang steht.

Geeignete Patienten hatten ein progressives mCRPC und AR-V7-exprimierende zirkulierende Tumorzellen (CTC). Die zu Baseline bei allen Teilnehmern isolierten CTC wurden auf phänotypische Heterogenität (Shannon index) und den Grad an Pleomorphismus analysiert. Der DRD-Status wurde mittels gezielter Sequenzierung der nächsten Generation bestimmt.

Die Patienten erhielten vier Dosen Nivolumab (3 mg/kg) plus Ipilimumab (1 mg/kg) in dreiwöchigen Abständen. Danach wurde Nivolumab (3 mg/kg) alle zwei Wochen als Erhaltungsregime verabreicht.

In der Gesamtkohorte wurde bei 2/15 Patienten (beide DRD-positiv)

ein PSA-Ansprechen (>50%), bei 2/8 Patienten (beide DRD-positiv) mit Weichteilmetastasen objektives Ansprechen und bei 3/15 Patienten (alle 3 DRD-positiv) anhaltende Progressionsfreiheit (>24 Wochen) registriert. Die mediane Dauer der PSA-Progressionsfreiheit (PSA-PFS) und die klinisch/radiographische Progressionsfreiheit (PFS) in der Gesamtkohorte betragen 3,0 bzw. 3,7 Monate. Diese Ergebnisparameter waren bei DRD⁺-Tumoren günstiger als bei DRD⁻-Tumoren (Abb. A, B). Das Gesamtüberleben in der Gesamtkohorte und bei DRD⁺-Patienten betrug 8,2 bzw. 9,0 Monate.

In der 15-köpfigen Studienkohorte lagen bei sechs Patienten DRD-

Mutationen vor: 3 im *BRCA2*, 2 im *ATM*, 1 im *ERCC4*-Gen; keiner hatte Mikrosatelliteninstabilität. Das Ausmaß des Ansprechens war in Fällen mit DRD⁺ allgemein besser als bei DRD⁻. Bemerkenswerterweise hatten beide Patienten mit PSA-Ansprechen biallelische *BRCA2*-Mutationen.

Ein prognostischer Einfluss der phänotypischen Heterogenität von CTC wurde bei den Patienten anhand der klinischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Shannon-Index der CTC (niedrig <1.5 vs. hoch ≥1.5) bestimmt. Fünf Männer wurden als Shannon-hoch und 10 als Shannon-niedrig klassifiziert. Bei DRD⁺-Patienten bestand der Trend zu erhöhter CTC-Heterogenität und damit der Trend zu günstigem Ansprechen auf die Kombinations-Immuntherapie.

Häufigste Toxizitäten unter und nach der Therapie waren Fatigue, AST-Erhöhung, Diarrhö und Anorexie. Bei sieben der 15 Patienten traten insgesamt 17 Nebenwirkungen vom Grad 3/4 auf. Fünf Ereignisse bei fünf Patienten waren wahrscheinlich auf Autoimmungeschehen zurückzuführen und benötigten die Behandlung mit Kortikosteroiden: Kolitis (2), Pneumonitis (2) und Hepatitis (1). Red. ◀

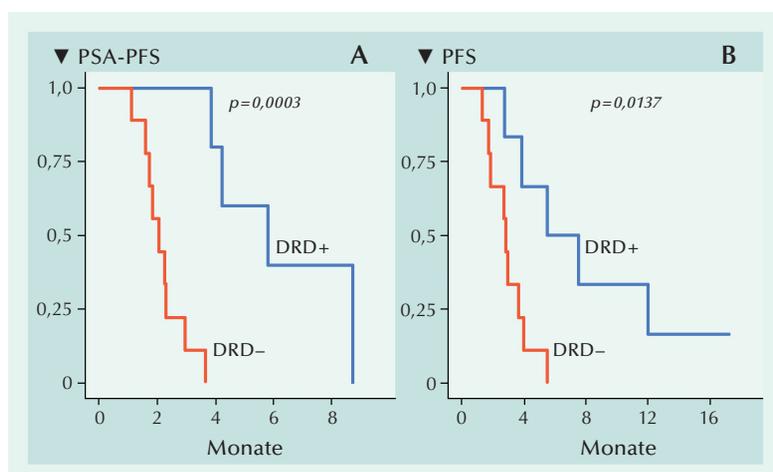


Abb.: Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses gesondert nach DRD-Status. (A) PSA-Progressionsfreiheit (PSA-PFS), (B) klinisch/radiographische Progressionsfreiheit (PFS).

Boudadi K, Suzman DL, Anagnostou V, et al. 2018. Ipilimumab plus nivolumab and DNA-repair defects in AR-V7-expressing metastatic prostate cancer *Oncotarget* 9:28561-28571.

Korrelieren funktionelle Behandlungsergebnisse bei Prostatakrebs mit der D'Amico-Risikoklassifikation?

In der Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation (CEASAR)-Studie wurde untersucht, inwieweit die von Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs nach radikaler Prostatektomie (RP) oder externer Strahlentherapie (EBRT) berichteten Auswirkungen auf ihre Sexual-, Blasen- und Darm-entleerungsfunktion sowie das endokrine System mit der Risikokategorie ihrer Krankheit variieren.

Die Rekrutierung für CEASAR fand zwischen 2011 und 2012 statt. Teilnahmebefähigte Männer waren ≤ 80 Jahre alt mit cT1- oder cT2-Tumoren, deren prostataspezifisches Antigen (PSA)-Spiegel unter 50 ng/dl lag und die Diagnosestellung nicht länger als sechs Monate zurücklag. Als Niedrigrisiko-Krankheit galten T2a-Tumore, ein Gleason-Score (GS) 6 und ein PSA-Spiegel < 10 ng/dl. Eine Hochrisiko-Krankheit war als T2c oder höher, GS ≥ 8 , oder PSA-Spiegel > 20 ng/dl und eine Intermediärrisiko-Krankheit als T2b, GS 7 und ein PSA-Spiegel zwischen 10 und 20 ng/dl definiert. Die Angaben der Patienten

zu krankheitsspezifischen Funktionen wurden mit dem 26-Punkte Expanded Prostate Index Composite (EPIC)-Fragebogen erfasst.

Die 3-Jahres-Sexualfunktion-Scores von Niedrigrisiko-Patienten lagen bei EBRT 12 Punkte über denen bei RP. Bei intermediärem Risiko betrug der Unterschied entsprechend elf Punkte und bei hohem Risiko nur noch sechs Punkte. Den bei EPIC vorgegebenen Schwellenwert der klinischen Signifikanz erfüllen nur erstere beiden Risikokategorien. Wurde nach hinreichender Festigkeit der Erektionen für den Geschlechtsverkehr gefragt, wurden zwischen RP- und EBRT-Patienten in allen drei Risiko-

kategorie keine signifikanten Ergebnisunterschiede festgestellt.

Keine klinisch signifikanten wechselseitigen Beeinflussungen zwischen Behandlungsart und Schweregrad des Prostatakarzinoms ergaben sich bei den Inkontinenz-, Reizdarmsyndrom- und Hormon-Domänen. Auch anhand der Befragung der Patienten nach Kontinenz aufgrund absolut keiner Urinleckage, resultierten keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede.

Red. ◀

Tyson MD II, Koyama T, Lee D, et al. 2018. Effect of Prostate Cancer Severity on Functional Outcomes After Localized Treatment: Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation Study Results. *Eur Urol* 74:26-33.

Bei Männern mit Niedrigrisiko- und Intermediärrisiko Prostatakrebs, stand die EBRT nach drei Jahren im Vergleich zur RP mit höheren Scores der Sexualfunktion im Zusammenhang. Hochrisiko-Prostatakrebs-Patienten können jedoch dahingehend beraten werden, dass EBRT und RP zu vergleichbaren 3-Jahres-Ergebnissen hinsichtlich der Sexualfunktion führen.

Zeitgemäßer Prostatabiopsie-Risikokalkulator

Das Vorhaben, bei Verdacht auf Prostatakrebs eine Prostatabiopsie durchzuführen, ist keine belanglose Entscheidung. So genannte Prostatakrebs-Risikorechner bieten Orientierungshilfe bei der von Arzt und Patient hinsichtlich einer Biopsie zu treffenden Entscheidung. Der weithin verwendete, online verfügbare Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator (PCPTRC) basiert auf Daten von Sechs-Stanz-Biopsien und veraltetem Gradingssysteme aus den 1990ern. Prospektiv erfasste Daten von Männern, die sich an zur Prostate Biopsy Collaborative Group (PBCG) gehörenden nordamerikanischen und europäischen Institutionen einer Prostatabiopsie unterzogen haben, dienten der Erstellung eines Risikovorhersagetools auf neuestem Stand.

Zur Modellbildung und zur Validierung dienten Daten von 15.611 Männern, die sich an acht nordamerikanischen Institutionen (Modellbildung) und drei europäischen Institutionen (Validierung) insgesamt 16.369 Prostatabiopsien unterzogen hatten. Die Abschätzung des Risikos für hochgradigen Prostatakrebs (Gleason Score ≥ 7) bei der Biopsie basierte auf klinischen Merkmalen einschließlich Alter, PSA, Digital-rektale-Untersuchung, familiäre Belastung ersten Grades, und vorherige negative Biopsie.

Zum Vergleich des PBCG-Modells mit dem PCPTRC dienten die jewei-

lige Risiko-Prädiktion von hochgradiger Krankheit versus kombiniert niedriggradiger Krankheit und kein Krebs. Intern wurden hierfür die Leave-One-Out-Kreuzvalidierung an den zur Bildung des PBCG-Modells verwendeten 5.992 Biopsien durchgeführt und die externe Validierung griff auf 10.377 nicht zur Bildung des PBCG-Modells verwendete Biopsien der drei europäischen Kohorten zurück.

Bei der internen Validierung ergab die Fläche unter der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve (AUC) des PBCG-Modells 75,5%. Das übertrifft die AUC für den PCPTRC von 72,3% zwar

nur geringfügig aber hochsignifikant ($p < 0,0001$).

Der klinische Nutzen bei Verwendung des PBCG-Modells übertrafen den des PCPTRC deutlich. Bei einer Risikoschwelle von 10% führte das PBCG-Modell zu 25 eingesparten Biopsien pro 1000 Patienten, ohne dass dabei ein einziger hochgradiger Krebs übersehen würde. Die externe Validierung mit 10.377 europäischen Biopsien ergab ähnliche Resultate.

Red. ◀

Ankerst DP, Straubinger J, Selig K, et al. 2018. A contemporary prostate biopsy risk calculator based on multiple heterogeneous cohorts. *Eur Urol* 74:197-203.

Der neue PBCG-Risikokalkulator auf der Grundlage zahlreicher zeitgenössischer Biopsie-Kohorten hat im Vergleich mit dem gegenwärtig mit am häufigsten verwendeten Risikorechner PCPTRC überlegene Leistungsmerkmale. Der validierte PBCG-Risikokalkulator steht zur individuellen Beratung von Patienten online auf der Cleveland Clinic Risk Calculator Library zur Verfügung.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (NZK)

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib

Mit Nivolumab plus Ipilimumab wurden bei zuvor unbehandelten Intermediär- und Hochrisiko-Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeiten und höhere objektive Ansprechraten als mit Sunitinib erreicht.

In einer Pilotstudie hatte die Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab bei zuvor behandelten und unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NZK antitumoröse Aktivität mit einer objektiven Ansprechraten von 40% und einer 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate dosisabhängig von 67 bis 70% unter Beweis gestellt (Hammers et al., 2017). In der nachfolgenden Phase-III-Studie maß sich die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab mit dem Endothelwachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR)-Inhibitor Sorafenib, der als standardgemäße Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NZK gilt (Motzer, et al. 2018).

Den Studienanforderungen entsprechende Patienten hatten ein zuvor unbehandeltes fortgeschrittenes NZK mit klarzelliger Komponente. Die im Verhältnis 1:1 randomisierten Teilnehmer erhielten entweder vier Dosen einer intravenösen Therapie mit Nivolumab (3 mg pro Kilogramm Körpergewicht) plus Ipilimumab (1 mg/kg) alle drei Wochen gefolgt von Nivolumab (3 mg/kg) alle zwei Wochen als Erhaltungstherapie oder Sunitinib (50 mg) oral einmal täglich für vier Wochen (6-wöchiger Zyklus).

Die Intention-to-treat-Kohorte der multinationalen Studie umfasste 1.082 Patienten von denen 547 randomisiert mit Nivolumab plus Ipilimumab und 535 mit Sunitinib behandelt wurden (423 bzw. 416 Fälle mit intermediärem oder ungünstigem Risiko). Nach dem Database Lock setzten 128 von 547 Patienten

(23%) der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe und 97 von 535 (18%) in der Sunitinib-Gruppe die Behandlung fort. Hauptsächlicher Grund für Behandlungsabbrüche war das Fortschreiten der Krankheit. Das betraf 229 der 547 Patienten (42%) in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe und 296 der 535 Patienten (55%) in der Sunitinib-Gruppe. Patientencharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Auch die Charakteristika der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko waren denen in der Intention-to-treat-Population ähnlich. Das mediane Follow-up betrug 25,2 Monate; Minimum 17,5 Monate.

Mit Nivolumab plus Ipilimumab behandelte Patienten hatten gegenüber den mit Sunitinib behandelten Patienten eine signifikant verlängerte Gesamtüberlebensdauer (OS). Die 12-monatige OS-Rate mit Nivolumab plus Ipilimumab betrug 80% gegenüber 72% mit Sunitinib. Nach 18 Monaten waren es 75% versus 60%; ($p < 0,001$; Abb.).

Die Rate an objektivem Ansprechen betrug 42% mit Nivolumab plus Ipilimumab versus 27% mit Sunitinib ($p < 0,001$). Komplettes Ansprechen wurde bei 40 Patienten (9%) bzw. 5 Patienten (1%) erreicht. Von allen Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko hatten im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm 81% und im Sunitinib-Arm 70% ein zumindest einjähriges

Ansprechen. Die mediane Dauer des Ansprechens war nicht erreicht bzw. betrug 18,2 Monate.

Für das ebenfalls als primärer Endpunkt festgelegte progressionsfreie Überleben (PFS), wurden median 11,6 Monate mit Nivolumab plus Ipilimumab und 8,4 Monate mit Sunitinib registriert. Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte nicht den im Voraus festgelegten Schwellenwert ($p = 0,009$) für statistische Signifikanz.

Bei allen Patienten, die die Studienmedikation erhalten hatten, betrug die mediane Behandlungsdauer mit Nivolumab plus Ipilimumab 7,9 Monate und mit Sunitinib 7,8 Monate. Insgesamt 79% der Patienten erhielten alle vier Dosen Ipilimumab plus Nivolumab.

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten bei 509 von 547 Patienten (93%) in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe und bei 521 von 535 Patienten (97%) in der Sunitinib-Gruppe auf. Davon hatten 250 Patienten (46%) bzw. 335 Patienten (63%) Ereignisse der Grade 3 oder 4. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, kamen bei 118 von 547 Patienten (22%) der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe und bei 63 von 535 Patienten (12%) der Sunitinib-Gruppe vor. Red. ◀

Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. 2017. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. J Clin Oncol 35:3851-3858.
 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. 2018. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 378:1277-1290.

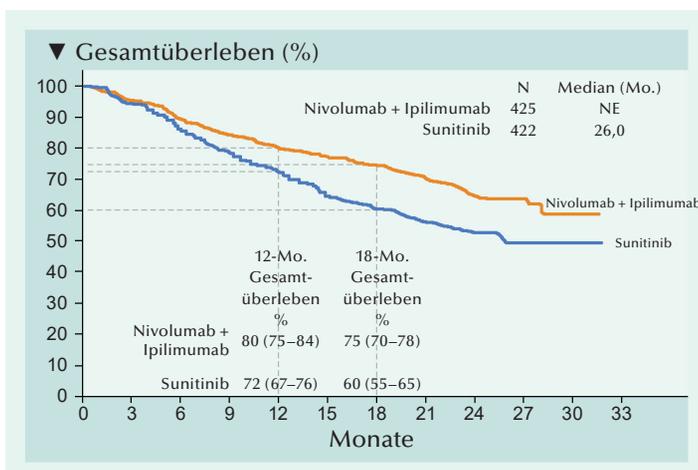


Abb.: Gesamtüberlebensdauer bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko nach Kriterien des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. NE, nicht erreicht.

Nierenzellkarzinom

Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und krebspezifischer Mortalität?

Anekdotischen Berichten zur Nephrologie ist zu entnehmen, dass die berechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) mit onkologischen Ergebnissen linear assoziiert ist. Dieser Zusammenhang könnte sich insbesondere für die chirurgische Behandlung von Nierenzellkarzinom (NZK)-Patienten als bedeutsam erweisen. Denn bei der in den Leitlinien empfohlenen (radikalen oder partiellen) Nephrektomie wird die Nierenfunktion direkt in Mitleidenschaft gezogen. Diesbezüglich wurde untersucht, inwieweit die krebspezifische Mortalität von NZK-Patienten mit der eGFR in Verbindung steht.

In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 3.457 Patienten mit einem NZK im Stadium cT1-2 ausgewertet, die sich zwischen 1990 und 2015 einer radikalen (39%) oder partiellen (61%) Nephrektomie unterzogen hatten. Die eGFR war bei insgesamt 7.381 Patienten bestimmt worden; 2.939 vor und 4.442 mindestens 12 Monate nach Operation. In 66% der Fälle lagen sowohl prä- als auch postoperative eGFR-Werte vor.

Die mediane eGFR vor der OP, nach 12 Monaten und bei der letzten Funktionskontrolle betrug 78,5, 71,4 bzw. 64,4 ml/min. Nach mehr als 60 Monaten medianer Nachbeob-

achtungszeit lebten noch 3.008 Patienten. An ihrer Krebserkrankung waren 128 Patienten gestorben und 278 aufgrund anderer Ursachen. Die berechnete Gesamtüberlebensrate betrug 93% nach 60 Monaten und 84% nach 120 Monaten.

Für eine eGFR unterhalb der Cut-off-Werte 85 ml/min vor Operation, 60 ml/min nach 12 Monaten und 65 ml/min nach der letzten Funktionskontrolle konnte ein invers linearer Zusammenhang zwischen eGFR und krebspezifischer Mortalität festgestellt werden. Bei je 10 ml/min weiter abgesunkener eGFR vor der Operation, nach 12 Monaten und bei der letzten Funktionskontrol-

le steigerte sich das Sterberisiko um 16%, 44% bzw. 16%.

Eine signifikant negative Assoziation zwischen einer eGFR unterhalb 65 ml/min und krebspezifischer Mortalität wurde anhand eines Joint-Modeling-Verfahrens bestätigt. In nach Operationstyp gesplitteten Kohorten bestand ein invers linearer Zusammenhang zwischen eGFR und krebspezifischer Mortalität in beiden Subgruppen nur unterhalb 65 ml/min. *is.* ◀

Antonelli A, Minervini A, Sandri M, et al. 2018. Below safety limits, every unit of glomerular filtration rate counts: assessing the relationship between renal function and cancer-specific mortality in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 74:661-667.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und krebspezifischer Mortalität. Allerdings erhöht sich das Mortalitätsrisiko offenbar erst bei Unterschreiten eines bestimmten Funktionsniveaus der Nieren. Die Nierenfunktion sollte stärker in die Planung bei Nephrektomien einbezogen werden.

Harnblasenkarzinom

Minimal-invasive Alternative zur Implantation eines Brachytherapiekatheters

Die Standard-Behandlung des nicht metastasierten, muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms ist die radikale Zystektomie mit erweiterter Becken-Lymphknoten-Dissektion. In selteneren Fällen kommen Strategien mit dem Ziel des Blasenerhalts zum Einsatz. Dazu zählt eine Kombination mit transurethraler Resektion des Blasen tumors (TURB), externer Strahlentherapie (EBRT) und Brachytherapie. Hierfür eignen sich Patienten mit einem solitären T1G3/T2G1-3 cN0M0 Urothelkarzinom der Harnblase ≤ 5 cm oder Patienten mit einem cN0M0 Urachuskarzinom. Dabei erfolgt die Implantation des Brachytherapiekatheters herkömmlicherweise über einen offenen retropubischen Zugang. Als Alternative wird eine minimalinvasive, roboterassistierte laparoskopische Implantation des Brachytherapiekatheters (RAL-BTC) beschrieben.

Die Daten stammten von 26 Patienten (25 Urothelkarzinome, ein Urachuskarzinom), die sich zwischen Juni 2011 und Mai 2016 einer RAL-BTC-Implantation unterzogen hatten. Der chirurgische Eingriff umfasste die RAL-BTC-Implantation mit oder ohne Becken-Lymphknoten-Dissektion und/oder partielle Zystektomie. Zur Vermeidung einer Tumorzell-Aussaat wurde die Harnblase bei allen Patienten mit EBRT be-

handelt. Die Implantation des Brachytherapiekatheters war bei 92% der Patienten erfolgreich. Die Patienten wurden median 5 Tage stationär aufgenommen. Der Blutverlust war in allen Fällen < 50 ml. Nach einem Jahr waren 74% der Patienten und nach zwei Jahren noch 63% erkrankungsfrei. Nach einem sowie zwei Jahren lebten 80% der Patienten ohne Lokalrezidiv. Bei 87% der Patienten bestand nach einem wie auch nach zwei Jahren keine

Indikation zur radikalen Zystektomie. Der Patient mit Urachuskarzinom und erfolgreicher RAL-BTC-Implantation war nach 41 Monaten rezidivfrei.

Schwere Komplikationen (Clavien-Dindo ≥ 3) traten bei 8% der Patienten innerhalb von ≤ 30 Tagen nach dem Eingriff auf. *is.* ◀

Boschieter J, Vis AN, van der Poel HG, et al. 2018. Robot-assisted laparoscopic implantation of brachytherapy catheters in bladder cancer. *Eur Urol* 74:369-375

Die minimalinvasive, roboterassistierte laparoskopische Implantation des Brachytherapiekatheters ist eine machbare Technik und könnte bei selektierten Patienten als sichere, minimalinvasive Alternative zur offenen Operation angewendet werden. Die Ergebnisse sollten allerdings zuvor in größeren Studien bestätigt werden.

NMIBC: Prädiktion der Krankheitsprogression mit FOXM1

FOXM1 ist als prognostischer Marker für NMIBC-Progression den gebräuchlichen histologischen, klinischen und molekularen Staging-Methoden wie auch Ki-67 überlegen. Es ist insbesondere in den luminal CIS-artigen und genomisch instabilen Blasenkrebs-Subtypen exprimiert. Die Rolle von FOXM1 bei der Resistenzentwicklung gegenüber Cisplatin macht es zum Biomarker für die Risikostratifizierung beim NMIBC.

Das Forkhead-Box-Protein M1 (FOXM1) steht bei zahlreichen Krebsentitäten mit verkürzter Überlebenserwartung in Verbindung. Aktuell wurde der Einfluss der FOXM1-Expression auf das progressionsfreie Überleben (PFS) von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) untersucht.

Bei 460 NMIBC-Patienten einer European multicenter prospective study (UROMOL-Kohorte) wurden die Transkriptspiegel von FOXM1 und Ki-67 mittels RNA-Seq bestimmt und in silico mit den GEO-Datensätzen der Chungbuk- und Lund-Kohorten (n=277) validiert. Die FOXM1- und Ki-67-Cutoffs wurden anhand des minimalen p-Werts bestimmt

Sowohl in der UROMOL- als auch der Lund-Kohorte war FOXM1 in T1-Tumoren signifikant höher als in Ta-Tumoren; $p < 0,001$.

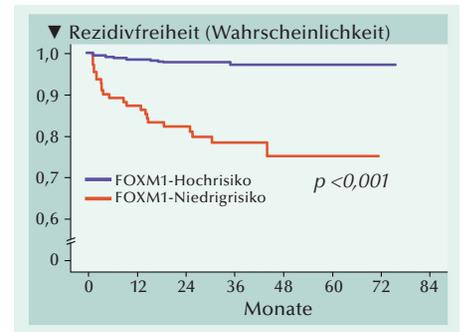
Für die UROMOL-Kohorte wurden ein FOXM1-Cutoff von 2,41 und ein Ki-67-Cutoff von 5,1 bestimmt. Für die Chungbuk-Kohorte wurden entsprechend 8,27 bzw. 8,04 gewählt. Mit diesen Cutoffs war in

beiden Kohorten eine eindeutige Risikostratifizierung möglich.

Die Kaplan-Meier-Kurven für PFS zeigen für die FOXM1-Hochrisiko-Gruppe ein mittleres PFS von 57 Monaten (n=114) im Gegensatz zu dem andauernden PFS von im Mittel 73 Monaten in der Niedrigrisiko-Gruppe (n=346, Abb.).

FOXM1 war in Subtypen mit genomischer Instabilität und plattenepithelkarzinomartiger Differenzierung deutlich überexprimiert ($p < 0,001$). Ferner korrelierte FOXM1 positiv mit Tumorgrad und -Stadium.

Bei hoher FOXM1-Expression hatten NMIBC-Patienten ein günstigeres PFS, wenn sie intravesikal mit



Bacillus Calmette Guérin (BCG)-Instillation behandelt worden waren. Red. ◀

Rinaldetti S, Wirtz R, Worst TS, et al. 2018. FOXM1 predicts disease progression in non-muscle invasive bladder cancer. J Cancer Res Clin Oncol 144:1701-1709.

Intravesikale Gemcitabin-Instillation bei Verdacht auf niedriggradiges NMIBC

Patienten mit niedriggradigem NMIBC, profitieren von einer intravesikalen Gemcitabin-Instillation unmittelbar nach Resektion des Tumors. Im Vergleich zur Instillation einer Kochsalzlösung resultierte mit Gemcitabin über median vier Jahre ein signifikant reduziertes Rezidivrisiko.

Bei niedriggradigem nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) besteht nach transurethraler Resektion des Blasentumors (TURBT) ein hohes Rückfallrisiko. Ob sich das Rezidivrisiko bei Patienten mit Verdacht auf niedriggradigen NMIBC durch intravesikale Instillation von Gemcitabin unmittelbar nach der TURBT verringern lässt, wurde im Vergleich zur Instillation von Kochsalzlösung untersucht.

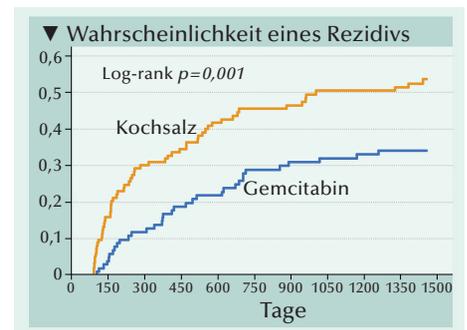
In der Studie erhielten 406 Patienten, bei denen der Verdacht auf niedriggradigen, noch nicht Muskel-invasiven Blasenkrebs bestand, innerhalb von einer Stunde nach der Operation randomisiert Gemcitabin (n=201) oder eine Kochsalzlösung (n=205; Placebo) in die Blase verabreicht.

Nach median 4-jährigem Follow-up ergab die Intention-to-treat-Analyse bei 67 Patienten in der Gemcitabin-Gruppe und 91 Patienten in der Kochsalz-Gruppe ein Rezidiv (35% vs. 47%; $p < 0,001$). In der vom Protokoll vorab festgelegten Zielpopulation (Patienten mit postoperativ bestätigtem niedriggradigen Tumor) erlitten 34 von 102 Patienten der Gemcitabin-Gruppe und 59 von 113 Patienten

der Kochsalz-Gruppe ein Rezidiv (34% vs. 54%; $p=0,001$; Abb.).

Bei 15 Patienten der Intention-to-treat-Kohorte führte Progression zu muskelinvasivem Blasenkrebs (5 in der Gemcitabin-Gruppe mit 3 hochgradigen und 2 niedriggradigen Tumoren und 10 in der Kochsalz-Gruppe mit 6 hochgradigen und 3 niedriggradigen Tumoren, 1 kein Krebs; $p=0,11$). Todesfälle unterschiedlicher Ursache betrafen 17 Patienten der Gemcitabin-Gruppe und 25 der Kochsalz-Gruppe; ($p=0,12$).

Schwere Nebenwirkungen Grad 4/5 traten nicht auf. Bei Nebenwirkungen Grad ≤ 3 bestanden zwi-



schen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Red. ◀

Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. 2018. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence. SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. JAMA 319: 1880-1888.

Welche Patienten sollten auf Hämaturie untersucht werden?

Die Empfehlungen, Patienten mit Hämaturie bezüglich eines zugrunde liegenden Tumors zu untersuchen, werden in den Leitlinien urologischer Fachgesellschaften unterschiedlich gehandhabt. In der DETECT I-Studie sollten bei Patienten, die aufgrund einer Hämaturie zur Untersuchung überwiesen wurden, die Inzidenz von Harnwegskarzinomen und die Angemessenheit des Alters der Patienten mit sichtbarer und nicht sichtbarer Hämaturie bei der Präsentation ermittelt werden.

Zwischen März 2016 und Juni 2017 wurden 3.556 Patienten aus 40 Zentren in die prospektive, beobachtende Studie aufgenommen. Sie unterzogen sich alle einer Zystoskopie und bildgebender Diagnostik des oberen Harntrakts. An Harnwegskarzinomen wurden das Harnblasenkarzinom und Tumore der oberen Harnwege (Nierenparenchymkarzinome und obere Transitionalzellkarzinome (TCC)) unterschieden.

Insgesamt wurde in 10% der Fälle eine der Hämaturie zugrundelie-

gende Tumorerkrankung festgestellt. Bei 8% der Patienten handelte es sich um ein Harnblasenkarzinom, bei 1% um ein Nierenparenchymkarzinom, bei 0,7% um ein Übergangszellkarzinom und bei 0,3% um ein Prostatakarzinom. Bei sichtbarer Hämaturie (SH) war ein Harnwegskarzinom wahrscheinlicher als bei nicht-sichtbarer Hämaturie (NSH) (13,8% vs. 3,1%). Ältere Patienten, Männer und Raucher hatten ein unabhängiges Risiko für die Entwicklung eines Harnwegskarzinoms. Wurde bei NSH ein Harn-

blasenkarzinom diagnostiziert, so handelte es sich in 59,4% der Fälle um einen Hochrisiko-Tumor und in 31,3% der Fälle um einen muskelinvasiven Tumor. Bei Patienten jüngeren Alters (<45 Jahre) mit SH wurde in 3,5% der Fälle eine Krebserkrankung diagnostiziert. Bei Patienten unter 60 Jahren mit NSH betraf es 1,0% der Fälle. *is.* ◀

Tan WS, Feber A, Sarpong R, et al. 2018. Who should be investigated for haematuria? Results of a contemporary prospective observational study on 3556 patients. *Eur Urol* 74:10-14.

Patienten mit sichtbarer Hämaturie sollten unabhängig vom Alter auf eine zugrundeliegende Tumorerkrankung untersucht werden. Auch bei jungen Patienten mit nicht-sichtbarer Hämaturie, für die eine diagnostische Untersuchung bisher nicht empfohlen wird, wurden klinisch relevante Tumorstadien entdeckt.

Harnblasenkarzinom

Kombinationstherapie mit BCG-Instillation und PD-L1-Blockade

Die adjuvante Therapie mit *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) wird zur Reduktion des Rezidivrisikos bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (NMIBC) und intermediärem/hohem Risiko empfohlen. Bei etwa 30–40% der Patienten tritt dennoch ein Rezidiv oder eine Progression auf. Die PD-L1-Expression geht bei vielen Tumorentitäten, so auch beim Harnblasenkarzinom, mit einer schlechten Prognose einher. Die Aktivierung des Rezeptors TLR-4 reguliert die PD-L1-Expression über den MAPK-Signalweg hoch und schwächt damit die Zytotoxizität von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) gegen die Blasenkarzinom (BCa)-Zellen. BCG ist ein potentieller Aktivator für TLR-4-abhängige Signale. BCG induziert möglicherweise eine lokale inflammatorische Antwort, welche die Infiltration von tumorspezifischen T-Zellen und ebenso die PD-L1-Expression in der Tumor-Mikroumgebung beeinflusst. Daher wurde in der Studie der Effekt von BCG auf die PD-L1-Expression in Blasenkarzinom-Zelllinien und Mausmodellen untersucht. Zudem wurde geprüft, ob die Kombination von BCG-Immuntherapie mit PD-L1-Blockade die Antitumor-Immunität beim Blasenkarzinom erhöht.

Es wurden die humane BCa-Zelllinie T24 sowie weibliche Sprague-Dawley-Ratten für die in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen verwendet. Die kultivierten T24-Zellen wurden mit BCG in verschiedenen Konzentrationen und Inkubationszeiten vorbehandelt. Tumortragende Ratten erhielten eine intravesikale BCG-Instillation. Für die PD-L1-Blockade kam der Anti-PD-L1-Klon 10F.9G2 von Bio-XCell zum Einsatz.

Die PD-L1-Expression war in BCa-Zellen als Antwort auf die Behandlung mit BCG- hochreguliert – so-

wohl in vitro als auch in vivo. Zum Nachweis, dass die erhöhten PD-L1-Spiegel nicht einfach auf die Instillationsmanipulation zurückzuführen sind, wurde der Effekt mit BCG anhand von Instillationen mit Kochsalz und zwei weiteren herkömmlichen Chemotherapeutika an Kontrolltieren vorgenommen.

Der Prozentsatz Tumor-infiltrierender CD8⁺-T-Lymphozyten wurde mittels Durchflusszytometrie analysiert. Dabei wurde mit der kombinierten BCG- und anti-PD-L1-Behandlung eine starke Antitumor-Immunantwort mit gesteigerter Anzahl

und Aktivität der Tumor-infiltrierenden CD8-positiven T-Zellen ausgelöst. Darüber hinaus kam es in der Tumormikroumgebung zur Reduktion der Myeloid-abgeleiteten Suppressorzellen die Immunantwort supprimieren und so Tumorrezidive begünstigen können. Das Tumorstadium wurde gehemmt und das Überleben in einem Ausmaß verlängert, welches das der einzelnen Therapien übertraf. *is.* ◀

Wang Y, Liu J, Yang X et al. 2018. Bacillus Calmette-Guérin and anti-PD-L1 combination therapy boosts immune response against bladder cancer. *Onco Targets Ther* 11:2891-2899.

Die Instillation von BCG kann eine erhöhte Expression von PD-L1 der BCa-Zellen induzieren. Die Kombination der BCG-Immuntherapie mit PD-L1-Blockade ist daher möglicherweise eine effektive Antitumor-Strategie und kann den Therapieerfolg beim Harnblasenkarzinom verbessern.

Kasuistik

Ist dieser Patient mit metastasiertem Blasenkrebs für eine Zweitlinien-Immuntherapie geeignet?

Bislang fehlen prä-diktive Biomarker der therapeutischen Effektivität von PD-1/PD-L1-Inhibitoren bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Gegenwärtig müssen Patienten ungeachtet ihres PD-L1-Status anhand ihres Performance-Status und prognostischen Risikofaktoren als Kandidaten für immuntherapeutische Substanzen ausgewählt werden.

Fallbeschreibung

Vorgestellt wird der Fall eines 67-jährigen Blasenkrebs-Patienten. Der Mann ist ehemaliger Raucher. Bei der Vorstellung lag eine Makrohämaturie vor. Die initiale Abklärung ergab eine normale Nierenfunktion und einen erhöhten Spiegel der alkalischen Phosphatase.

Der Patient war im Voraus mit Cisplatin und Gemcitabin behandelt worden. Nach den ersten 3 Zyklen war in der Bildgebung eine stabile Krankheit erkennbar. Jedoch nach Beendigung des 6. Zyklus entwickelten sich milde Knochenschmerzen. Deren Kompatibilität mit Krankheitsprogression ergab sich bei CT-Nachuntersuchungen und Knochen-Scans. Es zeigte sich eine Vermehrung und Umfangserweiterung der vergrößerten retroperitonealen Lymphknoten, eine neue adrenale Metastase und eine neue Knochenmetastase in der 10. Rippe.

Die immunhistochemische Untersuchung des Paraffin-eingebetteten Blasentumorgewebes ergab die >10%ige Expression des Programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in Tumorzellen und infiltrierenden Immunzellen. Der Performance-Status des Patienten war gut (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Performance-Status 1). Daher wurde eine Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab alle 3 Wochen begonnen. Nach 3 Zyklen wurde beim Patienten ein partielles Ansprechen festgestellt. Die CT-Nachuntersuchungen ergaben eine 50%ige Größenabnahme der adrenalen Metastase und des retroperitonealen Lymphknotenkonglomerats. Außerdem war eine verminderte Aufnahme des Radiotracers

in Knochenmetastasen erkennbar. Der Patient wird Behandlung mit Pembrolizumab bis zur weiteren Begutachtung fortsetzen.

Diskussion

Wie der Patient im vorliegenden Fall erleiden die meisten Patienten nach einer Platin-basierter Chemotherapie eine Progression der Krankheit und benötigen im Ergebnis eine weitere Therapieoption. Allerdings fehlen in diesem Zusammenhang effektive Zweitlinientherapien. Chemotherapien wie Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin und Pemetrexed wurden nur in Phase-II-Studien getestet. Dabei erreichten sie nur niedrige Ansprechraten und waren mit beträchtlicher Toxizität behaftet. Ein klinischer Vorteil auf Phase-III-Niveau war einzig mit Vinflunin nachgewiesen worden.

Das war Anlass für die Entwicklung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren – insbesondere mit gegen PD-1 oder PD-L1 gerichteten Substanzen. Deren Ergebnisse bewog die US Food and Drug Administration (FDA) 5 diesbezügliche Substanzen zuzulassen: Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab. Diese Substanzen inhibieren die das Immunsystem unterdrückenden PD-1/PD-L1-Wechselwirkung. Sie können dazu führen, die CD8+ T-Zellfunktion gegen Tumorzellen wiederherzustellen und damit ein immunologisches Krebsansprechen zu bewirken.

Die Autoren entschlossen sich, ihren Patienten mit Pembrolizumab zu behandeln, da es das einzige Immuntherapie-Präparat ist, das

seine Zulassung von der FDA regulär auf Grundlage von Evidenzgrad 1 erhalten hat, nachdem es einen Gesamtüberlebensvorteil bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom nach Progression unter Platin-basierter Chemotherapie und/oder einem Rezidiv innerhalb von 12 Monaten bei Erhalt einer perioperativen Chemotherapie bei muskelinvasivem Tumor nachgewiesen hat. Von Vorteil ist zudem das im Vergleich zur Chemotherapie günstige Toxizitätsprofil von Pembrolizumab.

Aktuell steht kein verlässlicher Biomarker zur Verfügung, anhand dessen Kandidaten für die Immuntherapie mit einem (Programmed Death receptor-1) PD-1/PD-L1-Inhibitor als Zweitlinien-Behandlung eines metastasiertes Urothelkarzinoms ausgesucht werden könnten. In den Checkpoint-Inhibitor-Studien war die Eignung der Patienten nicht vom PD-L1-Status abhängig. Vielmehr waren der Performance-Status und Tumorlast ausschlaggebend. In der Pembrolizumab-Studie waren Patienten mit ECOG Performance-Status 0, 1, oder 2 eingeschlossen. Allerdings waren Patienten mit dem Score 2 dann ausgeschlossen, wenn auf sie mehr als einer der etablierten Bellmunt-Faktoren für schlechte Prognose zutraf (Hämoglobin <10 g/dl, Vorliegen von Lebermetastasen oder Erhalt der letzten Dosis der vorausgegangenen Chemotherapie <3 Monate vor der Rekrutierung). Daher waren Hochrisiko-Patienten unterrepräsentiert. *Red. ◀*

Bourlon MT, Velázquez HE, Luna-Santiago R, et al. 2018. Is this Patient with metastatic bladder cancer a candidate for second-line immunotherapy treatment? *Oncology (Williston Park)* 32:64-68.

Kasuistik

Wiederkehrender Aszites bei Blasenkrebs-Patientin als Pseudoprogression unter Anti-PD-1-Immuntherapie

Fallbeschreibung

Bei einer 61-jährigen Frau, die sich aufgrund Hämaturie der Zystoskopie unterzog, wurde ein großer Tumor in der posterolateralen Blasenwand entdeckt. Er erwies sich anhand der Biopsie als schlecht differenziertes muskelinvasives Urothelkarzinom.

Die Patientin erhielt als neoadjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin nur zwei Zyklen, da sich eine schwere Neutropenie entwickelte. Sie entschloss sich dann zu neunwöchiger externer Bestrahlung ohne gleichzeitige Chemotherapie. Das PET-CT zeigte gutes Ansprechen ohne verbliebenem Blasen-Tumor oder Lymphadenopathie. Sechs Monate später wurde bei der Zystoskopie ein Residualtumor registriert.

Ihr Behandlungskonzept sah Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen vor. Vor dem Beginn der Immuntherapie ließ sich in CT-Scans bei der Patientin kein wesentlicher Aszites erkennen. Nach drei Wochen Anti-PD-1-Therapie traten abdominales Unbehagen und frühes Sättigungsgefühl auf. Die klinische Untersuchung ergab einen großvolumigen Aszites. Bei diagnostischer und palliativer Parazentese wurden 4.500 ml Aszites drainiert. Das Unbehagen besserte sich deutlich. Der Aszites wurde als Grad-2-Toxizität eingestuft und zu dem Zeitpunkt nicht mit der Medikation in Verbindung gebracht.

In der Zytologie wurden keine malignen Zellen in der Flüssigkeit entdeckt. Es zeigten sich nur reaktive Zellveränderungen und entzündliche Prozesse. Die Patientin hatte niemals Fieber oder Leukozytose.

Nach drei Therapiezyklen zeigte ihr CT-Scan ein partielles Ansprechen nach RECIST 1.1 mit 49%-iger Verkleinerung ihrer Zielläsionen.

Angesichts der Vielzahl Lymphozyten in der Peritonealflüssigkeit, erfolgte eine weitere Charakterisierung mit einem Fluss-Sortierer (FACS). Dabei zeigte es sich, dass die CD8⁺-T-Lymphozyten 53% an CD45⁺/CD3⁺-Zellen enthielten. Die Mehrheit der CD8⁺-T-Lymphozyten waren PD-1-positiv (78%). Klasse-II-MHC und CD40-Ligand (CD154) waren auf 43% bzw. 20% der CD8⁺-T-Lymphozyten exprimiert. Das lässt auf eine hohe Zahl Antigen-erfahrener, aktivierter T-Zellen schließen. FoxP3⁺/CD25⁺-Tregs machten 17% der CD45⁺/CD3⁺/CD4⁺-Zellen aus.

Mit einem Multiplex-Zytokin-Assay wurde die Flüssigkeit auf Zytokine analysiert. Die beträchtlich erhöhten Faktoren waren IL-6 und IL-15. Ihre Werte lagen dreifach über denen der mononukleären Zellen in peripheren Blutproben von gesunden Kontrollprobanden.

Letztendlich verschlimmerten sich die Symptome und die Patientin wurde aufgrund von Strahlenproktitis und einer hinzugekommenen Pneumonie hospitalisiert. Angesichts der Komorbiditäten verschlechterte sich ihre Lebensqualität trotz des in der Bildgebung nachweisbaren Ansprechens der Anti-PD-1-Therapie. Die Patientin entschloss sich zum Abbruch aller Therapien und wurde in einem Hospiz aufgenommen.

Diskussion

Normalerweise ist die wiederkehrende Anreicherung von Aszites im

Rahmen einer Peritonealkarzinomatose am ehesten auf Krankheitsprogression zurückzuführen. Der aktuelle Fall ist insofern ungewöhnlich, als Tumorschwund eintrat und bei wiederholter Aszitespunktion keine malignen Zellen in der Peritonealflüssigkeit gefunden werden konnten. Der zeitliche Verlauf bei der Entwicklung von Aszites entsprach dem bei der Pseudoprogression, die klassischerweise auf bildgebendem Verfahren beruht. Zudem zeigten sich Ähnlichkeiten mit unlängst berichteten ungewöhnlichen Toxizitäten einer Immun-Checkpoint-Therapie mit wiederholten Pleuraergüssen und Herzbeuteltamponade.

Ferner ergab die Analyse der Peritonealflüssigkeit hohe Spiegel der proinflammatorischen Zytokine. Dabei hat IL-6 im Kontext verschiedene Funktionen. Es fördert bekanntermaßen die Antitumor-Immunität durch Rekrutierung und Stimulation der T-Zellen. Zudem ist IL-15 ein Zytokin, das gleichermaßen die Proliferation und Aktivierung Antigen-spezifischer CD8⁺-T-Lymphozyten stimuliert. Seine Verwendbarkeit als Therapeutikum wird aktuell geprüft.

Zusammengefasst lassen die Befunde erkennen, dass die Entwicklung des Aszites bei der Patientin nicht wie normalerweise vermutet auf der Verschlimmerung einer Peritonealkarzinomatose beruhte, sondern einer ausgedehnten Antitumor-Immunantwort im Gefolge der Anti-PD-1-Therapie geschuldet war.

Red. ◀

Bei Krebspatienten die mit Immuntherapie behandelt werden, kann sich wiederholter Aszites aufgrund raschen Einstroms aktivierter T-Lymphozyten in das Peritoneum als Pseudoprogression manifestieren. Aszites kann jedoch auch durch Krankheitsprogression verursacht sein, so dass eine klinische Unterscheidung der möglichen Szenarien bedeutsam ist, um über die Fortführung der Therapie in geeigneter Weise entscheiden zu können. Hierbei kann die umfassende Analyse der Flüssigkeit zusätzliche Hinweise liefern.

Zellauszählungen mit Hinweis auf Lymphozyte-Anreicherung im Zusammenhang mit dem Fehlen maligner Zellen bei wiederholter Aszitespunktion kann darauf hindeuten, dass eine Antitumor-Immunreaktion wahrscheinlicher ist als Krankheitsprogression.

Sweis RF, Zha Y, Pass L, et al. 2018. Pseudoprogression manifesting as recurrent ascites with anti-PD-1 immunotherapy in urothelial bladder cancer. *J Immunother Cancer* 6:24.

Chronische Beckenbodeninsuffizienz Mit Cannabis Beckenboden entkrampfen und mobilisieren

Der Beckenboden hat drei Hauptfunktionen: anspannen, entspannen, reflektorisch gehalten. Doch manchmal funktioniert das „Zwerchfell des Beckens“ nicht so wie es soll. Für eine Therapie müssen die Ursachen der Schmerzen und Verspannungen in der Beckenregion herausgefunden werden. Eine zusätzliche Hilfe zum Lösen von Verspannungen und den daraus resultierenden Schmerzen scheint Cannabis zu sein.

Anspannen ist wichtig zur Sicherung der Kontinenz bei Frauen und Männern. Speziell die Beckenbodenmuskulatur unterstützt dabei den unteren Teil der Harnröhre, die Schließmuskeln der Harnblase sowie des Anus. Entspannen tut sich der Beckenboden beim Wasserlassen, beim Stuhlgang; bei der Frau beim Geschlechtsverkehr, beim Mann bei einer Erektion.

Bei einem Orgasmus wechseln sich Anspannung und Entspannung ab, der Beckenboden pulsieret.

Reflektorisch gehalten muss der Beckenboden beim Husten, Niesen, Lachen, bei schwerem Tragen und bei bestimmten sportlichen Übungen, andernfalls kann es zum Urinverlust kommen.

Geschwächt wird die Muskulatur des Beckenbodens durch Übergewicht, chronische körperliche Überbelastung, schlechte Haltung, Operationen im kleinen Becken und evt. auch durch Medikamente.

Oft schwierig: Ursachen der Beckenbodenverspannungen bei Männern und Frauen

Beim Mann äußern sich Beckenbodenverspannungen mit ziehenden und drückenden Schmerzen vom After über den Damm und Prostata-/Hodenbereich bis hin zum Penis. Sitzen und Kälte sind unangenehm, selbst das Gehen kann belastend sein. Wasserlassen und besonders Geschlechtsverkehr sind oft schmerzhaft und es besteht häufiger Harndrang. Andauernde Schmerzzustände im Bereich von Becken, Damm und Genitale beim

Mann werden ohne nachweisbare Ursachen für die Beschwerden als „chronische Prostatitis“ oder „Prostatodynie“ bezeichnet. Invasive Eingriffe wie Prostataoperationen oder Blasenspiegelungen sind häufig auslösende Faktoren für Schmerzen, ebenso eine akute Prostatitis oder wiederholte Harnwegsinfekte. Nicht zu vergessen: Extremes Radfahren.

Meist handelt es sich um myofasziale Ursachen, also Muskel-Sehnen-Schmerzen. Normalerweise existiert ein Synergismus zwischen Unterbauch und Beckenboden: Spannt man den einen Teil an, spannt man auch den jeweils anderen an. Selbst beim Atmen reagieren die beiden Körperregionen stets gemeinsam: Unterbauch und Beckenboden weiten sich beim Einatmen und ziehen sich beim Ausatmen zusammen.

Die Ursache für Beckenbodenverspannungen bei Frauen kann eine erblich bedingte Bindegewebsschwäche sein. Auch aufgrund von Überdehnung der Muskeln bzw. eines Dammrisses während der Entbindung leiden Frauen häufiger unter einer Schwächung des Beckenbodens, ebenso infolge von extremem Fahrradfahren, Verletzungen und Ops. Beim Vaginismus ist die Beckenbodenmuskulatur so verspannt, dass kein normaler Geschlechtsverkehr möglich ist oder es kommt zu Schmerzen und Krämpfen beim Verkehr.

Therapie möglichst kausal

Therapiemöglichkeiten sind in erster Linie Übungen zur Stärkung sowie zur Lockerung der Beckenbodenmuskulatur, aktives Beckenbodentraining (s. internet), Wärmepackungen (warme Sitzbäder) zur Entspannung des Beckenbodens, interne und externe Massage des Beckenbodens sowie ggf. eine Regulierung der Körper- und Sitzhaltung.

Bei chronischen Beckenbodenverspannungen mit zusätzlichen Schmerzen im Bereich des Kreuzbeins sollte eine Iliosacral-Blockade in Betracht gezogen werden. Als Medikation helfen bei Bedarf schmerzstillende Zäpfchen.

Verkrampfungen mit Cannabis lösen

Derzeit werden Verspannungen des Beckenbodens und die daraus resultierenden schmerzhaften Veränderungen mit Hilfe von Cannabis therapiert.

Tetrahydrocannabinol (THC), der psychotrope Hauptwirkstoff der Cannabispflanze, verfügt über ein analgetisches, antiphlogistisches, muskelrelaxierendes, antikachetisches, antiemetisches, sedatives und anxiolytisches Potential und wird unter anderem bei chronischen Schmerzen eingesetzt.

Cannabidiol (CBD), das zweite natürliche Cannabinoid, ist kaum psychoaktiv, jedoch entkrampfend, entzündungshemmend und angstlösend.

Die Komplexität der Inhaltsstoffe der Hanfpflanze macht es schwierig, Studien zu generieren: Es gibt genetisch unterschiedliche Sorten und die Konzentration der Inhaltsstoffe ist abhängig von Anbaumethode und klimatischen Bedingungen.

Die Verordnung von Cannabisblüten und deren Extrakte sind im Gegensatz zu den Fertigarzneimitteln um das 7-fache gestiegen. Je nach Sorte enthalten sie bis zu 25 % THC oder CBD bzw. beides. Sie werden per Vaporisator inhaliert, die Wirkung tritt innerhalb weniger Minuten ein und – der Patient kann nie in einen gefährlichen Bereich kommen.

Da der Mensch im gesamten Körper (Ausnahme Stammhirn) Rezeptoren für die verschiedenen Inhaltsstoffe von Cannabis besitzt, sollte der Arzt zusammen mit seinem Patienten herausfinden, welche Konzentration von THC und CBD bei chronischer Beckenbodenverspannung unterschiedlicher Genese hilfreich ist. Zur Basiseinstellung und als add-on-Therapie eignen sich Blüten(Extrakte), nicht zuletzt entsprechend der Empfehlung für eine Cannabis-Therapie: „start low, go slow“.

Bericht: Helga Vollmer, M. A., München

Quelle: 176. Round table der Münchner Medizinjournalisten, 12. Juni 2018. Referent: René Zix, Head of Medical Sales, Spektrum Cannabis GmbH, Sankt Leon-Rot.

REDUCE: Schlafprobleme tragen zur Entwicklung und Progression von Symptomen des unteren Harntrakts bei

Bisherige Studien hatten eine Beziehung zwischen Schlafstörungen und Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) erkennen lassen. Einerseits waren wechselseitige Beeinflussungen bei vorbestehenden LUTS untersucht worden. Zum andere waren bidirektionale Assoziationen zwischen bestehenden LUTS und schlafbezogenen Variablen bewertet worden. Da bislang noch keine kombinierte Analyse der Entwicklung von LUTS, der Progression von LUTS und Schlafstörungen vorlag, wurde eine diesbezügliche Post-hoc-Analyse mit Daten der REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events)-Studie durchgeführt.

In der REDUCE-Studie war die Prostatakrebs Chemoprävention mit Dutasterid bei Männern mit 2,5 bis 10 ng/ml PSA und negativem Biopsiefund getestet worden. Die Post-hoc-Analyse wurde auf 2.588 Männer aus dem Placebo-Arm beschränkt. Die Männer hatten ihre Schlafqualität zu Baseline anhand einer MOS-Schlafskala bewertet. LUTS wurden vier Jahre lang alle sechs Monate kontrolliert.

Das mediane Alter in der Studienkohorte betrug 62 Jahre. Ihr medianer MOS-Schlaf-Score lag bei 16,7. Zu Baseline hatten 1.136 Männer (44%)

LUTS – definiert als International Prostate Symptom Score (IPSS) ≥ 8 .

Bei 208 der zu Studienbeginn asymptomatischen 1.452 Teilnehmer (14%) entwickelten sich während der vierjährigen Studie LUTS. Maßgebend war in 80 Fällen die Erhöhung des IPSS (≥ 2 Punkte) Der Beginn einer neuen Medikation in waren es in 110 und eine Operation in 19 Fällen. Männer ohne Baseline-LUTS mit einem Schlaf-Score in der obersten Quartile hatten in multivariater Analyse ein erhöhtes Risiko für LUTS (Hazard Ratio [HR]: 1,41, 95% KI 0,92–2,17; $p=0,12$).

Bei 580 der Männer mit LUTS zu Baseline (51%) wurde eine Progression der Symptome festgestellt (Erhöhung des IPSS in 442, Medikation in 114 und Operation in 24 Fällen). In multivariater Analyse stand ein höherer Schlaf-Score als kontinuierliche Variable mit erhöhter Progression der LUTS im Zusammenhang (HR: 1,06, 95% KI 1,01–1,12; $p=0,029$). Red. ◀

Branche BL, Howard LE, Moreira DM, et al. 2018. Sleep problems are associated with development and progression of lower urinary tract symptoms: results from REDUCE. J Urol 199: 536-542.

An der REDUCE-Studie beteiligte Männer mit Schlafproblemen aber ohne LUTS zu Baseline, hatten ein erhöhtes Risiko, LUTS neu zu entwickeln, und für Männer mit Symptomen zu Studienbeginn bestand ein erhöhtes Progressionsrisiko.

Risiko für Hospitalisierung und Tod nach Harntraktinfektion bei älteren Leuten mit Nierenfunktionsstörung

Bisher wurde das Risiko unerwünschter Auswirkungen einer Harntraktinfektion (HTI) bei älteren Leuten mit Nierenfunktionsstörungen nur unzureichend untersucht. Aktuell wurde bei älteren Patienten (65+), die ihren Hausarzt mit einer HTI aufsuchen, das Risiko für Hospitalisierung und Tod in Abhängigkeit von der berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und empirischer Verschreibung von Nitrofurantoin versus Trimethoprim ermittelt.

Die retrospektive Analyse verwendete Daten von 116.945 Patienten mit HTI aus englischen Hausarztpraxen. Der mediane zeitliche Abstand zwischen der HTI und der Kreatinin-Bestimmung betrug 169 Tage.

Etwa 6% der Patienten mit HTI konsultierten den Arzt innerhalb von 14 Tagen erneut aufgrund anhaltender Symptome beim Wasserlassen und bekamen ein anderes Antibiotikum verschrieben. Patienten mit einer eGFR ≥ 60 und <60 ml/min/1,73 m² waren gleichermaßen darunter.

Innerhalb von 14 Tagen nach der erneuten HTI-Behandlung kam es zu 1.991 Hospitalisierungen auf-

grund der HTI, 176 aufgrund von Sepsis und 865 aufgrund akuter Nierenschädigungen. Im Vergleich zu Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nahm das Risiko der Hospitalisierung aufgrund der HTI bei einer eGFR von 45–59, 30–44, 15–29 und <15 ml/min/1,73 m² schrittweise zu.

Die Wahrscheinlichkeit der Hospitalisierung aufgrund von Sepsis war bis zu einer eGFR von 45–59 ml/min/1,73 m² von der Nierenfunktion unbeeinflusst. Sie stieg aber bei weiter abgesenkter eGFR (30–44, 15–29 bis <15) zunehmend an. Patienten mit einer eGFR <30 hatten ein signifikant erhöhtes Todesrisiko.

Akute Nierenschädigungen bargen ein abgestuftes Risiko für Hospitalisierung mit adjustierten Odds Ratio (OR) von 1,57, 3,21, 6,70 und 4,53 bei eGFR von 45–59, 30–44, 15–29 bzw. <15 ml/min/1,73 m².

Das Risiko der Hospitalisierung aufgrund akuter Nierenschädigungen war bei Verschreibungen von Nitrofurantoin geringer als bei Verschreibung von Trimethoprim (OR: 0,62 bei eGFR 45–59 bis OR: 0,45 bei eGFR <30). Red. ◀

Ahmed H, Farewell D, Francis NA, et al. 2018. Risk of adverse outcomes following urinary tract infection in older people with renal impairment: Retrospective cohort study using linked health record data. PLoS Med. 15:e1002652.

Ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die den Hausarzt mit Harntraktinfektion aufsuchten, hatten ein erhöhtes Risiko für HTI-bezogene Hospitalisation und Tod. Das weist bei dieser Klientel auf die Notwendigkeit von Interventionen mit reduziertem Risiko für unerwünschte Auswirkungen hin.

„Revisited“: Risiko für aggressiven Prostatakrebs infolge Testosteron-Behandlung bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln?

Bei den Männern einer großen „inception cohort“ (Anfangskohorte) mit niedrigen Testosteronspiegeln und normalem PSA-Wert, stand der Testosteronausgleich nicht mit erhöhtem Risiko für aggressiven Prostatakrebs oder Prostatakrebs jedweden Schweregrades im Zusammenhang. In vollständig adjustierten Analysen bestand bei Testosteron-behandelten Männern nur insofern eine Abhängigkeit des Risikos für aggressiven und jedweden Prostatakrebs von der kumulierten Testosterondosis, als in der höchsten kumulierten Dosis-Kategorie das Risiko gegenüber der geringsten Risikokategorie jeweils signifikant erniedrigt war.

Entgegen den bisherigen, weitgehend übereinstimmend negativen Erkenntnissen hypothesierte ein Untersucherteam der Universität, Seattle, Washington, USA, dass bereits die relativ kurzfristige Behandlung mit Testosteron in Relation zur Nichtbehandlung ein erhöhtes Prostatakrebs-Risiko birgt. Ferner sollte gemäß ihrer Prämisse das Risiko bei Testosteron-Anwendern positiv mit der kumulativen Testosterondosis korrelieren. Diesbezüglich wurde der Zusammenhang zwischen mäßig langer Behandlung mit Testosteron und neu aufgetretenem aggressivem Prostatakrebs anhand einer retrospektiven Anfangs-Kohortenstudie (Inception Cohort Study) untersucht.

Das Studienkollektiv bestand aus Veteranen im Alter von 40 bis 89 Jahren, bei denen in den Jahren 2002 bis 2011 innerhalb von sechs Monaten ein niedriger Testosteron-Spiegel und ein normaler prostataspezifisches Antigen (PSA)-Wert bestimmt worden waren. Zur Vereinheitlichung der Anfangsbedingungen erfolgte die Aufnahme in die Kohorte jeweils zum Zeitpunkt des erstmals ermittelten niedrigen Testosteronspiegels oder dem des berechtigenden PSA-Tests, je nachdem welcher Zeitpunkt der spätere war.

Die Testosteron-Exposition wurde als Zeitvariable zweifach behandelt (Tabelle): Zum einen als dichotome Variable (behandelt/nicht behandelt) mit Beginn des Follow-up ein Jahr nach Aufnahme in die Studie. Zum anderen als fünf kumulative Testosteron-Dosiskategorien mit dem Follow-up-Start ein Jahr nach der ersten Testosteron-Verschreibung. Die mediane Dauer des Follow-up für alle Männer betrug 3,0 Jahre (Bereich, 1 Tag bis 9,8 Jahre).

Von den 147.593 Männern der Kohorte hatten 58.617 während des Follow-up eine Testosteron-Behandlung begonnen. Insgesamt 313 als aggressiv diagnostizierte Fälle eines Prostatakarzinoms betrafen 190 nicht mit Testosteron behandelte und 123 mit Testosteron behandelte Männer. Prostatakarzinome jedweden Schweregrades waren bei 1.439 Männern diagnostiziert worden. Davon entfielen 848 auf die nicht mit Testosteron behandelten Männer und 591 auf behandelte Männer (Tabelle). In adjustierten Analysen bestand zwischen behandelten und unbehandelten Männern kein Unterschied im Risiko für Prostatakrebs (Hazard Ratio (HR): 0,90; 95% KI 0,81-1,01). Es errechnete sich eine Inzidenzrate von 0,57 pro 1000 Personenjahre bzw. 0,58 pro 1000 Personenjahre (Tabelle).

In vollständig adjustierten Analysen wurde bei den Testosteron-behandelten Männern kein Zusammenhang zwischen erhöhter kumulativer Testosterondosis und erhöhtem Risiko

für aggressiven Prostatakrebs ermittelt. Allerdings war die höchste kumulative Testosteron-Dosiskategorie (≥ 3.200 mg) mit einem signifikant niedrigerem Risiko für aggressiven Prostatakrebs assoziiert als die niedrigste Dosiskategorie von 1 bis 399 mg (HR: 0,34, 95% KI 0,18-0,64). Gleiches galt für jede Art Prostatakrebs (HR: 0,72, 95% KI 0,55-0,95).

Sowohl bei topisch als auch bei intramuskulär behandelten Männern bestand gegenüber nicht behandelten Männern kein erhöhtes Risiko für aggressiven Prostatakrebs (adjustiertes HR: 0,92, 95% CI 0,67-1,26 bzw. HR: 0,93; 95% KI 0,68-1,27). Gleiches galt für Prostatakrebs jedweden Schweregrades (adjustiertes HR: 0,85; 95% KI 0,73-1,00 bzw. HR: 0,99; 95% KI 0,86-1,14). Red. ◀

Walsh TJ, Shores MM, Krakauer CA, et al. 2018. Testosterone treatment and the risk of aggressive prostate cancer in men with low testosterone levels. PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199194>

Tabelle: Personenjahre der Follow-up-Periode und Prostatakrebs-Inzidenz pro 1000 Personenjahre

	Personenjahre	Aggressiver Prostatakrebs		Prostatakrebs (jedweden Schweregrades)	
		Ereignisse	Inzidenzrate (95% KI)	Ereignisse	Inzidenzrate (95% KI)
Behandlungsstatus					
Nicht behandelt	335.878	190	0.57 (0.49–0.65)	848	2.52 (2.36–2.70)
Behandelt	212.719	123	0.58 (0.48–0.69)	591	2.78 (2.56–3.01)
Kumulative Dosis (mg)					
1–399	37.603	28	0.74 (0.51–1.08)	103	2.74 (2.26–3.32)
400–799	33.841	20	0.59 (0.38–0.92)	82	2.42 (1.95–3.01)
800–1599	39.521	28	0.71 (0.49–1.03)	113	2.86 (2.38–3.44)
1600–3169	38.599	26	0.67 (0.46–0.99)	125	3.24 (2.71–3.86)
≥ 3200	45.750	15	0.33 (0.20–0.54)	124	2.71 (2.27–3.23)

Testosterontherapie und das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und obstruktive Schlafapnoe

Von jeher galten männliches Geschlecht respektive männliche Sexualhormone per se als Risikofaktoren für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems. Und obwohl bei der Therapie mit Testosteron ein zumeist auf Komorbidität zurückzuführendes Defizit des Hormons ausgeglichen wird, besteht nach vorübergehender Konfusion aufgrund einiger nicht schlüssiger Studienergebnisse ein gewisser Klärungsbedarf. Über die Verbindung von TRT mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) liegen bislang keine umfangreichen epidemiologischen Daten vor. Aktuell ermittelte ein Untersucherteam anhand einer Datenbank des US-Militärs retrospektiv die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse, kardiovaskulärer Ereignisse (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall) und der Entwicklung von OSA in einer Kohorte TRT-Anwender mittleren Alters wie auch einer Kohorte nach Alter und Komorbidität vergleichbarer Kontrollen ohne TRT.

Anhand der Daten des militärischen Gesundheitswesens wurden 4.028 für die Studie geeignete männliche aktive oder ehemalige Angehörige der US-Streitkräfte im Alter von 40 bis 64 Jahren identifiziert, denen zwischen 2006 und 2010 aufgrund niedriger Testosteronspiegel eine TRT verschrieben worden war. Als Kontrollen dienten Nichtanwender einer TRT ohne geheilten Prostatakrebs, kardiovaskuläre Krankheit, Thromboembolismus, OSA sowie Protein C- oder Protein S Mangel. Im Verhältnis 1:1 wurden aus beiden Gruppen nach Alter, Demographie und Komorbiditäten übereinstimmende 3.422 Paare gebildet. In einem Zeitraum von 17 Monaten wurden zwischen beiden Kohorten die jeweiligen Raten an

Freiheit von Thromboembolismus, kardiovaskulären Ereignissen und OSA verglichen.

An Komorbiditäten waren chronische Lungenkrankheiten (19,6%), Diabetes mellitus (26,6%), Adipositas (20,2%), Hypertonie (58,2%) und Hyperlipidämie (62,3%) am häufigsten. Die Mehrheit der TRT-Anwender (~80%) hatte topische Testosteron-Präparate verschrieben bekommen. Die restlichen Teilnehmer der TRT-Kohorte erhielten Injektionen mit verschiedenartigen Testosteron-Estern.

Von den Männern mit TRT blieb im Vergleich mit den Kontrollen ein signifikant größerer Anteil eine längere Zeit frei von kardiovaskulären Ereignissen (Abb.). Die höhere Rate an längerer kardiovaskulärer Ereignisfreiheit der Männer

in der TRT-Kohorte kam insbesondere durch ein signifikant niedrigeres Risiko für koronare Herzkrankheit zustande ($p=0,008$). Das absolute 2-Jahres-Risiko für thromboembolische Ereignisse betrug in der TRT-Kohorte 2,0% gegenüber 1,4% in der Kontroll-Gruppe. Für kardiovaskuläre Ereignisse betrug das absolute 2-Jahres-Risiko bei den TRT-Anwendern 8,2% gegenüber 10,5% bei den Kontrollen. Nach Untergliederung in kongestive Herzinsuffizienz, Schlaganfall und koronare Herzkrankheiten, blieb koronare Herzkrankheit als alleiniger Studienendpunkt mit signifikant verringertem Risiko bei den TRT-Anwendern. Dagegen war das absolute 2-Jahres-Risiko für OSA bei den TRT-Anwendern mit 16,5% höher als bei den Kontrollen mit 12,7%.

Der Befund eines erhöhten Risikos für OSA bei Testosteronbehandlung ist insofern erwähnenswert, als ein solcher Effekt seit längerem vermutet wurde. In diesem Zusammenhang lässt sich über eine Reihe möglicher physiologischer Mechanismen spekulieren. Einleuchtend sind in erster Linie morphologische und neuromuskuläre Einflüsse auf die Luftwege wie insbesondere den Kehlkopf. Red. ◀

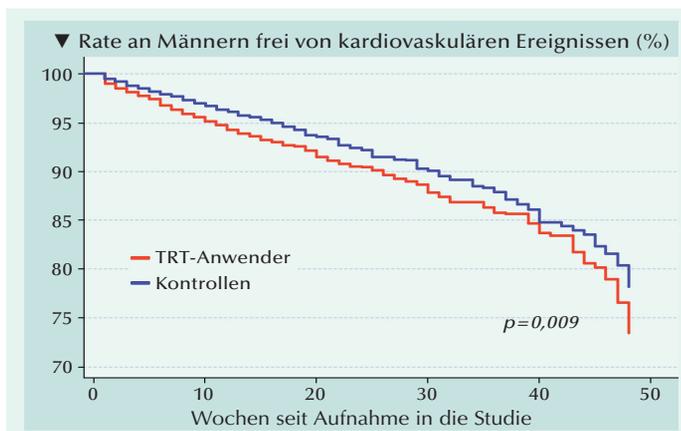


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des Anteils Männer in den Kohorten der Testosteron-Substitutionstherapie (TRT)-Anwender und -Nicht-Anwender (Kontrollen), die im Verlauf eines Jahres frei von kardiovaskulären Ereignissen blieben.

Cole AP, Hanske J, Jiang W, et al. 2018. Impact of testosterone replacement therapy on thromboembolism, heart disease and obstructive sleep apnoea in men. *BJU Int* 121: 811-818.

LOH und endothelialer Funktionsverlust bei vaskulogener erektiler Dysfunktion

Zwischen LOH und vermehrtem Auftreten von endothelialen Mikropartikeln wie auch endothelialen Progenitorzellen besteht bei Patienten mit vaskulärer erektiler Dysfunktion eine signifikante Verbindung.

Der Verlust der funktionellen Integrität des penilen Endothels und die daraus resultierende endotheliale Dysfunktion spielen die zentrale Rolle bei der Entwicklung von vaskulogener erektiler Dysfunktion. Darüber hinaus stehen erektile Dysfunktion (ED), Älterwerden, Hypogonadismus und endotheliale Dysfunktion in enger Verbindung. Zur Beurteilung endothelialer Dysfunktion lassen sich zirkulierende endotheliale Progenitorzellen (EPZ) und endotheliale Mikropartikel (EMP) als Marker heranziehen. Dabei lässt sich insbesondere die biologische Ausgewogenheit zwischen dem Grad der Gefäßschäden und den Reparaturzellen anhand paralleler Bestimmungen von EMP und EPZ beurteilen. Den Funktionsstörungen des Endothels kann eine signifikante Rolle in der Pathophysiologie von erektiler Dysfunktion zukommen. Ihre Assoziation mit der Entwicklung eines Late-onset-Hypogonadismus (LOH) bei Männern mit vaskulärer ED bedarf weiterer Klärung. Diesbezüglich wurde analysiert, inwieweit sich ein Zusammenhang zwischen endothelialen Funktionsstörungen und LOH bei Männern mit vaskulärer ED anhand von Bestimmungen der EMP und EPZ im Blut herstellen lässt.

In die beobachtende Querschnittsstudie wurden von Januar 2014 bis Juni 2015 insgesamt 90 Männer aufgenommen. Der Zusammenhang zwischen LOH und endothelialer Dysfunktion bei vaskulärer ED wurde anhand des Vergleichs dreier Gruppen mit je 30 Männern abgeklärt: Diese hatten in (A) ED und LOH, in (B) ED ohne LOH und waren in (C) Kontrollen ohne ED und ohne LOH. Als hypogonadal galten Männer mit einem Gesamttestosteron von $<3,20$ ng/ml und/oder ein Spiegel an freiem Testosteron $<6,4$ pg/ml. Mittels Farbdoppler-Sonographie des Penis wurde die Art der vaskulär bedingten ED abgeklärt. Bei allen Teilnehmern wurde der Gehalt

des Blutes an EPC ($CD45^+/CD34^+/CD144^+$) und EMP ($CD45^+/CD144^+/Annexin V^+$) nach Fluoreszenzmarkierung mittels Durchflusszytometrie analysiert.

Das mittlere Alter in den Gruppen A, B und C betrug 51 ± 11 , 64 ± 11 bzw. 48 ± 5 Jahre. Der Anteil Männer mit einem oder mehreren vaskulären Risikofaktoren betrug 67%, 57% bzw. 10%. Männer mit moderater bis schwerer ED waren überwiegend aktuelle oder ehemalige Raucher. In Gruppe A mit ED und LOH waren 93% der Männer mit Übergewichtigkeit oder Adipositas belastet.

Die mittleren Konzentrationen an Gesamttestosteron in den Gruppen A, B und C waren $2,32 \pm 0,21$, $6,43 \pm 0,36$ bzw. $5,37 \pm 0,3$ ng/ml. An freiem Testosteron waren es $2,73 \pm 0,16$, $9,35 \pm 0,59$, und $11,0 \pm 0,65$ mg/dl. Bei den Patienten mit ED und LOH wurden linksseitig signifikant geringere Mittelwerte der systolischen Spitzengeschwindigkeit und deutlich niedrigere Widerstandsindices als bei den ED-Patienten ohne LOH registriert. Gravierende Beeinträchtigungen der Doppler-Parameter betrafen 53% der Patienten in Gruppe A und 23% der Männer in Gruppe B.

Bei Patienten mit vaskulärer ED und LOH finden sich im Blut signifikant höhere Konzentrationen an EPZ und EMP als bei ED-Patienten

ohne LOH. Am deutlich niedrigsten waren die EPZ- und EMP-Ereignisse bei den Kontrollen (Abb.). In den Gruppen A, B und C wurden median prozentuale Anteile von 0,34, 0,12 bzw. 0,02 an EPZ bestimmt. Für EMP waren es entsprechend 0,11%, 0,03% bzw. 0,01%.

Die Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen Befunde von La Vignera et al. (2011), mit denselben EPZ- und EMP-Phänotypen bei Patienten mit arterieller ED und LOH. Diese hatten gezeigt, dass Patienten mit arterieller ED und LOH größere penile Gefäßschäden und höhere Konzentrationen an zirkulierenden EPC und EMP aufweisen als Patienten mit ED alleine. Daraus lässt sich ableiten, dass LOH eine bestehende endotheliale Dysfunktion exazerbiert, und dass EPC und EMP als Marker der endothelialen Funktion auf schwere vaskuläre Schäden schließen lassen. Daher kommt LOH die Rolle eines zusätzlichen vaskulären Risikofaktors zu, und die Biomarker EPC und EMP lassen sich als Indices der endothelialen Dysfunktion heranziehen. *Red. ◀*

Omar YA, Younis SE, Ismail IY, El-Sakka AI, 2017. Testosterone level and endothelial dysfunction in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Andrology* 5:527-534.

La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, et al. 2011. New immunophenotype of blood endothelial progenitor cells and endothelial microparticles in patients with arterial erectile dysfunction and late-onset hypogonadism. *J Androl* 32:509-517.

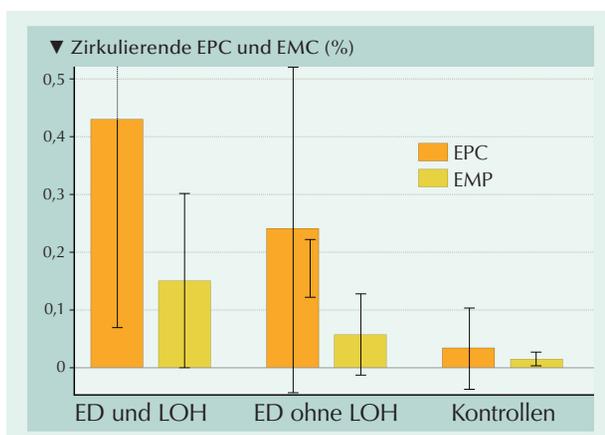


Abb.: Anteil zirkulierender endothelialer Progenitorzellen (EPC) und endothelialer Mikropartikel (EMP) bei Männern mit ED und LOH, bei ED-Patienten ohne LOH und bei Kontrollprobanden.

Anzeige

Arztbewertungsportale – Wie ist die Rechtslage nach dem neusten Urteil des Bundesgerichtshofs?

Der Streit über die Zulässigkeit und mögliche Grenzen anonymer Bewertungen im Internet lässt nicht ab. Spätestens seit der Auseinandersetzung über das Lehrerbewertungsportal „Spick Mich“ stellt sich immer wieder die Frage, wie die Rechte der Beteiligten gegeneinander abgewogen werden müssen. Seit Jahren sind auch immer wieder Arztbewertungsportale vor den Gerichten, die wegen der Bedeutung der Angelegenheiten nun auch schon mehrfach zu Urteilen des Bundesgerichtshof (BGH) geführt haben. Das jüngste Urteil des BGH von Anfang 2018 hat erneut Wellen geschlagen. Eine Ärztin konnte erreichen, dass ihr Profil gelöscht wurde. Für andere betroffene Ärztinnen und Ärzte stellt sich hiernach jetzt die Frage, ob diese Entscheidung auch Auswirkungen für sie hat, ob und ggf. unter welchen Voraussetzungen eine Löschung ungewünschter Einträge möglich ist. Hiermit befasst sich der nachfolgende Beitrag.

Der Fall

Bei der Frage nach einer möglichen Übertragbarkeit von Entscheidun-

gen ist nicht zuletzt auch der hinter der Entscheidung stehende Sachverhalt von wesentlicher Bedeutung. Im Streit war ein Eintrag auf dem Arztbewertungs- und Arztinformativportal unter der Internetadresse www.jameda.de. Hier können Informationen über Ärzte und Träger anderer Heilberufe kostenfrei abgerufen werden. Mindestens fünf Millionen Nutzer im Monat besuchen das Portal. Angezeigt wurden die sogenannten „Basisdaten“ der Ärzte, wie akademischer Grad, Name, Fachrichtung, Praxisanschrift, weitere Kontaktdaten oder Sprechzeiten. Ferner werden anonyme Bewertungen angezeigt, die Noten und Freitextkommentare enthalten. Wenn Bewertungen abgegeben werden sollen, ist zuvor eine Registrierung notwendig. Besonders war hier zudem, dass Ärzte die Möglichkeit hatten, zusätzliche Informationen und Bilder einzustellen. Hierfür mussten sie bezahlen. Ein ergänzender Service war, dass im Profil der Ärzte mit Basiseintrag als Anzeige Profilbilder unmittelbarer Konkurrenten gleicher Fachrichtung im örtlichen Umfeld mit Entfernungangaben und Noten eingeblendet werden. Bei zahlenden Ärzten mit „Premium-Paket“ werden keine Konkurrenten angezeigt. Jameda hat auch damit geworben, dass die individuell ausgestalteten Profile zahlender Kunden deutlich häufiger aufgerufen würden. Der zahlende Arzt erziele zudem durch sein individualisiertes Profil - die auf den Profilen der Nichtzahler eingeblendet werden - eine zusätzliche Aufmerksamkeit bei den Nutzern. Auch die Auffindbarkeit bei Google würde gesteigert. So war der Fall bei der benannten niedergelassenen Dermatologin und Allergologin. Sie gehörte nicht zu den Premiummitgliedern und hat auch

in die Aufnahme ihrer Daten in das Portal der Beklagten nicht eingewilligt. Angezeigt wurden die Basisdaten und Hinweise auch andere Ärzte (mit Premium-Eintrag) derselben Fachgruppe mit Bild, deren „Gesamtnote“ und die jeweilige Distanz zwischen dessen Praxis und der Praxis der Dermatologin.

Die Entscheidung

Der Bundesgerichtshof hat nun entschieden, dass der Eintrag zu löschen war. Allerdings hält das Gericht nach wie vor daran fest, dass derartige Bewertungsportale grundsätzlich einen gesellschaftlich gewünschten Zweck erfüllten. So zitiert der BGH eine seiner älteren Urteile, wonach aus seiner Sicht, jedenfalls dem Grunde nach die Datenverarbeitung aufgrund der Rechtslage des damals (nur) geltenden Bundesdatenschutzgesetzes, und meint: „An diesen Grundsätzen hält der Senat fest, insbesondere an der durch das Senatsurteil vom 1. März 2016 - VI ZR 34/15 (...) bestätigten Einschätzung, dass das von der Beklagten betriebene Arztbewertungsportal im Ausgangspunkt eine von der Rechtsordnung gebilligte und gesellschaftlich erwünschte Funktion erfüllt.“ Die Basisdaten verbunden mit Noten und Freitextkommentaren dürfen also weiter zum Abruf bereitgestellt werden.

Durch die Einblendung von Einträgen zahlender Nutzer war hier aber eine andere Bewertung geboten. Jameda hat seine Stellung als „neutraler Informationsvermittler“ verlassen. Hierzu der BGH: „Nimmt sich die Beklagte aber in dieser Weise zugunsten ihres Werbeangebots in ihrer Rolle als „neutraler“ Informationsmittler zurück, dann kann sie ihre auf das Grund-



recht der Meinungs- und Medienfreiheit (Art. 5 Abs. 1 Satz 1 GG, Art. 10 EMRK) gestützte Rechtsposition gegenüber dem Recht der Klägerin auf Schutz ihrer personenbezogenen Daten (Recht auf informationelle Selbstbestimmung, Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 GG, Art. 8 Abs. 1 EMRK) auch nur mit geringerem Gewicht geltend machen. Das führt auch bei nochmaliger Würdigung der -insbesondere im Senatsurteil vom 23. September 2014 angeführten - Belange der Beklagten hier zu einem Überwiegen der Grundrechtsposition der Klägerin, so dass ihr ein "schutzwürdiges Interesse an dem Ausschluss der Speicherung" ihrer Daten (§ 29 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 BDSG) zuzubilligen ist."

Bedeutung für die Praxis

Der BGH hat die anonyme Bewertung im Internet entsprechend seiner bisherigen Rechtsprechung weiter

für zulässig erachtet. Hierbei muss der Portalbetreiber allerdings seine Rolle als neutraler Informationsvermittler einhalten und Bevorzugung von zahlenden Ärzten, die bei der Anzeige von nicht zahlenden Ärzten eingeblendet werden, unterlassen. Hierauf haben sich die Betreiber bereits eingestellt bzw. ist zu erwarten, dass sie dies tun.

Es bleibt daher dabei, dass die einzelne Bewertung zu betrachten ist und wieder zwischen von der Meinungsfreiheit geschützten Einträgen und unzulässigen unwahren Tatsachenbehauptungen oder Beleidigungen und Schmähkritik zu differenzieren ist. In der Praxis führt dies zu einem Prüfungsprozess bei dem Portalbetreiber, wenn sich ein Arzt selbst bei Jameda beschwert. Die Bewertung darf aber weiter anonym bleiben. Für viele Ärzte hat sich daher die Rechtslage durch das Urteil des BGH faktisch nicht geändert, jedenfalls was die Bewertung als solche angeht.

Rechtlich wird also nach wie vor das Recht des Bewertenden auf freie Meinungsäußerung mit dem Persönlichkeitsrecht des bewerteten Arztes abgewogen. Zulässig sind reine Meinungsäußerung oder wahre Tatsachenbehauptungen. Nach den jeweiligen Nutzungsbedingungen der Portale wird der Bewertende bei Monierung des Eintrags um Stellungnahme gebeten. Auf der Grundlage der Stellungnahme und der eigenen Statuten der Plattformbetreiber wird dann die Bewertung gelöscht oder bleibt online. Für eine weitere Klärung bleibt dann meist nur noch gerichtliche Hilfe. Jedenfalls erscheint zunächst die substantiierte Veranlassung einer Prüfung von ungewünschten Einträgen sinnvoll. ◀

Verfasser: Rechtsanwalt Dr. iur. Oliver Pramann, Fachanwalt für Medizinrecht, Königsstr. 34, 30175 Hannover, Tel.: 0511-99053-14, E-Mail: pramann@kanzlei34.de

Dieser Beitrag wurde bereits im Niedersächsischen Ärzteblatt, Ausgabe August 2018, veröffentlicht.



Rechtsanwalt
Dr. iur. Oliver Pramann
(Hannover)

Gesetzentwurf zur Kassen-Finanzierung der Fruchtbarkeitserhaltung

Die Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs begrüßt die Regelung zur Finanzierung fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen durch die Krankenkassen. Bisher haben Patienten fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen vor einer Chemotherapie oder Bestrahlung selbst bezahlen müssen. Mit dem vorliegenden Gesetzentwurf besteht Aussicht auf eine grundlegende Änderung, dass jeder Patient mit einer Erkrankung, die eine keimzellschädigende Therapie notwendig macht, danach Anspruch auf eine „Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe sowie auf die damit verbundenen medizinischen Maßnahmen hat“.

In Deutschland erkranken jedes Jahr rund 16.000 Jugendliche und junge Erwachsene zwischen elf und 39

Jahren an Krebs. Etwa 80% von ihnen können geheilt werden. Aber die intensiven medikamentösen Therapien wie Chemotherapien und die Strahlentherapie gefährden durch Keimzellschädigung die Fruchtbarkeit der Betroffenen oder vernichten sie völlig.

Glücklicherweise gibt es medizinische Standardmethoden, um Spermien, Eizellen oder Keimgewebe zu gewinnen und einzufrieren (Kryokonservierung). Sie können für eine spätere künstliche Befruchtung genutzt werden. Im Fall des Eierstockgewebes ist damit sogar die natürliche Fruchtbarkeit wiederherstellbar. Diese Maßnahmen für die Fruchtbarkeitserhaltung müssen aber in einem kurzen Zeitraum zwischen Diagnose und Therapiebeginn durchgeführt werden. In dieser Zeit müssen die Patienten die

Geldmittel für die Finanzierung der Fruchtbarkeitserhaltung beschaffen. Die Kosten für junge Frauen betragen zwischen 3.500 und 4.300 Euro. Um die 500 Euro sind es für junge Männer. Dazu kommen Lagerungskosten von 300 Euro pro Jahr. Doch obwohl die Fachgesellschaften Fruchtbarkeitserhaltung zum Standard erhoben haben, wird oft darauf verzichtet. Zum Beispiel wurden im Jahr 2015 bei nur 8,2% der jungen Frauen mit Krebs fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen durchgeführt. Für junge Männer gibt es noch nicht einmal Zahlen!

Red. ◀

*Weitere Informationen: Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs, Frauke Frodl, f.frodl@junge-erwachsene-mit-krebs.de
www.junge-erwachsene-mit-krebs.de*



Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) Therapieoptimierung durch individuell angepasste Strategien



Prof. Dr. med.
Axel Heidenreich
(Köln)

Seit 2004 hat eine Vielzahl von innovativen, lebensverlängernden und zugelassenen Therapieoptionen die Prognose der Patienten mit mCRPC verbessert. Nichtsdestotrotz werden alle Patienten progredient und alle Patienten versterben nach Ausschöpfung der Sequenzen. Beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie wurden Studien präsentiert, die auf individueller Ebene zu einer Verbesserung der Prognose beitragen können.

Durch eine personalisierte Therapieplanung auf Basis der Identifikation individueller Treibermutationen wäre eine Optimierung der Therapie möglich, so Axel Heidenreich (Köln). Die Machbarkeit im klinischen Alltag wurde unter Einschluss von 52 Patienten mit mCRPC und Tumorprogress trotz aller zugelassenen Medikationen sowie biopsierbaren Metastasen geprüft [1].

Die Patienten wiesen einen medianen PSA-Wert von 98,7 ng/ml und ein medianes Testosteron von 26,5 ng/dl auf. Es wurde perkutan eine CT- oder sonographisch gesteuerte Biopsie aus Lymphknoten, viszeralen oder skelettalen Metastasen erhalten. Die Mutationsanalyse erfolgte mittels Next Generation Sequencing (NGS) von 9 Multiplex PCR Amplicons (AR, ATM, BRCA1/2, CTNNB1, DLL3, PIK3CA, PTEN, RAD51C, TP53). Bei 59,7% der Patienten wurde der Wildtyp in allen Amplicons festgestellt, 40,3% der Patienten wiesen wenigstens eine Mutation auf. 16 der Patienten hatten eine therapierbare Mutation und konnten mit PARP-Inhibitoren, Rovalpituzumab oder Cisplatin+Docetaxel behandelt werden.

Einfluss der frühen Androgen-deprivationstherapie

Ein Cochrane Review von 2002 hatte einen günstigen Effekt der frühen Androgendeprivationstherapie (ADT) beim fortgeschrittenen, hormon-sensitiven Prostatakarzinom gezeigt. Das Review wurde seit 2002 nicht aktualisiert. Dennoch hat das Thema eine hohe Priorität und wird immer noch kontrovers diskutiert. Frank Kunath (Erlangen) und Kollegen identifizierten für einen Review 10 randomisierte Studien in mehreren Datenbanken (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Web of Science), Referenzlisten, Konferenzbeiträgen und Studienregistern [2].

Die frühe ADT verlängert laut dem Review möglicherweise das Gesamtüberleben (HR=0,82; 95% KI 0,75-0,90). Sie verbessert möglicherweise auch das Prostatakarzinom-spezifische Überleben (HR=0,69; 95% KI 0,57-0,84) und die Rate an skelettassoziierten Ereignissen (RR=0,37; 95% KI 0,17-0,80). Möglicherweise wird durch die frühe ADT die Rate an Fatigue (RR=1,41; 95% KI 1,23-1,62) und Herzinsuffizienz (RR=1,90; 95% KI 1,09-3,33) erhöht. Die frühe ADT machte keinen Unterschied bezüglich schwerwiegender unerwarteter Ereignisse und der Lebensqualität.

Zytoreduktive radikale Prostatektomie bei oligometastasierter Erkrankung

Die zytoreduktive radikale Prostatektomie stellt eine individuelle Therapieoption bei gut selektionierten Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom dar. Axel Heidenreich (Köln) präsentierte die Auswertung von langfristigen onkologischen Ergebnissen nach lokaler

Metastasentherapie bei Patienten mit metastasiertem, hormonnaiven Prostatakarzinom nach zytoreduktiver radikaler Prostatektomie [3].

In die Untersuchung eingeschlossen waren 113 Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom, die einer zytoreduktiven radikalen Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie unterzogen wurden. Eine neoadjuvante Androgendeprivationstherapie (ADT) hatten 61,1% der Patienten und ADT plus Docetaxel 9,7% erhalten. Im Durchschnitt überlebten die Patienten 85,6 Monate. Das klinische rezidivfreie Überleben betrug durchschnittlich 72,3 Monate. Nach einem, drei und fünf Jahren lebten noch 98%, 87,8% bzw. 79% der Patienten. In einer multivariaten Analyse erwies sich die Resektion als signifikanter Parameter für das Gesamtüberleben. Mit oder ohne Radiotherapie überlebten die Patienten 58,4 bzw. 56,2 Monate ($p=0,67$), mit oder ohne ADT waren es 61,5 bzw. 56,8 Monate ($p=0,78$) und mit oder ohne lokale Resektion 55,2 bzw. 43,8 Monate ($p=0,07$). Heidenreich schlussfolgerte, dass die chirurgische Resektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen in das operative Konzept integriert werden sollte. ◀

Quelle: 70. DGU-Kongress, 26.-29. September 2018 in Dresden.

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Referenzen:

- [1] Heidenreich A, et al.: Next Generation Sequencing zur personalisierten Therapieplanung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. DGU 2018, Abstr. V05.1
[2] Kunath F, et al.: Frühe versus verzögerte Hormontherapie beim fortgeschrittenen, hormon-sensitiven Prostatakarzinom. Ein Cochrane Review Update. DGU 2018, Abstr. V05.4
[3] Heidenreich A, et al.: Lokale Metastasentherapie kann das onkologische Ergebnis nach zytoreduktiver radikaler Prostatektomie verbessern. DGU 2018, Abstr. V05.3



Urolithiasis Evidenz aus klinischen Untersuchungen für die Stein-Therapie

Die Therapie der Urolithiasis wurde über Jahre ohne breite klinische Evidenz durchgeführt. In einer Sitzung beim DGU-Kongress freuten sich die Vorsitzenden Jan-Thorsten Klein (Ulm), Akradiusz Miernik (Freiburg) und Andreas Neisius (Trier) über einen gut gefüllten Saal, der den Stellenwert der Forschung zum Thema Stein-Therapie unterstrich.

Kalkulierte Reduktion des Antibiotikagebrauchs möglich

Die ureterorenoskopische Stein-sanierung (URS) ist eine effiziente und sichere Therapiemethode im Rahmen der Harnsteinerkrankung. Marco Julius Schnabel (Regensburg) und Kollegen gingen der Frage nach, ob es ohne perioperative Antibiotikaphylaxe in der Therapie von Nierensteinen zu einer erhöhten Rate an postoperativem Fieber oder Komplikationen kommt [1]. In die retrospektive Untersuchung wurden 174 Patienten eingeschlossen. Von 105 Patienten mit einer perioperativen Antibiose entwickelten 3% postoperativ Fieber, von 69 Patienten ohne perioperative Antibiose kam es bei 1% zu Fieber ($p=0,544$). Postoperative Komplikationen wurden häufiger bei Patienten mit perioperativer Antibiose beobachtet (41,9% vs. 26,1%, $p=0,001$), wobei kein Unterschied bei Clavien-3-Komplikationen bestand (20% vs. 25%).

Schnabel schlussfolgerte, dass der Verzicht auf eine perioperative Antibiose bei präoperativ unauffälliger Urinkultur zumindest in Deutschland vertretbar erscheint. Es wurden keine vermehrten Komplikationen beobachtet, wenn die Anamnese keine Harnwegsinfekte aufwies und auch die präoperative Urinkultur unauffällig war. Die Ergebnisse sollten aber in einer pro-

spektiven Untersuchung verifiziert werden, so Schnabel.

Präoperative Einlage einer DJ-Schiene verbessert Therapieerfolg

Die Steinfreiheitsrate und perioperative Komplikationen können bei der minimalinvasiven perkutanen Nephrolitholapaxie (PNL) positiv durch den Einsatz einer Harnleiterschleife beeinflusst werden, so das Ergebnis einer Untersuchung von Thilo Westhofen (München) und Kollegen [2]. Sie untersuchten retrospektiv 308 Patienten mit CT-morphologisch gesicherter Nephrolithiasis bis 12 mm. Die Patienten wurden bezüglich der Konkrement-Größe gematched und hinsichtlich der postoperativen Steinfreiheitsrate und perioperativen Komplikationen nach URS mit ($n=147$) und ohne ($n=161$) präoperative Einlage einer DJ-Schiene ausgewertet.

Die mediane Konkrement-Größe betrug bei beiden Patientengruppen 6 mm. Die mediane OP-Dauer war mit 51 Minuten bei sekundärer URS signifikant länger als bei der primären URS mit 40 Minuten ($p < 0,05$). Die postoperative Steinfreiheitsrate war allerdings bei Patienten mit DJ signifikant höher als bei Patienten ohne DJ (88% vs. 60%). Die perioperative Komplikationsrate war mit DJ signifikant geringer als ohne Harnleiterschleife (2,72% vs. 6,21%; $p < 0,05$).

Dauer der Beschwerden hat Einfluss auf Therapieerfolg

Ob für den Erfolg der URS auch andere Faktoren als die Lage des Steins eine Rolle spielen, untersuchten Sebastian Nestler (Rosbach) und Kollegen [3]. In die Untersuchung wurden 517 Patienten eingeschlossen, die sich einer primären URS auf-

grund eines Harnleitersteins unterzogen. Die Patienten wurden nach der Position des Steins im proximalen, mittleren und distalen Ureter in drei Gruppen eingeteilt. Dadurch sollte der Einfluss, den die Steinposition auf die übrigen Zielparame-ter ausübt, klein gehalten werden. Als Zielparame-ter wurden die Beschwerdedauer bis URS (>36 Std. versus <36 Std.), Erstereignis (ja/nein), das Geschlecht und die Erfahrung des Operateurs ausgewertet. Bei 52,8% der Patienten war die primäre URS erfolgreich. An Komplikationen traten bei 7 Patienten (1,35%) Schleimhautverletzungen und bei 5 Patienten (0,96%) Harnleiterperforationen auf.

Die Studie konnte bestätigen, dass der Erfolg der URS von der Position des Konkrements abhängig ist. Die Erfahrung des Operateurs hatte bei der URS im ungeschienten Harnleiter zumindest im distalen Drittel einen Einfluss auf den Therapieerfolg. Fand die Operation innerhalb von 36h nach Beschwerdebeginn statt, war die URS im distalen Harnleiter in 88,4% der Fälle erfolgreich (vs. 58,9% bei >36 h; $p < 0,001$), im mittleren Ureter in 58,5% der Fälle (vs. 25,4%; $p = 0,002$) und im proximalen Ureter in 29,1% der Fälle (vs. 10%; $p < 0,001$). Bei den anderen Parametern wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. ◀

Quelle: 70. DGU-Kongress, 26.-29.09.2018 in Dresden.

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Referenzen:

- [1] Schnabel M, et al.: Mini-PNL ohne perioperative Antibiose, ein unkalkulierbares Risiko? DGU 2018; Abstr. V23.6
- [2] Westhofen T, et al.: Evaluation der Steinfreiheitsrate und der perioperativen Komplikationen bei Patienten mit und ohne pre-stenting im Rahmen der endourologischen Steintherapie. DGU 2018; Abstr. V23.3
- [3] Nestler S, et al.: Der Erfolg der Ureterorenoskopie im ungeschienten Harnleiter ist abhängig von der Dauer der Beschwerden. DGU 2018; Abstr. V23.2



30. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Andrologie e.V.

29.11.–01.12.2018 | Gießen

Wissenschaftliche Leitung
PD Dr. med. Thorsten Diemer (Gießen)

Themen (Auswahl)

- Reproduktive Gesundheit des Mannes
- Hypogonadismus
- Fertilitätsstörungen
- Infektionen und Entzündungen
- Fertilitätsprotektion
- Molekulare Andrologie
- Erektile Dysfunktion und Penile Chirurgie

Tagungshomepage
www.dga-jahrestagung.de

Tagungsorganisation

Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH,
Sandra Gottschalg, Tel.: 03641 31 16-350
dga@conventus.de • www.conventus.de

mCRPC: Welche antiandrogene Sequenztherapie ist zu bevorzugen?

Bei der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf stellt sich die Frage, in welcher Sequenz die neueren Antiandrogene Abirateron und Enzalutamid nach einer Androgendeprivationstherapie (ADT) – meist vor einer Chemotherapie – einzusetzen sind. Auf einer Fachpresseveranstaltung von Janssen auf dem DGU-Kongress in Dresden stellte Prof. Dr. med. Kurt Miller, Charité Berlin, einige Untersuchungen vor, die Hinweise für die Erstgabe von Abirateron liefern.

Betrachtet man lediglich die Erstlinientherapie des asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC, nach einer ADT, haben sich Abirateronacetat (Zytiga®) plus Prednison oder Prednisolon (Abi/P) sowie Enzalutamid (Enza) als nahezu gleichwertig erwiesen, erinnert Miller. Nach Progression unter ADT stehen Abirateron und Enzalutamid oftmals im Vordergrund, da zahlreiche Patienten einer Chemotherapie mit Docetaxel ablehnend gegenüberstehen. Hier aber stellt sich dem Urologen die Frage, welche Sequenz zu bevorzugen ist: zunächst Abirateron, gefolgt von Enzalutamid – oder umgekehrt.

Miller referierte in diesem Zusammenhang unter anderem die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 81 mCRPC-Patienten, die eine konsekutive Sequenztherapie entweder mit Abi/P und danach Enza (n=65) oder umgekehrt (n=16) erhalten hatten, wobei einige Patienten bereits Docetaxel-vorbehandelt waren. Für die erste Möglichkeit ermittelte sich ein medianes kombiniertes PFS von 19,5 Monaten. Wurde zuerst Enza verabreicht ergaben sich lediglich 13 Monate; die Differenz war signifikant ($p < 0,001$) [1].

Bei einer weiteren retrospektiven Analyse der Daten von 198 Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten wurden 113 zunächst mit Abi/P behandelt, worauf eine Enza-Behandlung erfolgte. Bei 85 Patienten wurde die Sequenz Enza und dann

Abi/P angewandt. Dabei wurde als Endpunkt eine Kombination aus dem PFS innerhalb der Gabe beider Substanzen sowie einem PSA-Anstieg gewählt. Bis zu einer solcherart definierten Krankheitsprogression waren die Patienten mit einer Erstgabe von Abi/P 455 Tage stabil; bei einem Start mit Enza währte dieser Status 296 Tage ($p < 0,001$) [2].

In einer prospektiven Phase-II-Studie wurde die Sequenz Abi/P gefolgt von Enza (n=101) mit der umgekehrten Reihenfolge (n=101) unter anderem hinsichtlich eines PSA-Ansprechens verglichen. Wurde zunächst Abi/P und dann Enza gegeben, konnte bei 43% der Patienten eine PSA-Abfall von mindestens 30% dokumentiert werden und bei 31% ein PSA-Abfall von mindestens 50%. Kam Abi/P erst in der Zweitlinie zum Einsatz lauteten die entsprechenden Zahlen: PSA-Abfall $\geq 30\%$ bei 6% der Patienten und $\geq 50\%$ bei 4% der Probanden. Auch beim Endpunkt erneute PSA-Progression schnitt eine Initialbehandlung mit Abi/P signifikant besser ab ($p < 0,001$) [3].

„Damit haben wir zum ersten Mal prospektive Daten, die zeigen, dass die PSA50-Ansprechraten als auch die Zeit bis zur PSA-Progression besser sind, wenn wir die Therapie mit Abirateron/P beginnen und bei Progress mit Enzalutamid fortsetzen als bei der alternativen Sequenz“, fasste Miller zusammen. Daten zur Verträglichkeit sehen ebenfalls Abi/P im Vorteil [4], berichtet Miller, so dass sich somit die Sequenz: zunächst Abi/P und dann Enza anbietet. ◀

Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: Fachpressekonferenz „Aktuelle Entwicklungen in der mCRPC-Therapie mit Zytiga®“ im Rahmen des 70. DGU-Kongresses in Dresden, 27. Sept. 2018; Veranstalter: Janssen

Literatur:

- [1] Maughan BL, et al. 2017. Prostate 77:33-40.
- [2] Terada N, et al. 2017. Int J Urol 24:441-448.
- [3] Khalaf D, et al. 2018. J Clin Oncol (suppl abstr 5015) & Poster ASCO 2017.
- [4] Vuillemin AT, et al. 2018. J Clin Oncol 36 (suppl; abstr 5058) & Poster ASCO 2018.

mRCC: Neue Kombination als erfolgreiche First-Line-Therapie

Die Immuntherapie mit PD-1- und PD-L1-Inhibitoren wird bei immer mehr Krebsentitäten erfolgreich eingesetzt. Seit September 2017 erweitert nun der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab das Therapiespektrum beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom (mUC) um eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption. Auf einem Satellitensymposium von Roche auf dem DGU-Kongress in Dresden wurden nun erste Daten zur Anwendung dieses Checkpoint-Inhibitors beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) vorgestellt. Aufgrund dieser Resultate darf mit einer Zulassung in näherer Zukunft gerechnet werden.

Bei der Behandlung des mRCC wurde Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®) getestet. Die Phase-III-Studie IMmotion151 zum First-Line-Einsatz dieser Kombinationstherapie referierte Prof. Dr. Susanne Krege (Essen). Komparator in dieser Untersuchung war Sunitinib, der aktuelle Standard in der Erstlinien-Behandlung des mRCC.

Die ersten Auswertungen der IMmotion151 wurden bereits auf dem ASCO 2018 vorgestellt [1]. In einem medianen Follow-up von 15 Monaten war Atezolizumab/Bevacizumab bei mRCC-Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ Sunitinib

hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) signifikant überlegen, wie Krege feststellt. Die Kombination erreichte ein PFS von 11,2 Monaten versus 7,7 Monate unter Sunitinib; dies stellt eine Risikoreduktion um 26% dar ($p=0,02$).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) der Intention-to-Treat-(ITT-)Population war zum Zeitpunkt dieser Auswertung in beiden Kohorten noch nicht erreicht. „Diese Daten sind also noch nicht reif“, kommentiert Krege. Hierbei zeigte sich bislang lediglich ein Trend zugunsten von Atezolizumab/Bevacizumab, mit einer Risikoreduktion von 29% versus Sunitinib ($p=0,09$).

Der sekundäre Endpunkt der Gesamtresponse rate (ORR) konnte bei Atezolizumab/Bevacizumab bei 43 % der Patienten verzeichnet werden, beim Sunitinib waren es 35%. Darunter waren 9% der Patienten, die eine komplette Remission erlebten unter der Kombination, gegenüber 4% beim Sunitinib. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Atezolizumab/Bevacizumab bislang nicht erreicht; unter Sunitinib-Behandlung betrug diese Zeit 12,9 Monate.

Hinsichtlich der Sicherheit musste das Sunitinib-Kollektiv erheblich mehr Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 hinnehmen. Bei der Therapie mit Atezolizumab/Bevacizumab sollte der Arzt vor allem den Blutdruck im Auge haben und eventuell



Prof. Dr. med.
Susanne Krege
(Essen)

eine Proteinurie, da vor allem bei diesen Parametern auffälligere Signale zu beobachten waren, merkt Krege an.

Darüber hinaus zeigten sich hinsichtlich der Patient Reported Outcomes (PRO) klinische Vorteile für die Patienten unter Atezolizumab/Bevacizumab hinsichtlich der Symptombelastung: Dem „M.D. Anderson Symptom Inventory“ (MDASI) Fragebogen zufolge liegt die Dauer bis zum Auftreten erster Symptome, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen, unter Atezolizumab/Bevacizumab bei median 11,3 Monaten gegenüber 4,3 Monaten unter Sunitinib [1,2]. ◀

Reimund Freye, Baden-Baden

Satellitensymposium: Jeder Patient ist einzigartig – Individuelle Patientenauswahl in der Krebsimmuntherapie, im Rahmen des 70. DGU-Kongresses, Dresden, 28.09.2018; Veranstalter: Roche

Literatur:

[1] Motzer RJ, et al., ASCO-GU 2018; Abstract 578
[2] Escudier B, et al. 2018. J Clin Oncol 36 (suppl): Abstract 4511.

70. DGU-Kongress: Neues aus den Leitlinien

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) ist sehr aktiv in der Erstellung hochwertiger Leitlinien, sowohl in Bezug auf die fachspezifischen malignen Tumore, als auch andere häufige urologische Erkrankungen wie Steinleiden, Prostatahyperplasie oder Harnwegsinfekte. Aktuell verfügt die Urologie über 15 fachspezifische Leitlinien. Der höchste Grad einer Leitlinie ist eine S3-Leitlinie. Der Prozess der Leitlinienerstellung wird von der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) vorgegeben und durch die Zusammenarbeit auch begleitet. Eine der wichtigsten Vorgaben ist die Interdis-

ziplinarität der Leitliniengruppe. Je höher der S-Grad einer Leitlinie, umso höher ist die Evidenz der Empfehlungen. So bedarf es bei einer S3-Leitlinie einer systematischen Literatursuche, wobei jeder Artikel einem Bewertungsprozess unterzogen werden muss. Dies garantiert, dass die Leitlinie die aktuellsten, hochwertigsten Studien im Zusammenhang mit einer Erkrankung berücksichtigt.

Die erste S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wurde bereits 2009 fertiggestellt und mehrfach aktualisiert, berichtete Prof. Dr. Susanne Krege auf der DGU-Eröffnungspressekonferenz. Im Jahr 2015 und 2016 folgte die Fertigstellung der S3-Leitlinien

zum Nierenzell- und Blasenkarzinom. Ende 2018 wird die S3-Leitlinie zum Hodentumor abgeschlossen werden und 2019 die zum Peniskarzinom. Da gerade bei den Tumorerkrankungen insbesondere die medikamentöse Therapie einer rasanten Entwicklung unterliegt, werden die entsprechenden Leitlinien nun als „living guidelines“ überarbeitet, d.h., dass die bisher dreijährige Aktualisierung nun durch einen vereinfachten Prozess jährlich erfolgt. So gibt es bereits ein erstes Addendum für die Leitlinie zum Nierenzell- und Blasenkarzinom. ◀

Quelle: DGU-Pressekonferenz am 27.09.2018 in Dresden.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Kein Automatismus, sondern individuelle Therapie anhand der Tumorbiologie

Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom müssen auch unter Berücksichtigung der Tumorbiologie behandelt werden, betonte Prof. Peter Albers (Düsseldorf) anlässlich des 70. DGU-Kongresses in Dresden. Die Zeiten, als Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom automatisch eine endokrine Behandlung erhalten haben, seien vorbei. Die Chemotherapie sei fester Bestandteil des Therapiealgorithmus und müsse zum individuell richtigen Zeitpunkt eingesetzt werden. Da die Chemotherapie-Fähigkeit des Patienten zu beachten ist, sollte diese Therapie nicht zu spät im Krankheitsverlauf eingesetzt werden.

„Wir müssen uns die Mühe machen, den Tumor biologisch zu charakterisieren, denn das Prostatakarzinom ist eine heterogene Erkrankung“, erläuterte Albers. Bis zu 30% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom weisen eine primäre Resistenz gegenüber einer gegen den Androgenrezeptor (AR) gerichteten Therapie auf [1, 2], ergänzte Prof. David Pfister (Köln). Diese Patienten profitieren nicht von einer endokrinen AR-gerichteten Therapie. Das gelte auch für das sogenannte entdifferenzierte Prostatakarzinom. In diesen Fällen bestehe die klare Indikation für eine Taxan-basierte Chemotherapie mit Docetaxel beziehungsweise Cabazitaxel. Ein klinischer Hinweis auf eine primäre Resistenz gegenüber einer AR-gerichteten Therapie ist ein nur kurzes beziehungsweise ungenügendes Ansprechen (<12 Monate) auf eine vorangegangene Androgendeprivations-therapie (ADT) [3].

Engmaschige Bildgebung hilft, Resistenzen frühzeitig zu erkennen

Resistenzen werden auch im Therapieverlauf erworben. Pfister verwies auf die Kreuzresistenz zwischen den AR-gerichteten Substanzen [4]. Daher

sollte nach Versagen einer ersten AR-gerichteten Therapie nicht mit einer zweiten AR-gerichteten Substanz weiter behandelt werden. Stattdessen ist der Wechsel auf die Chemotherapie notwendig. Um eine Resistenz frühzeitig zu erkennen, empfiehlt Pfister eine regelmäßige Bildgebung, die initial alle vier bis sechs Wochen und danach vierteljährlich erfolgen sollte. Die alleinige PSA-Wert-Kontrolle reiche gerade unter AR-gerichteter Therapie nicht aus, da es trotz PSA-Ansprechens beziehungsweise stabilen PSA-Werts zu einem sogenannten ‚stillen radiologischen Progress‘ kommen könne [5].

Laut Pfister werde gerade die frühzeitig eingesetzte Taxan-basierte Chemotherapie meist gut vertragen, wenn der Allgemeinzustand der Patienten noch gut ist und sie weniger durch Vortherapien belastet sind. Vorteile der Chemotherapie seien, dass sie zeitlich begrenzt ist und auftretende Nebenwirkungen reversibel sind. Die AR-gerichtete Therapie erfordert hingegen eine kontinuierliche Behandlung.

Chemotherapie – fester Bestandteil des Therapiealgorithmus

Die Chemotherapie habe die Überlebenszeit der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom deutlich verlängert, betonte Dr. med. Stefan Machtens (Bergisch Gladbach). Keinesfalls dürfe daher riskiert werden, dass die Chemotherapie nicht mehr eingesetzt werden kann, weil sich der Allgemeinzustand des Patienten zwischenzeitlich deutlich verschlechtert hat. Klassische Kriterien für den Einsatz der Chemotherapie sind laut Machtens – unabhängig von Resistenzmechanismen – ein kurzes Ansprechen auf die primäre ADT (<12 Monate), tumorbedingte Beschwerden und/oder viszerale Metastasen sowie generell eine aggressive Tumorbiologie

[6]. Ausdruck dessen könne eine kurze PSA-Verdopplungszeit (<55 Tage), ein hoher Gleason Score oder ein hoher LDH- oder ALP-Wert sein [6].

Cabazitaxel – effektiv und gut verträglich

Da Cabazitaxel (Jevtana®) für die Situation nach Docetaxel-Versagen entwickelt wurde, habe die Substanz auch bei nur kurzem Ansprechen oder Nichtansprechen auf Docetaxel eine gute Wirksamkeit [7]. Zudem ergaben retrospektive Analysen einen kumulativen Überlebensvorteil für die Therapiesequenz Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel gegenüber dem zwischenzeitlichen Wechsel auf eine AR-gerichtete Substanz [8, 9]. Cabazitaxel werde oft besser vertragen als Docetaxel. In der CAPRISTANA-Studie [10] zeigte sich unter Cabazitaxel bei 32% der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität. Auch tumorbedingte Schmerzen bildeten sich deutlich zurück. In der randomisierten Phase-III-Studie CABADOC induzierte Cabazitaxel insbesondere weniger Fatigue, Alopezie, Schmerzen, Diarrhö und Nagelveränderungen als Docetaxel [11].

Red. ◀

Quelle: Symposium „What's hot in mCRPC?“ im Rahmendes 70. DGU-Kongresses am 26.09.2018 in Dresden. Veranstalter: Sanofi.

Referenzen

- [1] de Bono JS, et al. 2011. NEJM 364:1995-2005.
- [2] Scher HI, et al. 2012. NEJM 367:1187-1197.
- [3] Sonpavde G et al. 2018. BJU int Febr 1. DOI:10.1111/bju.14152.
- [4] Attard G, et al. 2018. JCO. JCO2018779827.
- [5] Pezaro CJ, et al. 2014. Eur Urol 65:270-273.
- [6] Maroto P, et al. 2016. Crit Rev Oncol Hematol 100:127-136.
- [7] de Bono JS, et al. 2010. Lancet 376:1147-1154.
- [8] Maines F, et al. 2015. Crit Rev Oncol Hematol 96:498-506.
- [9] Angelergues A, et al. 2018. Clin Genitourin Cancer Pii:S1558-7673(18)30132-0.
- [10] Pichler A, et al. ESMO 2017, Poster 812P.
- [11] Fizazi K, et al. 2017. Ann Oncol 28 (suppl 5). DOI: 10.1093/annonc/mdx370.

Urocin® – jetzt auch als 40 mg-Form erhältlich

Zusätzlich zu Urocin® 20 mg (Wirkstoff: Mitomycin), Hersteller Apogepha steht ab sofort auch Urocin® 40 mg mit doppelter Dosierung zur Verfügung.

Mitomycin wird bei der intravesikalen Anwendung zur Rezidivprophylaxe beim nichtinvasiven Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion eingesetzt. Gemäß Leitlinien (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom, Nov. 2016) wird nach einer TUR-B eine Chemotherapie-Frühinstillation empfohlen. Bei einem intermediale-risk Tumor empfiehlt die Leitlinie zudem die adjuvante Chemotherapie-Instillation, z.B. mit Mitomycin. Etabliert haben sich die initiale wöchentliche Gabe über 6 Wochen und eine anschließende Erhaltungs-

therapie mit Mitomycin über einen Gesamtzeitraum von 12 Monaten. Urocin® 40 mg besteht aus der mit Mitomycin gefüllten Zytostatika-Flasche und einem Instillationssystem, das die Anforderungen der BGW an ein geschlossenes System erfüllt. Das Medikament bietet eine besonders hohe Anwendersicherheit und einfache Handhabung.

Urocin® 40 mg ist 24 Monate haltbar und in den Packungen 1, 4 und 6 erhältlich.

Zur Unterstützung der Therapie und Patientenführung bietet Apogepha darüber hinaus einen umfassenden Patienten- und Praxisservice.

Zur Indikation: Knapp 30.000 Menschen erkranken pro Jahr in Deutschland an einem Harnblasenkarzinom

(Stand 2013), mit steigender Tendenz. Das Robert Koch Institut prognostiziert in seinem Bericht für 2020 32.800 Neuerkrankungen. Das Erkrankungsrisiko bei Männern ist etwa dreimal höher als das der Frauen. Die Ursache der Entstehung des Harnblasenkarzinoms ist noch weitgehend unbekannt. Es sind aber eine Reihe von Faktoren zu nennen, die das Risiko erhöhen. Ein wesentlicher Risikofaktor ist das Rauchen. Auch der Kontakt mit bestimmten chemischen Stoffen (u.a. aromatische Amine) oder chronische Blasenentzündungen können das Risiko an einem Harnblasentumor zu erkranken, erhöhen. ◀

Mehr Informationen zu Urocin® 40 mg erhalten Sie unter www.apogepha.de

Quelle: Apogepha Arzneimittel GmbH

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 Zugor
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, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige