

urologen.info

Anzeige
Umschlagklappe

Anzeige
Umschlagklappe

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Tumor-Immunevasion

**Wie sich Krebs der
Eliminierung durch das
Immunsystem entzieht**

Chemokine und Immunzellen
in der Tumormikroumgebung

Tumorzellen und
T-Effektorzellen

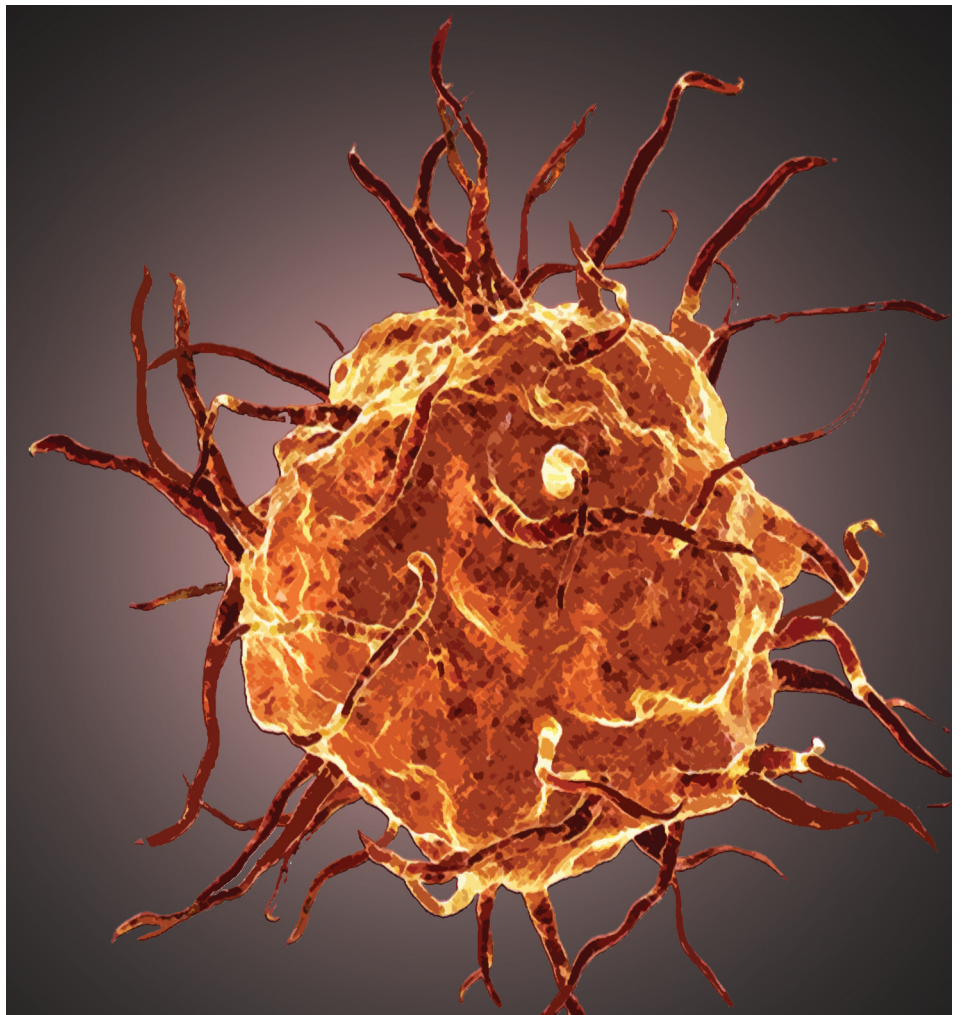
IDO-Expression in
urologischen Tumoren

Prostatakrebs-Screening

Überlebensdaten nach
19 Jahren Follow-up

Urologie

**Die Pharmakotherapie
der LUTS / BPH – Was
bringt die Zukunft?**



Anzeige

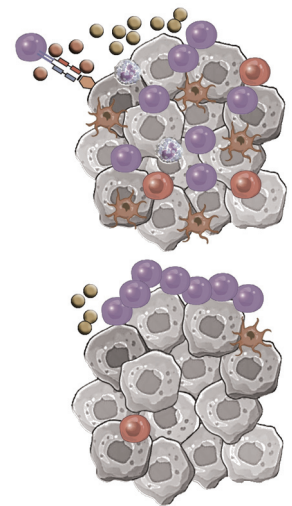
URO-ONKOLOGIE

34-49 Tumor-Immunevasion

Wie sich Krebs

der Eliminierung durch das Immunsystem entzieht

- Besiedlung der TME mit T-Zellen
- Chemokine steuern die Einwanderung von Immunzellen in die Tumormikroumgebung
- CD8⁺-T-Zellerschöpfung
- Nährstoffkonkurrenz zwischen Tumorzellen und T-Effektorzellen
- Hypoxie beeinträchtigt die Effektorfunktion von Lymphozyten
- IDO1 begünstigt Immuntoleranz im Tumor und seiner Mikroumgebung
- Klinische Konsequenzen der IDO-Expression in urologischen Tumoren



Prostatakrebs-Screening

Überlebensdaten einer unikalen Kohorte mit 19 Jahren Follow-up

MEDIZINRECHT

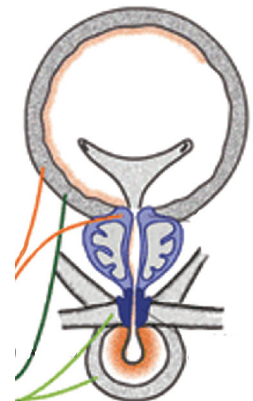
50-51 Aufklärungspflicht Update 2019



UROLOGIE

52-55 Die Pharmakotherapie der LUTS / BPH – Was bringt die Zukunft?

- Neue α_{1A} -D-Adrenozeptor-antagonisten (alpha-Blocker)
- Cetrorelix (LHRH Antagonist)
- Botulinumtoxin (BoTx)
- NO-Donoren
- Vasopressin- und Tachykininagonisten/antagonisten
- NX-1207 (Fexapoditriflutat, Neuropeptid)
- Lonidamin (TH-070, Hexokinase-Inhibitor)



ASCO GU Cancers Symposium

KONGRESSBERICHTE

- 56-59 **ASCO GU / Genitourinary Cancers Symposium**
 Immuntherapien beim nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom
 Behandlung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit PD-1-Inhibitor
 Untersuchungen zu TKI-Zweitlinientherapien

EAU19 | BARCELONA 15-19 March 2019

EAU-Kongress

- Therapiestrategien beim Urothelkarzinom
 Blasenfunktion in Abhängigkeit von Stress und Nikotinabusus
 Untersuchungen zur Infektiologie

Pharmaforum / Meldungen / Impressum

- 60-65 Prolaps und Inkontinenz chirurgisch effizient behandeln
 Osteoprotektive Substanzen bei Knochenmetastasen
 PSA-Messung
 Aktuelle Studie zu Leistungsfähigkeit eines Point-of-Care Systems
 Immunonkologische Therapie bei urologischen Tumoren
 ESMO: Aktualisierte Behandlungsleitlinien für Prostatakrebs
 Hydrogel zur modernen Wundbehandlung in der Harnröhre
 Plazomicin – neues Antibiotikum wirksam bei komplizierten Blasenentzündungen
 Gonorrhö: Antibiotikaresistenzen erschweren Therapie
 Evaluationsstudie zur Entscheidungshilfe Prostatakrebs: Teilnahme noch möglich!
 Impressum

Anzeige

Tumor-Immunevasion

Wie sich Krebs der Eliminierung durch das Immunsystem entzieht

Bereits vor mehr als einem Jahrhundert war von Paul Ehrlich Rolle des Immunsystems bei der Entstehung und Progression von Krebs angedacht worden. Sie hat heute in der modernen Wissenschaft unter den Begriffen Tumorüberwachung, Immunoediting und Tumorevasion eine weithin akzeptierte Entsprechung gefunden. Danach lassen sich manifeste Krebserkrankungen als das Ergebnis eines „Waffengangs“ zwischen malignen Prozessen und dem Immunsystem auffassen, bei dem der Krebs letztlich obsiegt hat. Inzwischen ist auch eine ganze Reihe von Escape-Mechanismen bekannt, über die sich Tumore der Bekämpfung durch das Immunsystem entziehen können. Hervorstechend ist die Rolle der Immun-Checkpoints, deren Verständnis in jüngerer Vergangenheit zur Entwicklung innovativer Immuntherapien geführt hat. Seither lassen revolutionierende Ergebnisse in der Behandlung fortgeschrittener Krebserkrankungen aufhorchen. Aber Tumor-Immunevasion ist auch weiterhin ein beherrschendes Thema. Denn bedauerlicherweise sprechen Krebspatienten mehrheitlich nicht auf die Immun-Checkpoint-Blockade-Therapien an. Um den klinischen Benefit solcher Immuntherapien dennoch einem erweiterten Kreis von Krebspatienten angeeignet zu lassen, wird intensiv nach weiteren (adjuvanten) Therapieoptionen gegen intrinsische und erworbene komplementäre Immun-Evasionsmechanismen gesucht.

Mit Immuntherapien, die den PD-1/PD-L1-Signalweg inhibieren, werden in der Uro-Onkologie zuvor unerreichte dauerhafte klinische Ansprechen erzielt. Davon profitiert jedoch nur ein kleinerer Anteil Patienten, und es ist noch weitgehend unverstanden, warum einige Patienten auf eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ansprechen und andere nicht. Gewisse Anhaltspunkte hierfür sind indes anhand des Prinzips der Immun-Checkpoint-Blockade-Therapien vorgezeichnet. Denn es basiert darauf, dem im Zaum gehaltenen Immunansprechen der Patienten wieder „neues Leben einzuhauchen“. Das impliziert im Grunde, dass die am Immungeschehen beteiligten Zellen zu Behandlungsbeginn bereits am Ort des Geschehens vorhanden sind. Dieser Ort des Geschehens umfasst die so genannte Tumormikroumgebung (TME; tumor microenvironment), die sich über das Tumorstroma hinaus auf einen Gürtel mit nicht-neoplastischen Zellen um den Tumor erstreckt. Wesentliche Bestandteile der TME sind die Immunzellen, Fibroblasten, die extrazelluläre Matrix, Blutgefäße und aktive Sub-

stanzen. Seine Immunzell-Protagonisten sind zytotoxische T-Lymphozyten (CTLs), T-Helferzellen, regulatorische T-Zellen (Tregs), natürliche Killerzellen (NKs), Makrophagen, Dendritische Zellen (DCs), Granulozyten, B-Zellen und myeloide Suppressorzellen (MDSCs).

BESIEDLUNG DER TME MIT T-ZELLEN

Retrospektive Daten haben bei einer Reihe solider Tumoren sowohl bei konventionellen als auch Immuntherapien eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein in den Tumor eingewandelter Lymphozyten und progressionsfreiem wie auch Gesamtüberleben (OS) erkennen lassen [1, 2]. Darin offenbart sich eine Schlüsselrolle der Effektor-T-Zellen bei der Immunabwehr von malignen Tumoren [1-3]. Auf Basis der Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs; T-Helferzellen, CTLs und NKs) wird zwischen so genannten „heißen“ (entzündeten) und „kalten“ (nicht entzündeten) Tumoren unterschieden (Abb. 1). Als heiß gelten behandelbare Tumore, die mit einer Fülle von T-Zellen infiltriert sind. Von ihnen spricht ein als ig-

norant deklarerter Subtyp dennoch nicht auf eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren an. Eine Besonderheit stellen Tumore dar, aus denen T-Zellen an der Peripherie am Vordringen in den Tumor ausgeschlossen werden. Letztlich kann die TME völlig leer an Immuninfiltrat sein – eine so genannte Immunwüste.

Die Vorreiterrolle bei der Einführung von Immun-Checkpoint-Therapien war mit metastasierten Melanomen bestritten worden. Dabei hatte sich die Bedeutung der vor dem Behandlungsbeginn existierenden CD8-Zellen im invasiven Tumorrand im Zusammenhang mit der Expression und Ligation der immuninhibitorischen programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand (PD-1/PD-L1)-Achse für das Therapieansprechen herausgestellt [4]. Beim Blasenkrebs berichteten Zhang et al. (2017) für organbegrenzte und nicht organbegrenzte Tumore krass unterschiedliche prognostische Bedeutungen der Besiedlung mit CD8⁺-TILs.

In organbegrenzten Urothelkarzinomen der Harnblase stand das Vorliegen der CD8⁺-T-Zellen mit verkürzter Überlebenswahrscheinlichkeit in Verbindung, während sie in den nicht organbegrenzten Urothelkarzinomen deutlich überlebensverlängernde Wirkung erzielten (Abb. 2) [5].

CHEMOKINE STEuern DIE EINWANDERUNG VON IMMUNZELLEN IN DIE TUMORMIKROUMGEBUNG

Im Milieu der TME kommt es zur Auseinandersetzung des Immunsystems mit den diversen Evasionsstrategien der Tumorzellen. Die Besiedlung der Mikroumgebung entzündeter (heißer) Tumore mit Immunzellen wird durch Chemotaxis gesteuert. Die beteiligten Chemokine werden von Tumorzellen und Stromazellen aber auch Immunzellen selbst in die TME sezerniert. Im Zusammenspiel zwischen Chemokinen und ihren Chemokin-Rezeptoren lassen sich so „tumorspezifische“ Im-

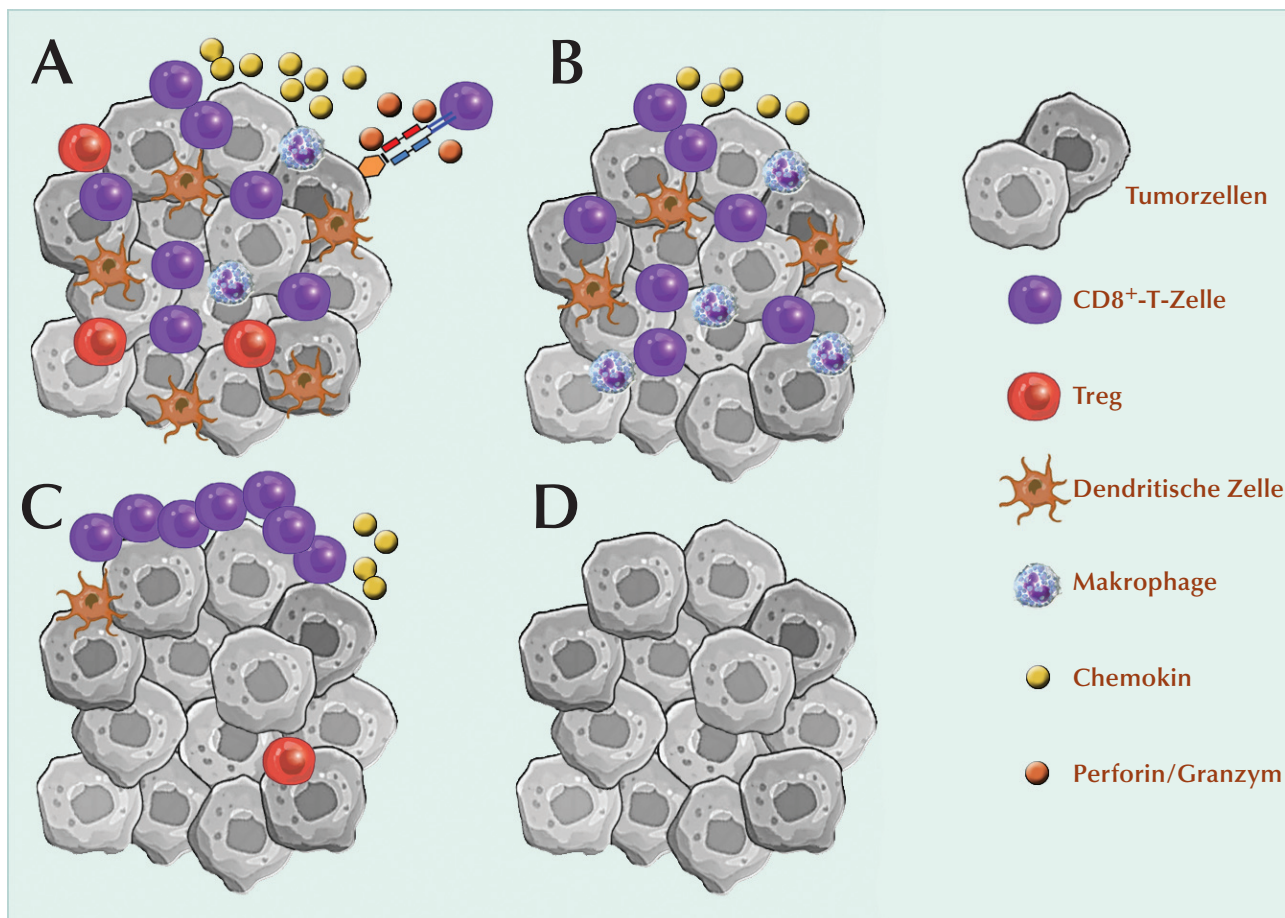


Abb. 1: Tumore lassen sich anhand ihrer Immunzell-Infiltrate klassifizieren. Für mit T-Lymphozyten infiltrierte Tumore wird vielfach das Attribut „heiß“ verwendet. Die Infiltration mit T-Zellen allein ist aber noch kein Garant für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Blockade-Therapien. Einige dieser Tumoren sprechen an (A), andere nicht (B). Wiederum andere Tumore schließen Immunzellen an ihrer Peripherie aus (C). Mit Immunwüste werden Tumore bezeichnet, deren gesamte Mikroumgebung (TME) völlig frei von Immuninfiltrat ist (D). Nach [1].

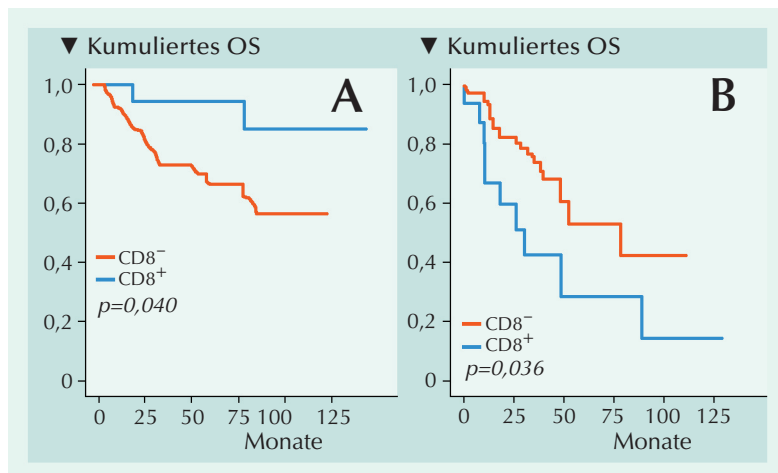


Abb. 2: Kaplan-Meier-Plots des kumulierten Gesamtüberlebens (OS) von Patienten mit (A) organbegrenztem und (B) nicht organbegrenztem Urothelkarzinom der Harnblase jeweils gesondert nach dem CD8-Status. Bei 75 Patienten mit organbegrenzter Krankheit war das Vorhandensein von CD8-Lymphozyten ($\geq 1\%$ immunhistochemisch markierte CD8⁺-Zellen) mit verkürztem OS assoziiert. Dagegen war CD8⁺ in einer 51-köpfigen Kohorte mit nicht organbegrenzter Krankheit mit verkürztem OS assoziiert [5].

munzell-Repertoires rekrutieren. Bei bestehender Krebserkrankung ist unter tumorspezifisch allerdings am ehesten die Ausrichtung auf die spezifischen Überlebensbedürfnisse des Krebses zu verstehen. Um das zu bewerkstelligen, sind Tumore in der Lage, Chemokin-Profile gezielt zu modifizieren. So können sich manche Tumore durch Aktivierung bestimmter tumorimmanenter Signalwege gänzlich vor der Besiedlung mit Immunzellen abschotten. Oder sie modifizieren die Chemokin-Expression derart, dass die zu ihrer Bekämpfung anrückende Immunstreitmacht der Effektor-T-Zellen zahlenmäßig deutlich geschwächt ist. Stattdessen können dann vermehrt den Tumor schützende tumorassoziierte Makrophagen (TAMs), MDSCs und Tregs angelockt werden. Außerdem steht zu befürchten, dass vom Tumor stammende Chemokine aktivierte T-Zellen zu Stromazellen in der Tumornachbarschaft fehlleiten können.

Chemokine locken Zellen mit pro- und antitumoraler Aktivität zum Tumor: Eine effektive Immunantwort erfordert das abgestimmte Zusammenwirken eines differenzierten dynamischen Netzwerks positiver und negativer Regulationsmechanismen. Dabei interagieren zahlreiche Zelltypen wie CD8⁺ Effektor-T-Zellen, Tregs, NKs, DCs, MDSCs und Makrophagen. Sie bestreiten die Gradwanderung zwischen der Eliminierung maligner Zellen im Rahmen der Tumorüberwachung und einer überschießenden Immunantwort. Das Vorkommen von TILs korreliert mit der Expression einer Reihe inflammatorischer Chemokine

(insbesondere CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9 und CXCL10), die diverse Effektor-T-Zellen anlocken. In der TME bewirken CD8⁺-T-Zellen (CTL), Interferon gamma (IFN- γ)-sezernierende Typ1-T-Helferzellen (TH1-Lymphozyten) und NKs starke Antitumor-Effekte. Sie werden durch den Chemokin-Rezeptor 3 (CXCR3) und seine Liganden CXCL9 und CXCL10 herbeigelotst [6]. Bei Blasenkrebs-Patienten konnte unter klinischen Studienbedingungen eine deutliche Korrelation zwischen erhöhtem Spiegel des Chemokins CXCL10 und verbessertem Ansprechen auf eine Anti-PD-L1-Behandlung bestätigt werden [7].

Umprogrammierung der Blasentumor-Mikro-umgebung: Mit der Frage, ob sich die Effektivität der Behandlung von Blasenkrebs mit Bacillus Calmette Guérin (BCG)-Instillation bei oberflächlichen Tumoren unter Umständen auch auf fortgeschrittene Stadien ausdehnen lässt, beschäftigten sich Muthuswamy et al. (2015). Als Grundlage für eine solche Indikationserweiterung müsste sich das Chemokin-Profil in der TME unter BCG-Einfluss vermehrt auf die selektive Attraktion zweckdienlicher CTLs ausrichten. Dagegen wäre es vorteilhaft, wenn Chemokine auszuschlossen würden, die die Rekrutierung der zweckwidrigen MDSCs und Tregs signalisieren [8].

In frisch resezierten Blasenkrebsgewebe ergab die Analyse der spontanen Baseline-Chemokin-Produktion ein nur geringes Niveau an CTL-anziehenden CCL5, CXCL9 und CXCL10. In markantem Kontrast dazu waren die MDSC- und Treg-anziehenden Chemokine CCL2, CCL22 und CXCL8 (IL-8) in hohem Maße exprimiert. Höchste Spiegel wurden stets von CXCL8 erreicht [8]. Entgegen den Erwartungen wurden durch BCG nur die nicht zweckdienlichen Chemokine, CCL22 und CXCL8 selektiv induziert. Die CXCL10-Expression wurde indes nur unwesentlich beeinflusst. Dagegen ließ sich mit der Kombination aus IFN- α und dem Toll-like Rezeptor 3 (TLR3)-Ligand Polyinosinic:Polycytidylic Säure (Poly-I:C) alleine oder in Dreierkombination mit BCG eine vermehrt CTL anziehende Umprogrammierung der Chemokin-TME herbeiführen. Hierdurch könnten sich Perspektiven für die Ausweitung der BCG-Therapie auf fortgeschrittene Formen von Blasenkrebs eröffnen [8].

Blasenkrebs-Immunevasion durch genomische Alteration von PPAR γ /RXR α : Analysen spezifischer genomischer Mutationen und zellulärer Signalwege, die beim muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) zur Resistenz gegenüber Immuntherapi-

en mit PD-(L)1-Inhibitoren beitragen, rückten den Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma (PPAR γ) ins Blickfeld der Untersucher [9–11]. Dessen Gen *PPARG* kann im Blasenkrebs direkt durch Gen-Amplifikation oder durch Mutation hyperaktiv sein. Aber auch die indirekte Aktivierung durch Mutation des *RXRA*-Gens, das den heterodimeren Partner Retinoid-X-Rezeptor alpha (RXR α) von PPAR γ kodiert, wurde nachgewiesen [8, 11]. Über den PPAR γ -Signalweg wird die Zytokinsynthese der Krebszellen supprimiert und ein immunosuppressives Milieu geschaffen. In einem solchen Umfeld ist die Sekretion proinflammatorischer Chemokine inhibiert, die bei Blasenkrebs-Patienten eine für Anti-PD-(L)1-Therapien förderliche Immunzellzusammensetzung herstellen sollten [9].

Die Behinderung der Tumordinfiltration mit CD8⁺ T-Zellen und die Übertragung von Resistenz gegenüber Checkpoint-Blockade-Therapien durch die RXR α -Mutation RXR $\alpha^{S427F/Y}$ demonstrierten Korpál et al. (2017) anhand eines genidentischen Tumormodells. In Blasenkrebs-Zelllinien war die Überexpression der RXR α -Mutation RXR $\alpha^{S427F/Y}$ und/oder von PPAR γ erforderlich wie auch hinreichend, um die Expression einer Reihe proinflammatorischer Chemokine und Zytokine wie IL6, IL8, CCL2, CCL5, RXR $\alpha^{S427F/Y}$ - und CXCL10 herunterzuregulieren [9]. Die damit verbundene verminderte chemotaktische Attraktion von Effektor-T-Zellen kann die Umprogrammierung der TME von „heiß“ zu „kalt“ (geringer entzündet) bewirken. Anhand klinischer Datensätze und In-vivo-Tumormodellen ließ sich erkennen, dass bei PPAR $\gamma^{\text{hoch}}/RXR\alpha^{S427F/Y}$ -Tumoren das Infiltrieren der CD8⁺-T-Zellen beeinträchtigt ist, und sich hierdurch die Resistenz gegenüber Immuntherapien festigt [9].

Eine Sondierung der Therapiemöglichkeiten hinsichtlich einer Umprogrammierung der Krebsimmunität und dem Wiederherstellen des Ansprechens auf Immuntherapien wurden unternommen. Die Schwächung der PPAR γ /RXR α -Funktion mittels RNA-Inhibitor oder pharmakologischer Inhibition mit dem PPAR γ -Antagonist T0070907 steigerte in Blasenkrebszellen mit RXR $\alpha^{S427F/Y}$ -Mutationen oder PPAR γ -Überexpression die Expression immunpotenzierender Chemokine. Diese ersten Schritte in Richtung der Verwendung solcher Präparate in Kombination mit Immun-Checkpoint-Therapien haben Proof-Of-Concept-Funktion [9].

T-Zell-Trafficking: Bei der Schaffung von Antitumor-Immunität kommt dem Transport von CD8⁺-T-Zellen durch die Tumorgefäßwände in die TME

Anzeige

eine Schlüsselrolle zu. Lange Zeit war aufgrund des in Tumoren buntgewürfelten Chemokin-Cocktails nicht klar, welche Chemokine und Chemokin-Rezeptoren an diesem mehrstufigen Transportprozess beteiligt sind. Verschiedene Befunde ließen sich sogar dahingehend interpretieren, dass die Rekrutierung von T-Zellen ohne Chemokin-Signale seitens ihrer Wirkstätte in der Tumorregion auskommt. Mit einer Studie an Melanomen wiesen dann Mikucki et al. (2015) das Erfordernis des Chemokinrezeptors CXCR3 beim T-Zell-Trafficking nach. Hierbei zeigte es sich, dass für den adoptiven Transfer der CD8⁺ Effektor-T-Zellen G-Protein α -gekoppelte CXCR3 zur Stabilisierung der intravaskulären Adhäsion und die Extravasation erforderlich sind. Zudem wurde die Rolle des CXCR3 beim Chemokin-vermittelten Trafficking als redundanzfrei erkannt. Für die Effektivität T-Zell-basierter Krebsimmuntherapien ist der kontrollierte Übergang vom vaskulären Milieu ins Tumorbett ein maßgeblicher Checkpoint [12].

CD8⁺ T-ZELLERSCHÖPFUNG

Scheitert die Tumorelimination im Rahmen der Immunüberwachung, ist das vielfach auf die funktionelle Erschöpfung der antigenspezifischen CD8 zytotoxischen T-Zellen – der Hauptstreitmacht des adaptiven Immunsystems – zurückzuführen. Auslöser der T-Zellerschöpfung ist eine persistierende Antigenstimulation. Diesen chronischen T-Zell-Rezeptor (TCR)-Stimuli überlagert sich in der TME eine Fülle immunsuppressiver Faktoren wie inhibitorische Rezeptoren (PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA und TIGIT), suppressive Zytokine (IL-10 und TGF β), immunsuppressive Zellen (Tregs und MDSC), direkte repressive Effekte durch Metabolite (Adenosin, Prostaglandine und Laktat), suppressive Verbindungen und Enzyme (NO-Synthase, reaktive Sauerstoffspezies und Indolamin-2,3-Dioxygenase) und physiologische Veränderungen im TME (Hypoxie, erniedrigter pH und Nährstoffdeprivation). Bemerkbar machen sich funktionsgestörte T-Zellen durch verminderte Produktion von Effektor-Zytokinen wie IL-2, TNF- α , IFN- γ und Granzym B, eingeschränkte Proliferationsfähigkeit und verringerte zytolytische Aktivität [13, 14].

Hyporesponsivität der Effektor-T-Zellen: Tumorf infiltrierende zytotoxische Lymphozyten sind überwiegend erschöpft und haben die Kontrolle über den Tumor verloren. Denn bei einer manifesten Krebserkrankung hat sich der Tumor der erfolgreichen Bekämpfung durch das Immunsystem längst entzogen. Das ist zu einem Gutteil auf überexprimierte inhibitorische Rezeptoren wie PD-1 zurückzuführen.

Die Aktivierung dieser Immun-Checkpoint-Rezeptoren auf CD8⁺ T-Zellen durch Komplexierung mit ihrem Liganden PD-L1 auf Tumorzellen erschöpft die T-Zell-Effektorfunktion, beeinträchtigt das Proliferationsvermögen und mündet letztlich in der Tumorprogression. Die Neubelebung erschöpfter T-Zellen mittels Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie insbesondere die PD-1/PD-L1-Blockade hat auch bereits in der Uro-Onkologie das Therapiespektrum beim Urothelkarzinom und Nierenzellkarzinom (NZK) revolutioniert. Wermutstropfen dieser Therapien ist die Beschränkung des klinischen Benefits auf einen relativ geringen Patientenkreis. Abhilfe verspricht man sich von Kombinationen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit Wirkstoffen, die gegen andere Koinhibitoren/Kostimulatoren, Zytokine oder epigenetische Programme gerichtet sind [15].

Gestörte IFN- γ -Biosynthese: Die Schutzfunktion der tumorf infiltrierenden T-Zellen ist eng mit ihrer Kapazität verknüpft, IFN- γ zu produzieren. Für eine ausgewogene Immunantwort und zur Vermeidung hoch toxischer Spiegel muss die Zytokin-Freisetzung allerdings streng kontrolliert sein. Damit zusammenhängend nimmt die IFN- γ -Sekretion der T-Zellen bei anhaltendem Antigenkontakt allmählich ab. Um dies zu ergründen, haben Salerno et al. (2019) bei erschöpften TILs der Biosyntheseweg des IFN- γ untersucht. Dabei zeigte es sich, dass T-Zellen auch bei Erschöpfung beträchtliche Mengen an *IFNG*-mRNA exprimieren. Deren Destabilität führt jedoch dazu, dass die posttranskriptionelle Bildung des IFN- γ -Proteins behindert ist. Tumorf infiltrierende Lymphozyten (TIL)-Varianten (frei von AU-reichen Elementen in der 3'-nicht-translatierten Region) bewahren hingegen stabilisierte *IFNG*-mRNA und bilden mehr IFN- γ -Protein als Wildtyp-TILs. Im Tiermodell mit aufrechterhaltener IFN- γ -Produktion wird Tumorstadium effektiv supprimiert. Auch in der Modulation posttranskriptioneller Mechanismen wird eine Möglichkeit gesehen, mit der sich die Effektivität von T-Zell-Krebstherapien unter Umständen steigern lässt [16].

TIM-3 als Therapieziel bei Nichtansprechen auf PD-(L)1-Blockade: Verschiedentlich wurde bereits berichtet, dass TIM-3 – ein Immun-Checkpoint aus der Familie der T-Zell-Immunglobulin Mucin (TIM)-Proteine – bei T-Zellerschöpfung eine bedeutsame Rolle spielt. TIM-3 wird auf verschiedenen Immunzellen wie Effektor-T-Zellen, NKs, Tregs, DCs und B-Zellen vorgefunden. Nicht zuletzt aufgrund seiner Expression auf ver-

Anzeige

schiedenen T-Zellen und der Korrelation mit dem Ergebnis von Anti-PD-1-Therapien ist TIM-3 als Kandidat für ein adjuvantes Angriffsziel bei bereits etablierten Immuntherapien in den Vordergrund gerückt [17, 18].

TIM-3 beim Nierenzellkarzinom: Als Grundlage für gegen TIM-3 gerichtete Interventionsstrategien beim NZK dient eine Reihe von Untersuchungen zum Expressionsverhalten und der funktionellen Vielfalt des Checkpoint-Rezeptors.

In diesem Zusammenhang wiesen Komohara et al. (2015) bei TIM-3 auf Krebszellen und myeloiden Zellen eine koordinierte Einflussnahme auf die Tumorigenizität und die klinische Prognose beim klarzelligen NZK nach. Demgemäß empfahl sich die erhöhte TIM-3-Expression auf Tumorzellen zusammen mit der Infiltration von TAMs in die TME als Biomarker für verkürzte Progressionsfreiheit. Bezeichnend war auch, dass TIM-3 auf Krebszellen bei der Resistenz gegenüber Sunitinib und kleinmolekularen Inhibitoren von mTOR mitwirkt. Von besonderer Bedeutung war die Supprimierung tumorigener Effekte in In-vitro- und In-vivo-Tumormodellen bei Behandlung mit monoklonalen Anti-TIM-3-Antikörpern [19].

Menard et al. (2018) fanden mittels Durchflusszytometrie bei etwa jedem dritten NZK-Patienten einen erhöhten Anteil an CD4⁺/CD8⁺ doppelt positiven (DP)-T-Zellen (>5%, bei einigen Patienten bis zu 30–50% der T-Zellen). Da diese NZK-Tumore toleriert werden, vermuten sie, dass bestimmte inhibitorische Mechanismen am Werke sind. Die DP-T-Zellen haben einen Memory/Effektor-Phänotyp und exprimieren CD38, 4-1BB-Ligand und HLA-DR, was auf eine antigenbefeuerte Expansion schließen lässt. Tatsächlich ergaben TCR-Sequenzanalysen der DP-T-Zellen ein hohes Maß an Klonalität. Des Weiteren wurden auf DP-T-Zellen hohe Expressionsgrade von PD-1 und TIM-3, bestimmt, die mit hoher Expression von PD-1 und TIM-3 auf den üblichen einfach positiven CD8⁺ T-Zellen desselben Patienten korrelierten. Wahrscheinlich handelt es sich bei den DP-T-Zellen um dysfunktionale tumorspezifische T-Zellen, die durch Checkpoint-Inhibitoren zu reaktivieren sein dürften [20].

Aktuell berichten Zhang et al. (2019) beim NZK deutliche Unterschiede der TIM-3-Expression auf Primärtumoren und auf resezierten oder biopsierten Metastasen. In ihrer 163 Patienten umfassenden Kohorte Patienten mit metastasiertem NZK wurde immunhistochemisch eine Rate an TIM-3-Entdeckungen von 56,4% registriert. Immunhistochemische Analysen ergaben numerische

Differenzen der TIM-3-Expression zwischen Primärtumoren und metastatischen Läsionen (53,0% vs. 45,4%). Bei 83 Patienten mit Gewebeproben aus dem Primärtumor und von Metastasen betrug die Konkordanzrate der TIM-3-Expression 66,3% (55/83). Kaplan-Meier-Überlebensanalysen ließen erkennen, dass TIM-3-Expression entweder im Primärtumor oder in Metastasen mit verlängerter Progressionsfreiheit und längerem Gesamtüberleben assoziiert waren [21].

NÄHRSTOFFKONKURRENZ ZWISCHEN TUMORZELLEN UND T-EFFEKTORZELLEN

Der Energiestoffwechsel von Tumorzellen beruht im Wesentlichen auf dem Prozess der aeroben Glykolyse (Warburg-Effekt [22]). Tumore erschöpfen die Glukose in ihrer Mikroumgebung und säuern das Milieu durch vermehrt sezernierte Milchsäure an. Den Effektor-T-Zellen wird hierdurch die Nährstoffzufuhr (Glukose, Glutamine, etc.) beschnitten. Infolge dessen ist davon auszugehen, dass TILs von anderen Energie- und Kohlenstoffquellen wie Milchsäure und freien Fettsäuren abhängig werden, die in der TME reichlich vorhanden sind. Dadurch verändern sich neben den metabolischen Aktivitäten der TILs auch deren Effektorfunktionen. Demgemäß wird eine erhöhte Laktatkonzentration im Tumorgewebe mit einer Reihe ungünstiger Prognosefaktoren und onkologischer Parameter in Verbindung gebracht (Abb. 3) [23].

Tumor-verursachte lokale Azidose inhibiert Immunzellaktivität: Die von Tumorzellen übermäßig in Anspruch genommene Glykolyse und oxidative Phosphorylierung (OXPHOS) führt in der TME zum Schwund bis hin zur Erschöpfung essenzieller Nährstoffe. Parallel dazu sammeln sich darin immunsuppressive Metabolite wie insbesondere Laktate an [24]. Diese vom Tumor sezernierten Milchsäurederivate haben die Fähigkeit, den Phänotyp von DC zu modulieren. Das beeinträchtigt zuvörderst die Fähigkeit dendritischer Zellen zur Antigenpräsentation [25]. Darüber hinaus übt Milchsäure direkte Effekte auf T-Lymphozyten aus. Erste Hinweise hierauf berichteten Fischer et al. (2007), die bei Patienten mit Krebserkrankung eine positive Korrelation zwischen Tumormilchsäure und der Laktatkonzentration im Serum festgestellt hatten [26].

Nachfolgend wiesen Brand et al. (2016) nach, dass eine erhöhte Expression der Laktatdehydrogenase A (LDHA) in den Tumorzellen zur Übersäuerung des Tumormilieus und zum Tumorimmunescape führt. In der Konsequenz besteht eine negative

Korrelation zwischen der Menge der in die Tumormikroumgebung sezernierten Milchsäure und onkologischen Ergebnissen [27]. Denn Milchsäure wirkt als starker Inhibitor der Funktion und Überlebensfähigkeit von T-Zellen und NKs. In pathophysiologischer Konzentration unterbindet sie in beiden Zelltypen die Hochregulierung des NFAT (nuclear factor of activated T cells). Die Folge ist eine verminderte IFN- γ -Produktion [27].

Abpufferung der Azidose im Tumor: An Maus-Xenografts konnten Pilon-Thomas et al. (2016) das Wachstum verschiedener Krebsarten durch Neutralisieren der Tumoracidität mit Bicarbonat allein entschleunigen. Zugleich registrierten sie eine vermehrte T-Zellinfiltration. Wurde die Behandlung mit Bicarbonat mit Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-Therapie oder adoptivem T-Zelltransfer ergänzt, erhöhte sich bei einigen Modellen das Antitumorsprechen. Bei einigen Tieren kam es sogar zu Heilungen. Den forschenden Immunologen schwebte vor, die intratumorale pH-Anhebung mittels oraler Puffersubstanzen komplikationslos in die Klinik übertragen zu können, um damit das Ansprechen auf die eingeführten Immuntherapien zu verbessern [28].

Azidose begünstigt Tumorinvasivität: Tumore erzeugen eine azide Umgebung, die es ihnen erleichtert, in umgebendes Gewebe einzudringen: Am Mausmodell identifizierten Rohani et al. (2019) azide Bereiche im Tumor und ermittelten, auf welche Weise die Genexpression durch Azidose beeinflusst wird, um die Invasionsfähigkeit zu steigern. Markierungen der Tumormikroumgebung mit einem auf den pH ansprechenden Peptid (pHLIP®-Technologie) zeigten pH-Absenkungen an den Tumor-Stroma-Grenzflächen. Die proliferierenden Zellen innerhalb dieser aziden Front wiesen charakteristische Merkmale eines invasiven Phänotyps auf. RNA-Sequenzierungen ergaben Veränderungen der Expression oder der posttranskriptionalen Prozessierung und des Spleißens von etwa 3.000 Genen in Krebszellen, die in vitro einem aziden Milieu ausgesetzt waren. Bei zahlreichen dieser Veränderungen besteht die begründete Annahme, dass sie in Invasion, Metastasierung und Medikamentenresistenz involviert sind [29].

Immun-Checkpoints als metabolische Akteure: Biologische Vorteile für den Tumor, die über die PD-1/PD-L1-Achse vermittelt werden, sind weiterhin bekannt immunologischer Natur. Andererseits profitieren Tumore von Immun-Checkpoints unter Umständen auch auf metabolischer Ebene.

Insbesondere der hohe Glukoseverbrauch von Tumoren schränkt den metabolischen Spielraum der T-Zellen und damit ihre immunologische Aktivität ein. Unter Verwendung eines etablierten Mausmodells überprüften Chang et al. (2015) ihre Hypothese, dass tumorinfiltrierende CD8⁺-T-Lymphozyten Funktionsverluste aufgrund der ihnen durch den Tumor auferlegte Glukoserestriktion erfahren [30]. Sie zeigten, dass der Glukoseverbrauch von Tumoren die T-Zellen in metabolischer Hinsicht einengt. Das führt zu verringerter mTOR-Aktivität, glykolytischer Kapazität und IFN- γ -Produktion mit vorprogrammierter Tumorprogression. Die Fähigkeit der T-Zellen, das Tumorwachstum zu kontrollieren, ließ sich experimentell durch Forcieren der Glykolyse in immunogenen Tumoren außer Kraft setzen. Als ein Zufallsbefund stellte es sich heraus, dass der Tumormetabolismus durch PD-L1 reguliert wird. PD-L1 bringt die mTOR-Aktivität und Glykolyse in Tumorzellen in Gang, und mit Immun-Checkpoint-Blockade lässt sich das metabolische Gleichgewicht im Tumor verändern. Als Zukunftsvision einer optimalen Antitumorimmunität werden Therapien ins Auge gefasst, die Behandlungen zur Dämpfung des Tumormetabolismus mit solchen zur erhöhten Nährstoffaufnahme der tumorinfiltrierenden Lymphozyten kombinierten [30].

Der Stoffwechsel von T-Zellen erfährt während der Aktivierung eine Umprogrammierung von OXPHOS auf Glykolyse, die ihnen damit ihre funktionelle Bestimmung einprägt. Patsou-

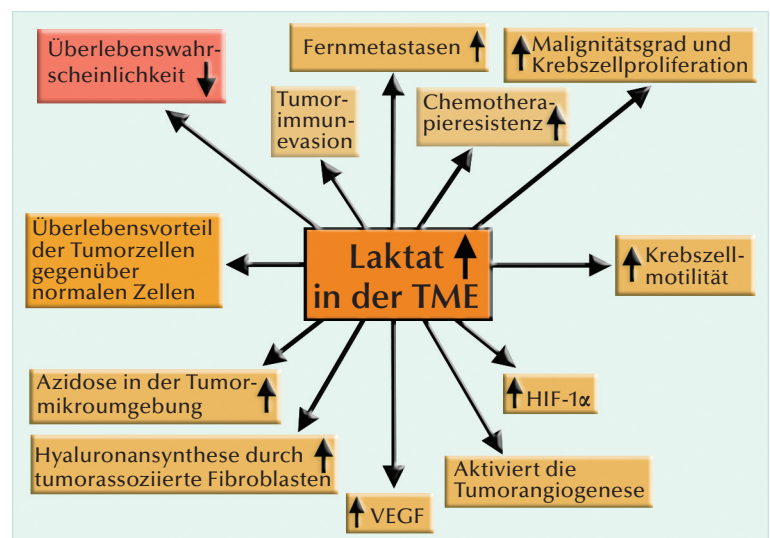


Abb. 3: Laktat ist das Endprodukt der aeroben Glykolyse in Tumorzellen. Es wird in die Tumormikroumgebung (TME) sezerniert und bewirkt eine lokale Azidose. VEGF, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; HIF, Hypoxie-induzierbarer Faktor [nach 23].

kis et al. (2015) untersuchten die Effekte von PD-1, auf die metabolischen Programme, die Bioenergetik, das Überleben und die Effektorfunktion von aktivierten CD4⁺ T-Zellen. Über den T-Zellrezeptor stimulierte T-Zellen lassen sich durch den Immun-Checkpoint PD-1 von Glykolyse auf Lipolyse umprogrammieren, so dass sie endogene freie Fettsäuren zur β -Oxidation heranziehen können. Das gibt T-Zellen, die bei eingeschränktem Zugriff auf Nährstoffe PD-1-Signale empfangen, die Möglichkeit zu überleben. Erkenntnisse über den T-Zell-Metabolismus tragen wesentlich zum Verständnis des Mechanismus bei, durch den die T-Zell-Effektorfunktion PD-1-vermittelt beeinträchtigt ist [31].

L-Arginin ist Vermittler metabolischer Fitness der T-Zellen: Naive Antigen-spezifische T-Zellen vermehren sich nach Antigen-Stimulation stark und bilden verschiedenartige Effektorfunktionen aus. Damit steigert sich auch ihr Bedarf an Glukose, Aminosäuren und Fettsäure. Ihr metabolischer Stoffwechsel wird auf Glykolyse und Glutaminolyse umgestellt. Funktion und Schicksal von T-Zellen ist eng mit ihrer metabolischen Aktivität verbunden. Dabei werden metabolische Stoffwechselwege durch die Konzentration an intrazellulärem L-Arginin reguliert. T-Zellen, denen L-Arginin entzogen wird, regulieren die Expression der CD3 ζ -Ketten herunter und gehen in den Zellzyklusarrest über [1].

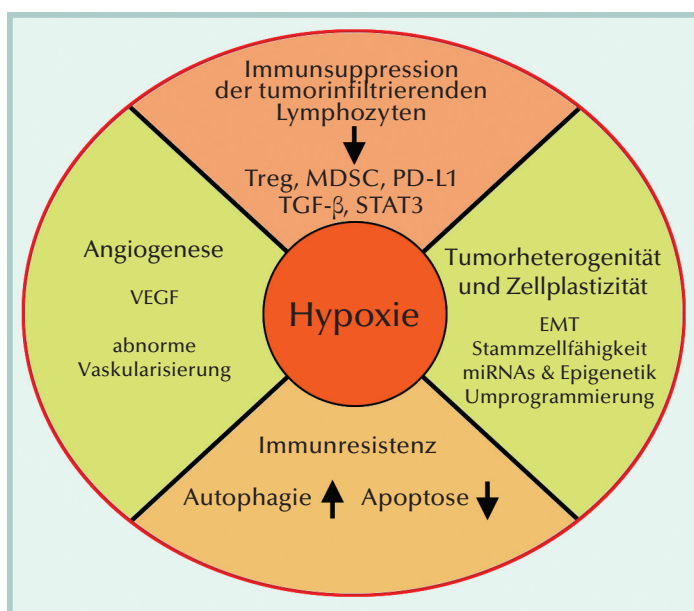


Abb. 4: Hypoxie untergräbt die Funktion des Immunsystems und unterstützt die Tumorigenese. Dabei wird die Tumorprogression durch eine Reihe Faktoren wie die Förderung der Angiogenese, Tumorheterogenität, Zellplastizität, Immunresistenz und immunsuppressives Tumormilieu in Gang gehalten [nach 33].

Zur Charakterisierung der metabolischen Adaptationen, die der T-Zell-Aktivierung zugrunde liegen, analysierten Geiger et al. (2016) Proteom und Metabolom primärer naiver T-Zellen mittels hochauflösender Massenspektrometrie. Sie identifizierten insgesamt 2.824 Proteine, deren Expression sich bei aktivierten und naiven T-Zellen unterschied. Unter den hochregulierten Proteinen fanden sich Enzyme verschiedener Stoffwechselwege einschließlich des Argininmetabolismus. Die Aktivierung der T-Zellen in mit L-Arginin supplementiertem Medium deutete darauf hin, dass L-Arginin den Glukosefluss vermindert. Im Gegensatz dazu wurde bei erhöhtem intrazellulärem L-Arginin vermehrt OXPHOS betrieben. Für T-Zellen hat die intrazelluläre L-Arginkonzentration direkten Einfluss auf die metabolische Fitness und die Überlebensfähigkeit, deren Aufrechterhaltung für die Antitumorreaktion ausschlaggebend ist. Neben seinen metabolischen Wirkungen hatte L-Arginin auch Einfluss auf die Bestimmung der aktivierten T-Zellen: Erhöhte L-Argininspiegel beschränkten die Zelldifferenzierung und förderten den Erhalt der Charakteristika zentraler Gedächtnis-T-Zellen. Außerdem wurde durch L-Arginin die Überlebensfähigkeit der aktivierten CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen erhöht [32].

In vivo war die Überlebensfähigkeit der aktivierten T-Zellen bei Supplementierung mit L-Arginin erhöht. Zudem resultierte in Xenografts durch adoptiven Transfer der mit L-Arginin behandelten und mit Tumorantigen aktivierten Zellen ein verbessertes Tumorsprechen. Insofern deutet sich für L-Arginin eine mögliche Verwendung zur Effektivitätssteigerung von T-Zell-Therapien an [32].

HYPOXIE BEEINTRÄCHTIGT DIE EFFEKTORFUNKTION VON LYMPHOZYTEN

Hypoxie in der TME ist ein weiterer metabolischer Parameter, der mit einer ungünstigen onkologischen Prognose in Verbindung steht. Denn die intratumoralen Effektor-T-Zellen sind bei Sauerstoffmangel in ihren Funktionen, ihrer Proliferation und ihrer Überlebensfähigkeit erheblich eingeschränkt. In der Folge können sowohl konventionelle Behandlungen als auch Krebsimmuntherapien deutlich an Wirksamkeit verlieren [33].

Durch Tumorphypoxie werden insbesondere die die Effektor-T-Zellfunktion abschwächenden Tregs rekrutiert. Hierfür werden chemotaktische Faktoren wie CCL28 induziert, die ihrerseits die Tumortoleranz und die Angiogenese fördern. Hierüber sind Angiogeneseprogramme und periphere Im-

muntoeranz eng miteinander verknüpft und interagieren bei der Unterhaltung des Tumorstwachstums [34].

Hypoxie-induzierbare Faktoren: Hypoxie-induzierbare Faktoren (HIFs) sind entscheidend an der dynamischen Entwicklung von Krebs beteiligt. Denn sowohl normale als auch solide Tumorzellen regulieren ihr Ansprechen auf Hypoxie im Wesentlichen durch HIFs. Unter hypoxischem Stress, kommt es unter hypoxiebedingter Stabilisierung der α -Untereinheit (HIF-1 α) zur Mobilisierung zahlreicher Gene, die ein breit gefächertes Spektrum biologischer Prozesse wie Angiogenese, Zellzyklusprogression, Überleben, Proliferation, pH-Regulierung, Chemoresistenz, Metabolismus und Invasion/Metastasierung steuern. Daraus wird ersichtlich das solide Tumore eine unwirtliche hypoxische Mikroumgebung anlegen, die die zellvermittelte Immunität schwächt und das Immunansprechen herabsetzt (Abb. 4) [35].

Neben einer Reihe sich überlappenden Funktionen von HIF-1 α und HIF-2 α , haben beide Faktoren auch jeweils eigene Zielgene und Funktionen. Beispielsweise hat HIF-1 α im von Hippel-Lindau (VHL)-defizienten Nierenzellkarzinom (NZK) Antitumor-Aktivität, indem es das Tumorstwachstum durch erhöhte Expression proapoptotischer Gene vermindert [36]. Dagegen unterstützt HIF-2 α im NZK die Tumorstzellproliferation durch Steigerung der c-Myc-Aktivität [37].

Bedeutung der HIF-1 α /VEGF-A-Achse in der Tumormunität: Zytotoxische T-Lymphozyten reagieren auf ihre immunologische Mikroumgebung und die Gewebeoxygenierung. An der Regulierung dieser Reaktion ist hauptsächlich die durch Hypoxie induzierte transkriptionelle HIF-Aktivität beteiligt. Diesbezüglich demonstrierten Palazon et al. (2017) mittels T-Zell-spezifischer Gendeletion, dass HIF-1 α , nicht aber HIF-2 α , den Glukosestoffwechsel, die Migration und die Effektorfunktion der CD8⁺ T-Zellen mobilisiert. Die Funktion trägt der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A) – das transkriptionelle Ziel von HIF-1 α – zur Tumorstvaskularisierung bei. Ferner zeigte es sich, dass HIF-1 α in der TME essenzieller, aber nicht alleiniger Regulator der T-Zell-Effektorfunktion ist. Da das HIF-1 α /VEGF-A-Ansprechen von T-Zellen direkte Einflüsse auf Wachstum, Progression und Vaskularisierung des Tumors hat, erscheinen therapeutische Strategien lohnenswert, über modifizierte HIF-1 α - oder VEGF-A-Signalwege Krebstherapien im Allgemeinen und spezifisch Immuntherapien effektiver zu machen [38].

IDO1 BEGÜNSTIGT IMMUNTOLERANZ IM TUMOR UND SEINER MIKROUMGEBUNG

Unter den metabolischen Disruptoren der Immunüberwachung, derer sich maligne Zellen bedienen, um sich der Eliminierung durch das Immunsystem zu entziehen, wurde der Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) in letzter Zeit besondere Beachtung als metabolischer Mediator von Immunescape zuteil. Das Hämenzym mit immunmodulierenden Eigenschaften gehört neben IDO2 und Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) zu den Trp katabolisierenden Enzymen, die die Umwandlung der essenziellen Aminosäure Trp in Kynurenin (Kyn) katalysieren. Dieser Reaktionsweg gilt als hauptsächlicher Regulator des angeborenen und adaptiven Immunsystems.

Ambivalente Rolle des Tryptophan-Metabolismus: Von dem Hämenzym IDO1, das im Plazentagewebe reichlich vorkommt und seinem Isoenzym IDO2 ist bekannt, dass sie für den semiallogenen Fetus zum Schutz vor der mütterlichen Immunantwort essentiell sind. Auf ähnliche Weise verhalfen sich Tumore zu Immuntoleranz. Sie nutzen insbesondere die immunsuppressive Aktivität von IDO1, das in den meisten Tumoren konstitutiv exprimiert wird. Das Enzym katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Tryptophan-Metabolismus und führt zur Bildung der aromatischen, nicht-proteinogenen Aminosäure Kynurenin. Dadurch wird den Tumorzellen die essentielle Aminosäure Trp entzogen, sodass ihm ursprünglich eher Antikrebs-Aktivität zugesprochen worden war. Im Vordergrund steht bei IDO1 jedoch die Rolle als Suppressor der CD8⁺ T-Effektorzellen und NKs. Zugleich erhöht es die Aktivität der Tregs und MDSCs [39].

IDO und Immuntoleranz: Haben sich T-Zellen Zutritt in das Tumorbett verschafft, können sie nach Aktivierung das Th1-Zytokin IFN- γ sezernieren, das in verschiedenen Zellen myeloischen Ursprungs darunter dendritischen Zellen und Makrophagen wie auch in Endothelzellen, mesenchymalen Stromazellen und Fibroblasten die Bildung der IDO1 induziert [40]. IDO1 supprimiert CD8⁺ Effektor-T-Zellen und NKs. Induziert werden hingegen CD4⁺ Tregs und MDSCs [41]. Toleranz wird durch IDO-Aktivität auch gefördert, indem durch sie reife DCs in tolerogene Antigen-präsentierende Zellen umgewandelt werden [42].

Rolle des IDO1 im Immunoediting-Konzept (Abb. 5): Beim Prozess der Krebsentstehung wechseln sich bei der Antwort des Immunsystems auf

die sich wandelnde Immunogenizität tumorpräventive und tumorförderliche Schritte ab. Innerhalb der drei konsekutiven Phasen „Eliminierung“, „Äquilibrium“ und „Escape“ bilden sich die genetischen und biochemischen Merkmale des Tumors heraus. Solange die Ausmerzungen der Tumorzellen möglich scheint, wird IDO1 in der Eliminierungsphase in nur geringer Menge gebildet und hat Antitumoraktivität, da es die Verfügbarkeit von Trp verringert. Andererseits wird seiner physiologischen Funktion entsprechend ein Milieu geschaffen, das die Aktivität eines überaktiven Immunsystems dämpft [43].

Können maligne Zellen in statu nascendi nicht vollständig durch das Immunsystem eliminiert werden, kommt es nach einer sich unter Umständen über einen längeren Zeitraum hinziehenden Gleichgewichtsphase zum Escape und damit zur manifesten Krebserkrankung. Dabei wird im T-Zell-abhängigen Prozess der Krebs-Immuneditierung die Selektion von IDO1-positiven Tumoren befördert. Die Escape-Phase ist durch hohe Spiegel an IDO1

gekennzeichnet, das hauptsächlich von Tumorzellen und tolerogenen Immunzellen wie tolerogenen DCs, MDSCs und tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) gebildet wird. Verbunden damit sind ein kräftig ansteigender KYN-Spiegel in der Tumor-Mikroumgebung und durch Kyn-aktivierte Arylhydrokarbonrezeptoren, die die Aktivität der DCs von immunogen auf tolerogen umschalten [44].

KLINISCHE KONSEQUENZEN DER IDO-EXPRESSION IN UROLOGISCHEN TUMOREN

Einfluss der IDO-Expression auf die Prognose für Blasenkrebs-Patienten: Die IDO-Expression beim Blasenkrebs und deren prognostische Relevanz waren Gegenstand einiger weniger Untersuchungen. In einer der ersten Studien fanden Yang et al. (2015) in 48 von 84 Gewebeproben von Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase IDO-mRNA-positiv. Im normalen Blasengewebe waren es mit deutlich geringerer IDO-mRNA-Dichte nur 4 von 22 Fällen. Patienten mit IDO-expri-

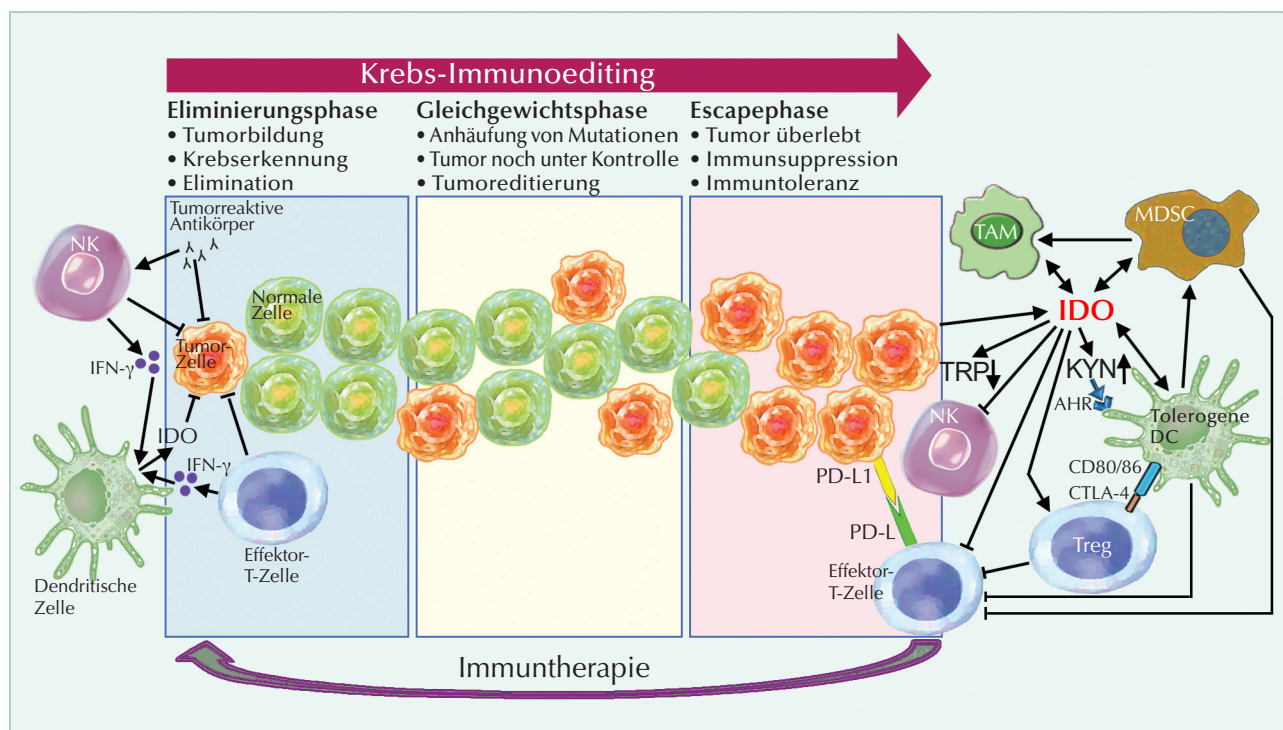


Abb. 5: Rolle von IDO1 im Krebs-Immunoediting-Konzept: In der Eliminierungsphase sind Immuneffektorzellen wie CTLs und NKs mit der Unterstützung von dendritischen und CD4⁺T-Zellen in der Lage, sporadisch auftretende Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren. Einen tumorsuppressiven Einfluss übt auch IDO1 aus, das in geringer Menge von dendritischen Zellen (DCs) gebildet wird. Aus dem heterogenen Tumor können Tumorzellen mit schwacher Immunogenität oder solche, deren immunsuppressive Faktoren hochreguliert sind, der Eliminierung entgehen. In der Gleichgewichtsphase unterliegen überlebende Tumorzellen durch fortgesetzte Einwirkung des Immunsystems der Editierung, so dass sich Mutationen anreichern können. Dieser Prozess führt zur Escape-Phase, in der der Tumor klinisch manifest wird. Jetzt produzieren Tumorzellen und Immunzellen (tolerogene DCs, myeloiden Suppressorzellen (MDSCs) und Tumor-assoziierte Makrophagen (TAMs)) beträchtliche Mengen an IDO1. Bei erhöhtem Kynurenin-Spiegel wird der Arylhydrokarbonrezeptor (AhR) aktiviert, über den die Aktivität der DCs von immunogen auf tolerogen umgeschaltet wird. Die T-Effektor-Funktion wird durch die IDO1-induzierte Erweiterungen der Populationen an Tregs, tolerogenen DCs und MDSCs sowie durch Immun-Checkpoints wie PD-1/PD-L1 und CTLA-4 weiter supprimiert. AhR, Arylhydrokarbonrezeptor [nach 44].

mierendem Tumor hatten gegenüber denen ohne IDO-Expression signifikant kürzere Zeitspannen bis zur Krankheitsprogression [45].

In Gewebeproben von nicht-muskelinvasiven urothelialen Blasenkarzinomen konnten Hudolin et al. (2017) eine IDO-Genexpression ebenfalls signifikant häufiger nachweisen als in der normalen Blasenschleimhaut. Sie war in großen, hochgradigen und T1-Tumoren deutlich häufiger als in kleinen, niedriggradigen und Ta-Tumoren. Für Patienten deren Tumor kein IDO exprimiert ergab sich in multivariater Analyse der Trend zu verlängerter Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Verwendung der IDO-Genexpression als Merkmal eines aggressiven nicht muskelinvasiven Blasenkarzinoms wird diskutiert [46].

Rezente Ergebnisse eines Changhaier Untersucherteams (Zhang et al. 2019) zeigen, dass IDO1 auch eine Rolle bei den molekularen Mechanismen spielt, die im Blasenkrebs die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) herbeiführen [47]. Die Umwandlung polarer Epithelzellen in einen mesenchymalen Zelltyp befähigt diese zur Migration, Apoptoseresistenz und Invasivität. In einer Patientenkohorte stand hohe IDO1-Expression mit ungünstiger Prognose im Zusammenhang [47].

Durch Knockdown der IDO1-Expression ließen sich Zellwachstum, Migration, Invasion und die EMT inhibieren. Darüber hinaus zeigten Zhang et al. (2019), dass IDO1 die EMT über die Aktivierung des IL-6/STAT3/PD-L1-Signalwegs befördert. Demnach käme PD-L1 bei der Entwicklung von Blasenkrebs eine duale Rolle zu: Tumor-Immunevasion und EMT [47].

Paradoxe Rolle der IDO beim Nierenzellkarzinom: Klarzelliges Nierenzellkarzinom (NZK)-Gewebe enthielt in 75% der analysierten Proben erhöhte Spiegel an IDO-mRNA. Deren immunhistochemische Lokalisation war nahezu ausschließlich auf die Endothelzellen neu gebildeter Blutgefäße beschränkt. Allerdings waren auch Krebszellen durch In-vitro-Stimulation mit IFN- γ in der Lage, IDO zu bilden. Überraschenderweise waren niedrige IDO-mRNA-Spiegel in Primärtumoren unabhängig mit ungünstigen Überlebensdaten assoziiert. Eine hoch signifikante inverse Korrelation bestand zwischen der Dichte IDO-positiver Mikrogefäße und dem Gehalt an proliferierender Ki67-positiven Tumorzellen im Primärtumor und in metastatischen Läsionen [48].

Die abwegig prädiktive Rolle der IDO beim NZK wurde von Seeber et al. (2018) bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK) bestätigt, die sich einer Immuntherapie mit

Nivolumab unterzogen. In den NZK-Gewebeproben war IDO-1 hauptsächlich in Endothelzellen des Tumors exprimiert und fehlte in Tumorzellen. Seine Expression in Endothelzellen war invers mit dem CD4/CD8-Verhältnis korreliert und führte zu besserem Ansprechen auf Nivolumab mit verlängerter progressionsfreiem Krankheitsverlauf. Davon profitierten insbesondere Immuntherapie-Responder mit überexprimierter IDO1. Ferner ergaben Vergleiche mit der PD-L1-Expression, dass IDO1 als prädiktiver Biomarker für das Immuntherapie-Ansprechen bei metastasiertem NZK wohl besser geeignet ist als PD-L1 [49].

Expression und Rolle von IDO im Prostatakrebs: In prostatistischen Geweben ergab die Untersuchung der IDO-Genexpression für benigne Prostatahyperplasie (BPH) einen Anteil von knapp 30% positiver Ergebnisse (12/42), während 75% der Prostatakrebs (PCa)-Proben (24/32) das IDO-Gen exprimierten. Auffallend war, dass bei letzteren die Expressionsstärke in 9 Fällen gegenüber der Mehrheit um das ≥ 100 -fache erhöht war. Sowohl in BPH als auch in PCa wurde das IDO-Protein bei niedriger Genexpression immunhistochemisch vorwiegend in Endothelzellen nachgewiesen [50].

Entzündungen werden mit der Entstehung und Progression von PCa in Verbindung gebracht [51]. In diesem Zusammenhang untersuchten Banzola et al. (2018) die Rolle der IDO als Entzündungsstimulus und Vermittler von PCa-Morbidität. Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv (BR) wurde eine signifikant höhere IDO-Expression als bei BR-negativen Patienten vorgefunden. Eine Analyse des zeitlich versetzten Auftretens von BR maß der IDO-Expression hinsichtlich Rezidivfreiheit signifikanten prognostischen Wert bei. Es gab keine Anhaltspunkte für eine Assoziation zwischen der IDO-Genexpression in Tumormustern und den altbewährten klinisch-pathologischen Parametern PSA, pT und Gleason Score.

Parallel durchgeführte urinbasierte Bestimmungen der IDO-Genexpression bei PCa-gefährdeten Männern ließen in der urinären IDO-mRNA ein erhebliches diagnostisches Potenzial erkennen. Die Daten von Männern, bei denen erstmalig der Verdacht auf PCa mittels Feinnadelbiopsie abgeklärt wurde, zeigten, dass Patienten mit erhöhter IDO-mRNA im Harnsediment erhöht risikobehaftet sind, ein klinisch relevantes PCa zu beherbergen. Bei ihnen besteht auch erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit nach Prostatektomie [52].

Umprogrammierung „kalter“ in „heiße“ Tumore: Neben der zur funktionellen T-Zellerschöpfung

führenden erhöhten Expression inhibitorischer Immun-Checkpoints wie PD-1, wird der Überexpression des IDO1-Enzyms eine entscheidende Rolle für die Immunevasion von Tumoren beigemessen. Beiden tolerogenen Mechanismen steht die moderne Medizin nicht hilflos gegenüber. Immun-Checkpoints und IDO1 lassen sich heute durch spezifische monoklonale Antikörper bzw. niedermolekulare Wirkstoffe inhibieren. Zur Lösung der Immunblockade einsetzbare niedermolekulare PD-L1-Hemmstoffe befinden sich noch in einer frühen Entwicklungsphase. Mehrere PD-(L)1-Antikörper haben als Monotherapien in jüngster Zeit zu bahnbrechenden Erfolgen unter anderem beim Nierenzellkarzinom und bei Blasenkrebs geführt – jeweils allerdings nur bei einem eng begrenzten Patientenkreis. Aber auch IDO1-Inhibitoren insbesondere eine den Tumor begünstigende Ausgrenzung Tumor-infiltrierender Lymphozyten (TILs).

Für die immuntherapeutische Behandlung von Krebspatienten, bei deren Krankheit sich bereits dominante tolerogene Mechanismen wie insbesondere eine den Tumor begünstigende Ausgrenzung TILs festgesetzt haben.

Als immunmetabolische Adjuvantien könnten IDO1-Inhibitoren nicht nur bei Krebsimmuntherapien, sondern auch bei den onkologischen Standardbehandlungen mit Chemotherapie und Strahlentherapie verbessertem Immunansprechen zum Durchbruch verhelfen [53]. In ihrem Verständnis der IDO-Inhibitoren als adjuvante Agentien zur Verwandlung immunologisch „kalter“ Tumore in „heiße“ Tumore sehen Prendergast et al. (2018) ein neues Konzept zur Verbesserung von Krebstherapien mit der Begrenzung von Kollateralschäden [54]. Für die Effektivität eines Immuntherapieregimes ist die Umprogrammierung eines tumorbegünstigenden Entzündungsstatus in einen antitumorigenen Status unerlässlich, der die Herstellung systemischer Immunität unterstützt.

IDO-Inhibition als therapeutische Strategie:

Bei zahlreichen soliden Tumoren besteht die Korrelation zwischen überhöhter IDO-Expression und eingeschränkter Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Das macht IDO zu einem aussichtsreichen Ziel für die therapeutische Intervention. Hierfür wurde eine Reihe klinisch einsetzbarer kleinmolekularer IDO1-Inhibitoren wie Epacadostat, Indoximod und Navoximod entwickelt, die sich bereits in verschiedenen Stadien der klinischen Prüfung befinden [55].

In Dosisescalierungsstudien der Phase I mit den IDO1-Inhibitoren Epacadostat und Indoximod wurde

eine ausgezeichnete Verträglichkeit beider Wirkstoffe registriert. Doch mit den Einzelsubstanzen war allenfalls eine Reaktion erreicht worden, die mit stabiler Krankheit zu umschreiben ist. Daher werden aktuell Strategien verfolgt, bei denen IDO1-Inhibitoren mit Immun-Checkpoint-Blockade oder mit Chemotherapie mit und ohne Strahlentherapie kombiniert werden [56].

An präklinischen Modellen konnte der Nachweis geführt werden, dass sich durch die Inhibition des IDO1-Enzyms die Effektivität zytotoxischer Chemotherapien, Strahlentherapien und Immun-Checkpoint-Therapien ohne Inkaufnahme eines erweiterten Nebenwirkungsspektrums steigern lässt. In Kombination mit Anti-PD-1/PD-L1 Antikörpern deuteten sich vielversprechende Ergebnisse an und führten zur Konzipierung einer Reihe von Studien, deren Durchführung aktuell stattfindet.

Prüfserie mit Epacadostat plus Pembrolizumab bei soliden Tumoren:

Ein an hoffnungsvolle Erwartung geknüpft Projekt ist die Open-label-Phase-I/II-Studie ECHO-202/KEYNOTE-037 mit der Kombination Epacadostat plus Pembrolizumab bei einer Reihe fortgeschrittener solider Tumore. Diese Proof-of-Concept-Studie schließt Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, Nierenzellkarzinom, Blasenkrebs, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region und anderen Entitäten ein. In allen Prüfungen wurde die Behandlung mit Epacadostat + Pembrolizumab als allgemein gut verträglich bewertet. Bei etlichen fortgeschrittenen soliden Tumoren zeichnete sich eine viel versprechende Antitumor-Aktivität ab [57].

Bereits auf dem ASCO 2017 wurden Interimsergebnisse von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom [58] und von Patienten mit fortgeschrittenem, zuvor antiangiogen behandeltem Nierenzellkarzinom [59] präsentiert. Für beide Krebserkrankungen deutete sich ein vermehrtes Ansprechen auf die Kombination Epacadostat + Pembrolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper an.

Die auf dem ASCO 2017 präsentierten Ergebnisse der Blasenkrebs- und Nierenkrebs-Kohorten sind seitdem nicht aktualisiert worden. Das könnte damit zusammenhängen, dass die hoch gesteckten Erwartungen an IDO1-Inhibitoren unerwartet einen empfindlichen Dämpfer erhalten haben. In ECHO-301/KEYNOTE-252, dem bereits auf Phase-III-Ebene laufenden Vergleich zwischen Epacadostat plus Pembrolizumab vs. Pembrolizumab alleine bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, wurde das primäre Ziel

einer verlängerten progressionsfreien Überlebensdauer gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie verfehlt. Auch für den Endpunkt Gesamtüberleben war auf Grundlage der Interimsanalyse nicht zu erwarten, dass statistische Signifikanz zu erreichen ist. Dieses Scheitern wurde auf dem ASCO 2018 öffentlich gemacht [60]. Begründungen für das negative Ergebnis sind indes noch ausstehend. Darüber wird noch spekuliert [61].

Die negativen Ergebnisse der Phase-III-Studie ECHO 301 führten umgehend zur Annullierung anderer Phase-III-Prüfungen mit IDO1-Inhibitoren. Allerdings wird Epcadostat derzeit noch in Kombination mit anderen Medikamenten bei verschiedenen Krebsarten getestet.

In vielfacher Hinsicht wird die Strategie der kombinierten Inhibition der IDO1 und Immun-Checkpoints weiterhin als zukunftssträchtig und erfolgversprechend erachtet. Angesichts der Fähigkeit von IDO1-Inhibitoren, die immunologische Funktion zu stärken, betrachten etliche Experten ein Verlassen dieser Entwicklung als verfrüht. Doch für die zukünftige Forschung auf diesem Gebiet der Immuntherapie ist ein Wechsel der synergistischen Wirkstoffe und die molekulare Charakterisierung der Responder und Nonresponder wohl unabdingbar [62].

FAZIT

Das Immunsystem hat die Fähigkeit, maligne transformierte Zellen zu erkennen und zu eliminieren. Schlägt diese Überwachung infolge Immunevasion fehl, führt das zu manifester Krebserkrankung. Die zahlreichen Mechanismen, derer sich Tumorzellen bedienen, um sich der Eliminierung durch das Immunsystem zu entziehen, bieten einerseits Ansatzpunkte für die Entwicklung entgegengerichteter Therapiestrategien und engen andererseits den Kreis der darauf ansprechenden Patienten ein. Das verdeutlichen Immuntherapien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren, der wohl faszinierendsten Entwicklung in der Krebstherapie. Deren Therapieerfolge durch Befreiung des Immunsystems von der Fesselung mit Immun-Checkpoints stehen bei den meisten Krebspatienten weitere Taktiken der Tumor-Immunevasion entgegen.

Die Auseinandersetzung zwischen Tumor und dem Immunsystem spielt sich in der Tumormikroumgebung ab, die das Stroma im Tumor und eine eng begrenzt darüber hinausreichende Zone umfasst. In diesem sehr stark vom Tumor beeinflussten Milieu entstehen durch Chemokin-gesteuerte Infiltration mit pro- und antitumorigenen Immunzellen so genannte „heiße“ Tumore. Mittels an-

geborene Evasionsstrategien gelingt es manchen Tumoren, die T-Lymphozyten und andere Immunzellen aus der Tumormikroumgebung fernzuhalten. Ohne Immunzellinfiltration bleiben Tumore „kalt“ und sind einer Behandlung äußerst schwer zugänglich.

Die Nährstoffkonkurrenz zwischen Tumorzellen und Effektor-T-Zellen ist einer der wesentlichen Gründe für ein Versagen der Immunabwehr gegen Krebs, denn neben den Immun-Checkpoints mit inhibierenden Effekten auf die T-Zellaktivität in der Tumormikroumgebung gibt es eine Reihe „metabolischer Checkpoints“ mit negativem Einfluss auf die Funktion der tumorinfiltrierenden Lymphozyten. Tumore schaffen in ihrer Mikroumgebung ein Milieu, das alles in allem darauf abzielt, die T-Zellfunktion so zu schwächen, dass sie daran gehindert sind, ihre Ziele abzutöten. Vom Tumor sezernierte Milchsäure untergräbt die Tumorerüberwachung indem sie die T-Zellen und natürlichen Killerzellen deaktiviert.

In letzter Zeit wurde insbesondere der Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) als metabolischer Mediator von Immunescape besondere Beachtung zuteil. Präklinische und Phase-II-Daten hatten der Kombination von IDO1- und Checkpoint-Inhibition das Potenzial prognostiziert, die Wirksamkeit der Immuntherapie auf einen größeren Patientenkreis ausdehnen zu können. Allerdings hat eine fehlgeschlagene Phase-III-Studie mit IDO1- und PD-1-Inhibition bei metastasierten Melanomen, diese Entwicklung ins Stocken geraten lassen. *jfs* ◀

Literatur:

- [1] Lanitis E, Dangaj D, Irving M, Coukos G, 2017. Mechanisms regulating T-cell infiltration and activity in solid tumors. *Ann Oncol* 28(suppl_12):xii18-xii32.
- [2] van der Woude LL, Gorris MAJ, Halilovic A, et al. 2017. Migrating into the tumor: a roadmap for T cells. *Trends Cancer* 3:797-808.
- [3] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. 2014. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515:563-567.
- [4] Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, et al. 2014. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 515:568-571.
- [5] Zhang S, JWang J, Zhang X, Zhou F, 2017. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict different clinical outcomes in organ- and non-organ-confined urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. *PeerJ* 5:e3921.
- [6] Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W, et al. 2017. Chemokines

- in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 17:559-572.
- [7] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. 2016. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387: 1909-1920.
- [8] Muthuswamy R, Wang L, Pitteroff J, et al. 2015. Combination of IFN α and poly-I:C reprograms bladder cancer microenvironment for enhanced CTL attraction. *J Immunother Cancer* 3:6.
- [9] Korpai M, Puyang X, Jeremy Wu Z, et al. 2017. Evasion of immunosurveillance by genomic alterations of PPAR γ /RXR α in bladder cancer. *Nat Commun* 8:103.
- [10] Goldstein GT, Berger AC, Shih J, et al. 2017. Genomic activation of PPAR γ reveals a candidate therapeutic axis in bladder cancer. *Cancer Res* 77:6987-6998.
- [11] Halstead AM, Kapadia CD, Bolzenius J, et al. 2017. Bladder-cancer-associated mutations in *RXRA* activate peroxisome proliferator-activated receptors to drive urothelial proliferation. *eLife* 6:e30862.
- [12] Mikucki ME, Fisher DT, Matsuzaki J, et al. 2015. Non-redundant requirement for CXCR3 signalling during tumoricidal T-cell trafficking across tumour vascular checkpoints. *Nat Commun* 6:7458.
- [13] Jiang Y, Li Y, Zhu B. 2015. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis* 6:e1792.
- [14] Thommen DS, Schumacher TN. 2018. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell* 33:547-562.
- [15] Hashimoto M, Kamphorst AO, Im SJ, et al. 2018. CD8 T cell exhaustion in chronic infection and cancer: opportunities for interventions. *Annu Rev Med* 69:301-318.
- [16] Salerno F, Guislain A, Freen-Van Heeren JJ, et al. 2019. Critical role of post-transcriptional regulation for IFN- γ in tumor-infiltrating T cells. *Oncoimmunology* 8:e1532762.
- [17] He Y, Cao J, Zhao C, et al. 2018. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy. *Oncotargets Ther* 11:7005-7009.
- [18] Das M, Zhu C, Kuchroo K. 2017. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev* 276:97-111.
- [19] Komohara Y, Morita T, Annan DA, et al. 2015. The coordinated actions of TIM-3 on cancer and myeloid cells in the regulation of tumorigenicity and clinical prognosis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Immunol Res* 3:999-1007.
- [20] Menard LC, Fischer P, Kakrecha B, et al. 2018. Renal cell carcinoma (RCC) tumors display large expansion of double positive (DP) CD4+CD8+ T cells with expression of exhaustion markers. *Front Immunol* 9:2728.
- [21] Zhang X, Yin X, Zhang H, et al. 2019. Differential expression of TIM-3 between primary and metastatic sites in renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 19:49.
- [22] Warburg O. 1956. On the origin of cancer cells. *Science* 123:309-314.
- [23] Baghdadi HH. 2017. Targeting cancer cells using 3-bromopyruvate for selective cancer treatment. *Saudi J Med Med Sci* 5:9-19.
- [24] Scott KEN, Cleveland JL. 2016. Lactate wreaks havoc on tumor-infiltrating T and NK cells. *Cell Metab* 24:649-650.
- [25] Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Ebner S, et al. 2006. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. *Blood* 107:2013-2021.
- [26] Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. 2007. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 109:3812-3819.
- [27] Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. (2016). LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab* 24:657-671.
- [28] Pilon-Thomas S, Kodumudi KN, El-Kenawi AE, et al. (2016). Neutralization of tumor acidity improves antitumor responses to immunotherapy. *Cancer Res* 76:1381-1390.
- [29] Rohani N, Hao L, Alexis MS, et al. 2019. Acidification of tumor at stromal boundaries drives transcriptome alterations associated with aggressive phenotypes. *Cancer Res pii: canres.1604.2018*.
- [30] Chang C-H, Qiu J, O'Sullivan D, et al. 2015. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell* 162:1229-1241.
- [31] Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, et al. 2015. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nat Commun* 6:6692.
- [32] Geiger R, Rieckmann JC, Wolf T, et al. 2016. L-Arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell* 167:829-842.
- [33] Chouaib S, Noman MZ, Kosmatopoulos K, Curran MA. 2017. Hypoxic stress: obstacles and opportunities for innovative immunotherapy of cancer. *Oncogene* 36: 439-445.
- [34] Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, et al. 2011. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 475:226-230.
- [35] Terry S, Buart S, Chouaib S. 2017. Hypoxic stress-induced tumor and immune plasticity, suppression, and impact on tumor heterogeneity. *Front Immunol* 8:1625.
- [36] Raval RR, Lau KW, Tran MG, et al. 2005. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol Cell Biol* 25:5675-5686.
- [37] Gordan JD, Bertout JA, Hu CJ, et al. 2007. HIF-2 α promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-myc transcriptional activity. *Cancer Cell* 11:335-347.
- [38] Palazon A, Tyraakis PA, Macias D, et al. 2017. An HIF-1 α /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression. *Cancer Cell* 32:669-683.
- [39] Holmgaard RB, Zamarin D, Li Y, et al. 2015. Tumor-expressed IDO recruits and activates MDSCs in a Treg-dependent manner. *Cell Rep* 13:412-424.
- [40] Prendergast GC, Smith C, Thomas S, et al. 2014. IDO in inflammatory programming and immune suppression in cancer. In: Gabrilovich DI, Huvrutz AA, eds. *Tumor-Induced Immune Suppression*. New York: Springer; 2014.
- [41] Prendergast GC, Malachowski WJ, Mondal A, et al. 2018. Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Its Therapeutic Inhibition in Cancer. *Int Rev Cell Mol Biol* 336:175-203.
- [42] Mellor AL, Lemos H, Huang L. 2015. Indoleamine 2,3-dioxygenase and tolerance: where are we now? *Front Immunol* 8:1360.
- [43] Katz JB, Muller AJ, Prendergast GC. 2008. Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape. *Immunol Rev* 222: 206-221.
- [44] Hornyák L, Dobos N, Koncz G, et al. 2018. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in cancer development, diagnostics, and therapy. *Front Immunol* 9:151.
- [45] Yang C, Zhou Y, Zhang L, et al. 2015. Expression and function analysis of indoleamine 2 and 3-dioxygenase in bladder urothelial carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 8:1768-1775.
- [46] Hudolin T, Mengus C, Coulot J, et al. 2017. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene is a feature of poorly differentiated non-muscle-invasive urothelial cell bladder carcinomas. *Anticancer Res* 37:1375-1380.
- [47] Zhang W, Zhang J, Zhang Z, et al. 2019. Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 promotes epithelial-mesenchymal transition by activation of the IL-6/STAT3/PD-L1 pathway in bladder cancer. *Transl Oncol* 12:485-492.
- [48] Riesenberger R, Weiler C, Spring O, et al. 2007. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in tumor endothelial cells correlates with long-term survival of patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:6993-7002.
- [49] A Seeber, G Klinglmaier, J Fritz, et al. 2018. High IDO-1 expression in tumor endothelial cells is associated with response to immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 109:1583-1591.
- [50] Feder-Mengus C, Wyler S, Hudolin T, et al. 2008. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene in prostate cancer. *Eur J Cancer* 44:2266-2275.
- [51] Platz EA, Kulac I, Barber JR, et al. 2017. A prospective study of chronic inflammation in benign prostate tissue and risk of prostate cancer: linked PCPT and SELECT cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26:1549-1557.
- [52] Banzola I, Mengus C, Wyler S, et al. 2018. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase induced by IFN- γ and TNF- α as potential biomarker of prostate cancer progression. *Front Immunol* 9:1051.
- [53] Prendergast GC, Malachowski WP, DuHadaway JB, et al. 2017. Discovery of IDO1 inhibitors: from bench to bedside. *Cancer Res* 77:6795-6811.
- [54] Prendergast GC, Mondal A, Dey S, et al. 2018. Inflammatory reprogramming with IDO1 inhibitors: turning immunologically unresponsive 'cold' tumors 'hot'. *Trends Cancer* 4:38-58.
- [55] Prendergast GC, Malachowski WP, DuHadaway JB, et al. 2017. Discovery of IDO1 inhibitors: from bench to bedside. *Cancer Res* 77:6795-6811.
- [56] Zhu MMT, Dancsok AR, Nielsen TO. 2019. Indoleamine dioxygenase inhibitors: clinical rationale and current development. *Curr Oncol Rep* 21:2.
- [57] Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, et al. 2018. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: phase I results from a multicenter, open-label phase I/II trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). *J Clin Oncol* DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9602>.
- [58] Smith DC, Gajewski T, Hamid O, et al. 2017. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: Preliminary phase I/II results of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol* 35(suppl; abstr 4503).
- [59] Lara P, Bauer TM, Hamid O, et al. 2017. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced RCC: preliminary phase I/II results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol* 35(Suppl.):4515 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4515.
- [60] Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. 2018. Epacadostat (E) plus pembrolizumab (P) versus pembrolizumab alone in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma: Results of the phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 study. *J Clin Oncol* 36, no. 15_suppl: 108-108.
- [61] Muller AJ, Manfredi MG, Zakharia Y, Prendergast GC. 2019. Inhibiting IDO pathways to treat cancer: lessons from the ECHO-301 trial and beyond. *Semin Immunopathol* 41:41-48.
- [62] Komiya T, Huang CH. 2018. Updates in the clinical development of epacadostat and other indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitors (IDO1) for human cancers. *Front Oncol* 8: 423.

Prostatakrebs-Screening

Überlebensdaten einer unikalen Kohorte mit 19 Jahren Follow-up

Nach 13-jährigem Follow-up der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) konnte nachgewiesen werden, dass das Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-basierte Screening zu einer signifikanten Verringerung der Prostatakrebs (PCa)-Mortalität führt (Schröder et al. 2014, Lancet 384:2027). Dem stand die kontemporäre Intention-to-screen-Analyse der Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO)-Cancer-Screening-Studie konträr gegenüber, deren Resultate keine Verringerung der krebspezifischen Mortalität aufgrund des Screenings auswiesen. Da die Qualität der Ergebnisse einer Prostatakrebs-Screening-Studie unter anderem von der PSA-Test-Abstinenz im Kontroll-Arm abhängt, könnten aktuelle Daten einer Kohorte aus den Anfangstagen der ERSPC-Aktivitäten die anhaltende Diskussion über pro und kontra Prostatakrebs-Screening neu beleben. Bestimmt wurde der langfristige Screening-Effekt in einer Kohorte der ERSPC (1. Rotterdamer Pilotstudie), deren Teilnehmer in der Zeit zwischen 1991 und 1992 randomisiert worden waren.

Die erste Rotterdamer Pilotstudie der ERSPC startete 1991 mit der Rekrutierung von 1.134 Männern, deren PSA-Spiegel $<10,0$ ng/ml lag. Von ihnen waren 553 in den Screening-Arm und 581 in den Kontroll-Arm randomisiert worden. Der mediane Baseline-PSA-Spiegel im Screening-Arm betrug 1,2 ng/ml (Interquartilbereich [IQR]: 0,5–2,2) und 1,1 ng/ml (IQR: 0,5–2,1) im Kontrollarm. Das mediane Alter der Männer bei der Randomisierung betrug 64 Jahre (IQR: 60–69). Die mediane Nachbeobachtungszeit erreichte 19 Jahre (IQR: 12–24). Allen Männern des Screening-Arms wurden PSA-Tests vom 55 bis zum 74 Lebensjahr in Vierjahresabständen angeboten. Die Teilnehmer dieser Rotterdamer ERSPC-Pilotstudie wurden nicht in die Rotterdamer Sektion der ERSPC-Hauptstudie integriert.

Als kumulative PSA-Kontaminationsrate im Kontrollarm wurden 4,5% – in den ersten vier Jahren 1,8% – eruiert. Im Screening-Arm wurde bei 71 Männern Prostatakrebs diagnostiziert gegenüber 57 Prostatakrebsfällen im Kontroll-Arm. Das bedeutet, dass bei 1.000 randomisierten Männern durch das Screening 32 zusätzliche Prostatakrebs-Fälle entdeckt wurden. Bei drei Männern im Screening-Arm und acht Männern im Kontroll-Arm wurde metastasierter Prostatakrebs entdeckt. Während der Nachbeobachtungszeit kam es bei sieben Männern im Screening-Arm und 16 Män-

nern im Kontroll-Arm zur Metastasierung. Zugunsten des Screenings entsprach das einem insgesamt relativen Risiko (RR) für Metastasierung von 0,46 und einem 19-Jahr-spezifischen RR für Metastasierung von 0,42 (Abb. 1).

Bis zum Zeitpunkt der Analyse waren 63% (718/1.134) aller Studienteilnehmer verstorben. Bei fünf Männern im Screening-Arm und elf Männern im Kontroll-Arm war Prostatakrebs die Todesursache. Das insgesamt RR der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität bei Männern im Screening-Arm gegenüber Männern im Kontroll-Arm betrug 0,48. Das 19-Jahr-spezifische RR für Prostatakrebs-spezifische Mortalität war 0,47 zugunsten des Screenings (Abb. 2). Die absolute Risikoreduktion der Metastasierung and

Prostatakrebs-spezifischen Mortalität waren 14,9 bzw. 9,9 pro 1000 Männer. Um eine Metastasierung oder einen Todesfall infolge Prostatakrebs abzuwenden erforderte das Screening von 67 bzw. 101 Männern. Im Screening-Arm unterzogen sich 75% der Prostatakrebs-Patienten einer Behandlung und 25% der aktiven Überwachung. Im Kontroll-Arm waren es bei den bekannten Fällen 53% bzw. 30%. jfs ◀

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. 2014. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 384:2027-2035. Osse D, Remmers S, Schröder FH, et al. 2019. Results of prostate cancer screening in a unique cohort at 19 yr of follow-up. Eur Urol 75:374-377.

Die aktuellen Langzeitdaten der 1. Pilotstudie der Rotterdamer ERSPC-Sektion zeigen, dass PSA-basiertes Prostatakrebs-Screening zu einer beträchtlichen Reduktion sowohl der Entwicklung von Metastasen als auch der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität führen kann. Diese Daten sind insbesondere aussagekräftig, da die Randomisierung für die Studie zu einer Zeit erfolgte, in der noch mit fast keiner Verfälschung durch PSA-Tests im Kontroll-Arm zu rechnen war, und inzwischen über 60% der Teilnehmer verstorben sind.

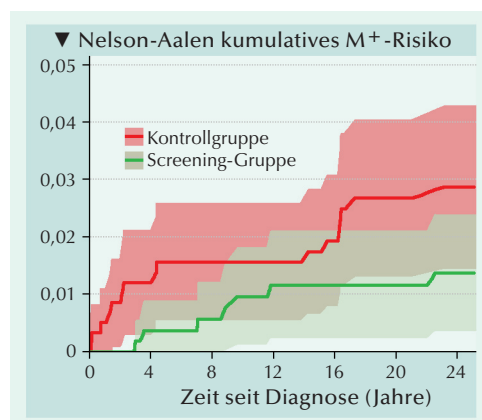


Abb. 1. Nelson-Aalen-Kalkulationen (einschließlich 95% Konfidenzintervalle) der kumulativen Progression zu metastasierter Krankheit (M⁺) für die randomisierten Männer mit einem PSA-Spiegel $<10,0$ ng/ml.

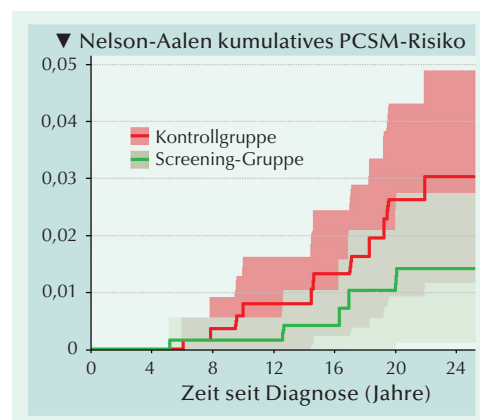


Abb. 2. Nelson-Aalen Kalkulationen (einschließlich 95% Konfidenzintervalle) der kumulativen Prostatakrebs-spezifischen Mortalität (PCSM) für die randomisierten Männer mit einem PSA-Spiegel $<10,0$ ng/ml.

Aufklärungspflicht Update 2019

In Aufklärungsbögen und -gesprächen über Operationen kommen zuweilen statistische bzw. mengenmäßige Angaben über die Wahrscheinlichkeit bzw. Häufigkeit von Risiken vor. Es heißt etwa, dass sie „selten“ oder „gelegentlich“ auftreten. Bei Medikamenten verbinden Pharmakologen damit konkrete statistische Angaben, die keinesfalls mit dem üblichen bzw. allgemeinen Sprachgebrauch übereinstimmen (müssen), sprich umgangs- und alltagssprachlich anders als im pharmakologisch-statistischen Sinne verstanden werden (können). Ob daran Rechtsfolgen knüpfen, hat der BGH Anfang 2019 beleuchtet (BGH, Urt. vom 29.1.2019 – VI ZR 117/18).

Im Kern geht es darum, ob sich statistische bzw. mengenmäßige Angaben bei der Aufklärung über die Häufigkeit bzw. Wahrscheinlichkeit von OP-Risiken an den zu Risiken und Nebenwirkungen der Arzneimittelaufnahme entwickelten Häufigkeitsdefinitionen orientieren müssen oder in einem anderen (umgangssprachlichen) Sinne verstanden werden können. Weil solche Angaben sicher häufig in Aufklärungsbögen und -gesprächen vorkommen, sollten Ärzte wissen, auf welches – vielleicht vermint – Terrain sie sich damit begeben.

Sachverhalt

Der Kl. verlangte im konkreten Fall Schadensersatz im Zusammenhang mit der Einbringung einer Knieprothese. Weil er mit der Behauptung eines Kunstfehlers vor Gericht nicht durchgedrungen ist, hat er zugleich Aufklärungsfehler gerügt. Vor der OP wurde er unter Verwendung eines Aufklärungsbogens mündlich aufgeklärt. Darin stand u.a., dass „im Laufe der Zeit gelegentlich Lockerung [...] der Prothese“ auftreten kann. Zwei Jahre nach der OP stellte sich der Kl. erneut beim Bkl. vor und klagte über Schmerzen im künstlichen Kniegelenk, die seit Monaten zunehmen würden.

Es stellte sich heraus, dass sich die Prothese gelockert hatte und ersetzt werden musste.

Die Vorinstanzen haben die Klage abgewiesen. Gleichwohl hat das Oberlandesgericht (OLG) eine Rechtsfrage von grundsätzlicher Bedeutung darin ausgemacht, ob sich etwaige verbale Risikobeschreibungen („gelegentlich“, „selten“, „sehr selten“ etc.) in Aufklärungsbögen an den Häufigkeitsdefinitionen des Medical Dictionary for Regulatory Activities (im Folgenden: MedDRA), die in Medikamentenbeipackzetteln Verwendung finden, orientieren könnten. Es stellt sich damit die Frage, ob es entsprechende Interdependenzen gibt, wenn diese Begrifflichkeiten im Rahmen der ärztlichen Aufklärung über Häufigkeit bzw. Wahrscheinlichkeit von OP-Risiken verwendet werden.

Das OLG hat Ansprüche des Kl. auf Schmerzensgeld und materiellen Schadensersatz verneint. Entgegen seiner Annahme seien die OP-Risiken bei der Aufklärung nicht heruntergespielt worden, insbesondere nicht deshalb, weil es im Aufklärungsbogen hieß, es könne im Laufe der Zeit „gelegentlich“ zu einer Lockerung kommen. Denn die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für eine Lockerung nach der Implantation einer Knie-Prothese liege bei bis zu 8,71%. Dieses Risiko sei vom natürlichen Wortsinn des Wortes „gelegentlich“ gedeckt. Dass es nicht seiner Definition im MedDRA entspreche, wonach „gelegentlich“ dahingehend zu verstehen sei, dass es sich um Nebenwirkungen handle, die bei einem bis zu zehn von 1.000 Behandelten (0,1 – 1%) aufräten, sei dagegen unerheblich. Denn entgegen der vom Kl. vertretenen Auffassung müssten sich etwaige verbale Risikobeschreibungen wie „gelegentlich“, „selten“ oder „sehr selten“ in Aufklärungsbögen nicht an den Häufigkeitsdefinitionen des MedDRA orientieren, die in Medikamentenbeipackzetteln Verwendung finden.

Entscheidung des BGH

Der BGH stimmt zu und führt insofern zunächst aus, „dass ärztliche Heileingriffe grundsätzlich der Einwilligung des Patienten bedürfen, um rechtmäßig zu sein. Die wirksame Einwilligung des Patienten setzt dabei dessen ordnungsgemäße Aufklärung voraus [...]“. Dabei müssen die in Betracht kommenden Risiken nicht exakt medizinisch beschrieben werden. Es genügt vielmehr, den Patienten „im Großen und Ganzen“ über Chancen und Risiken der Behandlung aufzuklären und ihm dadurch eine allgemeine Vorstellung von dem Ausmaß der mit dem Eingriff verbundenen Gefahren zu vermitteln, ohne diese zu beschönigen oder zu verschlimmern [...]. Dabei ist es nicht erforderlich, dem Patienten genaue oder annähernd genaue Prozentzahlen über die Möglichkeit der Verwirklichung eines Behandlungsrisikos mitzuteilen. Erweckt der aufklärende Arzt beim Patienten aber durch die unzutreffende Darstellung der Risikohöhe eine falsche Vorstellung über das Ausmaß der mit der Behandlung verbundenen Gefahr und verharmlost dadurch ein verhältnismäßig häufig auftretendes Operationsrisiko, kommt er seiner Aufklärungspflicht nicht in ausreichendem Maße nach [...]“.

Die entscheidende Frage war damit, ob die behandelnden Ärzte das in Höhe von 8,71% bestehende Lockerungsrisiko verharmlost haben. Dies sei – nach Ansicht des Kl. – der Fall, weil es im Aufklärungsbogen als „gelegentlich“ auftretend beschrieben wird. Im medizinisch-statistischen Sinne würde „gelegentlich“ aber eine Wahrscheinlichkeit von 0,1 bis 1% bedeuten. Von daher hätte eine Falschinformation vorgelegen.

Orientierung an MedDRA

Im Ergebnis weist der BGH den Vorwurf aber zurück. Dabei referiert er

zwar, dass Gerichte zuweilen „die Auffassung vertreten, Wahrscheinlichkeitsangaben in Aufklärungsbögen hätten sich an den für Beipackzettel für Medikamente gebräuchlichen Häufigkeitsdefinitionen des MedDRA zu orientieren“. Anschließend verwirft er diese Ansicht aber und führt dazu aus: „Ausgangspunkt der Überlegungen müssen dabei Sinn und Zweck der Pflicht des Arztes zur (Eingriffs-)Aufklärung sein. Die Aufklärungspflicht soll das Selbstbestimmungsrecht des Patienten sichern, indem gewährleistet wird, dass der Patient eine zutreffende Vorstellung davon hat, worauf er sich einlässt, wenn er der vorgesehenen Behandlung zustimmt [...]. Dementsprechend muss die Aufklärung für den Patienten sprachlich und inhaltlich verständlich (vgl. § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 BGB) sein, wobei es auf die individuelle Verständnismöglichkeit des Patienten ankommt [...]. Bestehen keine Besonderheiten, kann auf den allgemeinen Sprachgebrauch im konkreten Kontext abgestellt werden.“

Danach befasst er sich mit dem allgemeinen Sprachverständnis von „gelegentlich“ und kommt dabei zu folgendem Schluss: „Gelegentlich“ sei „eine gewisse Häufigkeit, die größer als „selten“, aber kleiner als „häufig“ ist. Eine konkrete (mathematische) Häufigkeitszahl ist dem Begriff im allgemeinen Sprachgebrauch – jedenfalls außerhalb besonderer Kontexte – nicht zugeordnet. Der erkennende Senat teilt vor diesem Hintergrund die Auffassung [...], dass sich eine statistische Häufigkeit im – wie hier – einstelligen Prozentbereich nach allgemeinem Sprachgebrauch ohne weiteres unter den Begriff „gelegentlich“ fassen lässt.“

Bedeutung für OP-Risiken

Dies überträgt er anschließend auf entsprechende Angaben in OP-Aufklärungsbögen und -gesprächen: „Für die Aufklärung von Patienten vor ärztlichen Eingriffen gelten insoweit keine Besonderheiten. Anhaltspunkte dafür,

dass der Begriff „gelegentlich“ auf der Grundlage des allgemeinen Sprachgebrauchs in diesem Kontext anders als sonst verwendet und verstanden wird, vermag der Senat nicht zu erkennen. Entgegen der von der Revision vertretenen Auffassung ergeben sich solche Anhaltspunkte insbesondere nicht aus dem MedDRA. Dabei handelt es sich um eine Sammlung standardisierter medizinischer Begriffe, die von dem International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) entwickelt wurde, um den internationalen Austausch von Informationen im Zusammenhang mit der Zulassung von Medizinprodukten zu erleichtern. In dieser Sammlung werden unter anderem die Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen definiert [...]. Danach gilt eine Häufigkeit von 8,71 % nicht als „gelegentlich“, sondern als „häufig“; als „gelegentlich“ gelten Häufigkeiten von 0,1 % bis 1 %.“

Der BGH sieht damit die Abweichung, nimmt sie aber hin: „Es kann [...] nicht davon ausgegangen werden, dass sich diese – vom sonstigen allgemeinen Sprachgebrauch abweichenden – Definitionen für die im Streitfall relevante, die Eingriffsaufklärung betreffende Kommunikation zwischen Arzt und Patient allgemein durchgesetzt haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Laie mit den Definitionen des MedDRA regelmäßig (nur) über Packungsbeilagen für Medikamente in Berührung kommt [...]“

Aber selbst für die Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln scheint der BGH daraus eher wenig ableiten zu wollen und beruft sich dafür auf eine Studie, wonach „die Häufigkeitsdefinitionen des MedDRA nicht einmal in diesem Kontext Eingang in den allgemeinen Sprachgebrauch gefunden haben. Denn danach verstehen selbst Pharmazeuten und Ärzte im Kontext eines Arzt-Patienten-Gesprächs über die Wahr-

gen eines Medikaments unter dem Begriff „gelegentlich“ im Mittel eine Wahrscheinlichkeit von 10 %. Entspricht aber sogar das kontextbezogene Sprachverständnis von Fachleuten nicht den Definitionen der MedDRA, so kann erst recht nicht davon ausgegangen werden, dass das kontextbezogene Sprachverständnis von Laien insoweit vom sonstigen allgemeinen Sprachverständnis abweicht. Dies gilt umso mehr, wenn man in den Blick nimmt, dass es im Streitfall nicht um die [...] Häufigkeit von Nebenwirkungen eines Medikaments geht, sondern darum, wie häufig sich das spezifische Risiko eines operativen Eingriffs verwirklicht.“ Im Ergebnis verweigert der BGH dem Kl. damit Schadensersatzansprüche.

Fazit

Das Urteil ist zu begrüßen, weil es das Arzt-Patienten-Verhältnis im schwierigen Bereich der Patientenaufklärung nicht mit sprachlichen Spitzfindigkeiten überfrachtet. Dass mengenmäßige Angaben in Aufklärungsbögen und -gesprächen über die Häufigkeit bzw. Wahrscheinlichkeit von Risiken einer Operation in einem umgangssprachlichen Sinne verstanden werden können bzw. müssen und nicht zwangsläufig in einem pharmakologisch-statistischen Sinne, kann man übrigens schlicht damit begründen, dass die ärztliche Aufklärung von Fachbegriffen und deren medizinisches Verständnis eher freizuhalten ist, sondern gemäß § 630e Abs. 2 Nr. 3 BGB „für den Patienten verständlich sein“ muss. Der verständige Patient wiederum verbindet mit „gelegentlich“ eine ungefähre Vorstellung und ist damit „im Großen und Ganzen“ über Chancen und Risiken der Behandlung aufgeklärt (worden). Mehr verlangt der BGH in ständiger Rechtsprechung nicht. ◀

Verfasser:
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, München.



Prof. Dr. iur.
Matthias Krüger,
Juristische Fakultät der
Universität München,
E-Mail: matthias.krueger@
jura.uni-muenchen.de

Die Pharmakotherapie der Lower Urinary Tract Symptomatology (LUTS)/Benigen Prostatahyperplasie (BPH) – Was bringt die Zukunft?

¹Stefan Ückert, ²Annika Simon, ³Dimitrios Tsikas, ⁴Andreas Bannowsky, ¹Markus A. Kuczyk
Medizinische Hochschule Hannover (MHH), ¹Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie, ²Zentrum Innere Medizin, ³Zentrum Pharmakologie & Toxikologie (Core Unit Proteomics), Hannover; ⁴Imland Klinik GmbH, Klinik für Urologie, Rendsburg



Prof. Dr. Stefan Ückert,
Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie

Allgemeines

Das Benigne Prostatasyndrom (BPS) ist durch die drei wesentlichen klinischen Aspekte irritative (Miktions)Symptomatik (Lower Urinary Tract Symptomatology = LUTS), Prostatavergrößerung (Benign Prostatic Enlargement = BPE) und infravesikale Obstruktion (Bladder Outlet Obstruction = BOO secondary to BPE) charakterisiert. Die infolge der hyperplastischen histologischen Veränderungen konsekutive Zunahme des Volumens der Prostata (BPE) und der zunehmende Einfluss des sympathischen Systems im Bereich der Übergangszone und der Region des Blasenauslasses gelten als wesentliche Ursachen der irritativen Symptomatik. Urodynamische Untersuchungen zeigten, dass etwa 60% der Männer mit LUTS auch eine infravesikale Obstruktion (BOO) aufweisen. Zu den Symptomen, die durchaus häufig, allerdings nicht zwangsläufig mit einer pathologisch-histologisch manifesten BPH (pBPH) korrelieren, zählen u.a. eine Abschwächung des Harnstrahls, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Nykturie und Detrusorinstabilitäten. Diese Symptomatik kann in Abhängigkeit vom Grad ihrer Manifestation und der subjektiven Empfindung des Patienten zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, so dass etwa 30% der Patienten fachärztliche Hilfe in Anspruch nehmen [1,2,3]. Die primären Ziele der Therapie sind eine rasche Ver-

besserung der Symptomatik und die Vermeidung der relevantesten BPS-assoziierten Komplikationen wie Harnverhalt, Überlaufblase, Harnwegsinfekte und Niereninsuffizienz. In der Pharmakotherapie von BPS/BPE gelten heute die die α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, Silodosin und Terazosin und die 5- α -Reduktase-Inhibitoren (5-ARI) Finasterid und Dutasterid als (Gold)Standard. Diese Pharmaka erreichen eine Verbesserung der subjektiven und objektiven Symptome, verzögern die natürliche BPH-Progression und mindern das Risiko eines akuten Harnverhalts (Acute Urinary Retention = AUR) [4,5]. Allerdings hat die konservative Therapie mit selektiven α -Blockern keinen Effekt auf eine evtl. vorliegende infravesikale Obstruktion. Die 5-ARI haben durch die von ihnen verursachte Reduktion des Prostatavolumens einen positiven Effekt auf die infravesikale Obstruktion, allerdings besteht keine grundsätzliche Korrelation zwischen einer manifesten Obstruktion und einer vergrößerten Prostata; d.h., dass auch Patienten mit einer kleinen Drüse obstruktiv sein können. Zudem ist die Anwendung von 5-ARI erst bei einem Prostatavolumen von 30 ml bis 40 ml angezeigt, da diese Klasse von Wirkstoffen vor allem bei symptomatischen Patienten mit einem größeren Drüsenvolumen effektiv ist. Die Ergebnisse klinischer Studien lassen darauf schließen, dass

der Therapieerfolg hinsichtlich der Reduktion des allgemeinen Risikos der Patienten für eine AUR durch die kombinierte Gabe eines 5-ARI und α -Blockers erheblich verbessert werden kann [6]. Auch mit der Kombination eines α_1 -Adrenozeptorantagonisten mit einer antimuskarinergen Substanz (Darifenacin, Solifenacin, Fesoterodin, Tolterodin, Oxybutynin, Propiverin, Trospiumchlorid) ließen sich OAB-Symptome effektiver reduzieren und der IPSS/Quality of Life (QoL) nachhaltiger verbessern als unter der Monotherapie mit einem α -Blocker [7]. Mit dem PDE5-Inhibitor Tadalafil steht seit einigen Jahren ein weiterer effektiver Wirkstoff für die Behandlung von LUTS/BPH zur Verfügung. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz – 1 Stunde bis 1,5 Stunden bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration und eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von mehr als 10 Stunden – machen Tadalafil für eine once daily Behandlungsstrategie geeignet. Zahlreiche multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass der PDE5-Inhibitor den IPSS sowie die Speicher- und Miktionsymptomatik der Patienten deutlich verbessert [8]. Randomisierte, doppelblinde, Cross over Studien, die die Effektivität der Kombination von Tadalafil (20 mg/Tag) mit dem α_1 -Adrenozeptorantagonisten Tamsulosin (0,4 mg/Tag) untersuchten (Studiendauer: 45 Tage bis 12 Wochen),

haben gezeigt, dass die Veränderungen der IPSS and IPSS-QoL Scores in der Gruppe der Patienten, welche die Kombination bekommen hatten, ausgeprägter waren als in jenen, die nur Tamsulosin erhalten hatten [9]. Die klinisch-pharmakologische Forschung in der Indikation BPH ist von der Suche nach alternativen Therapieoptionen geprägt, die neben der Optimierung bereits etablierter Behandlungsstrategien die Identifizierung neuer Wirksubstanzen betreffen, die mit peripheren neuromuskulären/neuronalen Mechanismen (NO-Donoren, Agonisten/Antagonisten endogener Peptide, Botulinumtoxin, NX-1207), der steroidalen Achse (Cetrorelix) oder dem metabolischen Turn over (Lonidamin) interagieren.

Neue α_A /D-Adrenozeptor-antagonisten (alpha-Blocker)

Nach dem Jahr 2000 wurden auch die Effekte einiger Subtyp-selektiver α_A -Rezeptorantagonisten auf die Symptomatik von BPH und LUTS evaluiert: Unter der Gabe von L-771.688, einem hochselektiven α_A -Rezeptorantagonisten, wurde in einem Kollektiv von BPH-Patienten eine deutliche Verbesserung der Harnflussrate festgestellt. RS-17053 und RO-700004, ebenfalls selektive α_A -Blocker, erhöhten in klinischen Studien die Harnflussrate, hatten jedoch keine Wirkung auf die irritative Symptomatik der Patienten [10,11,12]. Es wird vermutet, dass auch die Aktivität von α_{1D} -Rezeptoren eine Rolle in der Pathophysiologie der dynamischen Komponente der BPH spielt. Die Expression von α_{1D} -Rezeptoren konnte im Detrusor und im sakralen Rückenmark nachgewiesen werden, es wird über einen Zusammenhang zwischen der Aktivität dieses Rezeptor-Subtyps und der Detrusorhyperaktivität spekuliert, weshalb eine pharmakolo-

gische Modulation als alternative Therapieoption in der Therapie von LUTS/BPH in Erwägung gezogen worden ist [13]. Naftopidil, ein selektiver α_{1D} -Antagonist, appliziert in einer Dosierung von 25 mg (3x/Tag) oder 75 mg (1x/Tag), verbesserte innerhalb von 8 Wochen signifikant IPSS, IPSS-QoL und den BPH Impact Index (BII) und reduzierte die 24 Stunden Miktionsfrequenzen der Patienten [14]. Urodynamische Untersuchungen zeigten eine Erhöhung der durchschnittlichen und maximalen Harnflussrate und der Zeit bis zum First Desire to Void, während der urethrale Widerstand und Verschlussdruck reduziert wurden [15]. Naftopidil zeigte auch in solchen Patienten positive Effekte, die vor allem über Miktionssymptome (Nocturia $\geq 3x$, assoziiert mit Schlafstörungen) klagten [16].

Cetrorelix (LHRH Antagonist)

Die pharmakologische Intervention in die steroidale Achse, im Wesentlichen die biologischen Wirkungen von Testosteron und seines aktiven Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) (der u.a. die Proliferation der drüsigen Anteile und des fibromuskulären Stromas der Prostata vermittelt), ist seit Jahrzehnten als Option des klinischen Managements von Patienten mit BPH/LUTS bekannt. Neben der Inhibition des Enzyms 5-alpha Reduktase, das Testosteron in DHT konvertiert, repräsentiert die Modulation der Aktivität des Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) eine Strategie, mit hormonabhängigen Ereignissen in der Prostata zu interferieren. Der LHRH Rezeptorantagonist Cetrorelix induziert eine transiente Reduktion des zirkulierenden Testosteron, hemmt in vitro die Proliferation der Zelllinie BPH-1 durch Wachstumsfaktoren wie dem Insulin-like Growth Factor (IGF) und Fibroblast Growth Factor, reduziert

die intrazelluläre Produktion von Interleukinen, des Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sowie die Expression von Rezeptorproteinen, die LHRH und α_1 -adrenerge Agonisten binden [17,18]. Das weist darauf hin, dass die Effekte von Cetrorelix nur teilweise auf eine Reduktion der Testosteronproduktion zurückzuführen sind und eine klinisch wirksame Dosis der Substanz das Testosteron wahrscheinlich nicht auf das Kastrationsniveau senkt.

Botulinumtoxin (BoTx)

Tierexperimentelle und initiale klinische Studien weisen darauf hin, dass auch das Endotoxin Botulinumtoxin, ein Metabolit des anaeroben Bakteriums *Clostridium botulinum*, das in der Urologie bereits zur Behandlung neurogener und nicht-neurogener Blasenfunktionsstörungen verwendet wird, eine neue Option in der BPH-Therapie sein könnte. Die lokale Applikation von BoTx induziert eine partielle Denervierung der glatten Muskulatur und eine Atrophie des Prostatagewebes, dieser Effekt ergibt sich wahrscheinlich aus den neurotoxischen Eigenschaften der Substanz. In klinischen Studien führte die intraprostatiche Injektion von BoTx Typ A (200 Units, über einen transrektalen oder transperinealen Zugang) zwei Monate nach der Behandlung zu einer signifikanten Reduzierung der Symptom Score, des Restharns und des Prostatavolumens (-52% bis -64%) der Patienten, während der mittlere maximale Harnfluss zunahm [19,20]. Diese Daten wurden in einer prospektiven, nicht-randomisierten, Single Arm Cohort Study bestätigt, welche die objektiven und subjektiven (Patient reported) Outcome Parameter nach einer intraprostatichen Injektion von BoTx A in Patienten

mit LUTS, verursacht durch eine klinisch verifizierte BPH, untersucht. Nach 3 Monaten zeigte sich eine Reduktion des IPSS und des IPSS-assoziierten Health-related Quality of Life Item Score sowie eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Zufriedenheit der Patienten und der Reduktion des IPSS [21]. Im Gegensatz dazu stehen die Daten einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (Studiendauer: 72 Wochen) zur Effektivität von BoTx A (100 U, 200 U, 300 U) in mehr als 300 Patienten mit LUTS/BPH (IPSS ≥ 12 , Prostataavolumen = 30 ml bis 100 ml, $Q_{\max}$ = 5 ml/s bis 15 ml/s). Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der klinischen Parameter (Outcome Parameters: IPSS, $Q_{\max}$, TPV, Transition Zone Volume). Diese Änderungen wurden allerdings auch in der Placebogruppe registriert. Eine Post hoc Subanalyse der Daten ergab, dass eine signifikante Reduktion des IPSS (BoTx A vs. Placebo) nur in den Probanden festgestellt wurde, die vor der Teilnahme an dem Studienprotokoll mit einem α -Adrenozeptorantagonisten behandelt worden waren [22]. Obwohl die intraprostatiche Applikation von BoTx sicher ist und von den Patienten gut toleriert wird, sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine verbindlichen Aussagen darüber möglich, ob diese pharmakologische Option eine innovative, effektive Ergänzung der bereits verfügbaren Konzepte der BPH-Therapie ist.

NO-Donoren

Die profunde physiologische Bedeutung der NO-Signaltransduktion und ihrer Schlüsselenzyme im Urogenitaltrakt ist die Rationale, eine Klasse von Substanzen, die in wässriger Lösung NO freisetzen, hinsichtlich ihres Potentials in der Behandlung von Dysfunktionen des LUT zu untersuchen.

Endogene organische Nitrate (allgemeine Formel: RONO_2), Nitrite (allgemeine Formel: RONO) und Thionitrite (S-Nitrosothiole, allgemeine Formel: R-S-N=O) sind anti-atherogene, den Blutdruck senkende Verbindungen, deren Wirkung über die NO/cGMP-Kaskade vermittelt wird. Im Gegensatz zu anorganischen Nitraten sind S-Nitrosothiole in wesentlich geringerer Dosis (etwa 40-fach geringer) klinisch wirksam und vermeiden die für ISDN (Isosorbidedinitrat) und PETN (Pentaerythrityltetranitrat) charakteristischen pharmakologischen Drawbacks. Die Ergebnisse Initialer klinischer Studien lassen vermuten, dass S-Nitrosothiole in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Atherosklerose, arterielle Hypertension und koronare Syndrome verwendet werden könnten [23]. Mit der In vitro Organbadtechnik wurde gezeigt, dass GSNO (S-Nitrosoglutathion) und SNC (S-Nitrosocystein) die Generation kontraktile Kraftentwicklung (induziert durch den α -adrenergen Agonisten Norepinephrin oder das vasokonstriktorisches ET-1) isolierter Streifenpräparate aus der Transitionalzone der Prostata antagonisieren können, diese Effekte korrespondierten mit einer (konzentrations- und zeitabhängigen) Erhöhung der Gewebekonzentration des Second Messenger cGMP um einen Faktor 5 bis 17 [24]. In Experimenten, die aus der Prostata isolierte glatte Muskelzellen verwendeten (Explant Kultur Technique), reduzierten GSNO und SNP (Sodiumnitroprussid) die Zahl der mit ET-1 kontrahierten Zellen/Fläche signifikant [25]. In vitro induziert das S-Nitrosothiol S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) eine Inhibition der durch Noradrenalin verursachten tonischen Kontraktion kleiner Arteriolen der Prostata des Schweins, daraus wurde geschlossen, dass die durch NO-Donoren induzierte Vasodilatation geeignet

sein könnte, altersbedingten Änderungen des lokalen Blutflusses in der Prostata und dadurch bedingten chronischen ischämischen Prozessen und durch Hypoxie stimulierten Änderungen der Proliferation des prostaticen Stromas vorzubeugen [26]. Bisher haben nur sehr wenige Studien die (un)mittelbaren klinischen Effekte organischer Nitrate auf die Miktionsparameter in BPH-Patienten untersucht. Eine sublinguale Formulierung des ISDN in einer Dosierung von 20 mg bis 200 mg ermöglichte in einer Gruppe symptomatischer (obstruktiver) Patienten mit BPH (mit BPH-assoziiert AUR) spontane Miktionen, erhöhte den mittleren und maximalen Harnfluss, das mittlere Miktionsvolumen, reduzierte das Restharnvolumen und den IPSS [27].

Vasopressin- und Tachykininagonisten/antagonisten

Es gibt Hinweise darauf, dass neben den klassischen Transmittern des sympathischen und parasympathischen Systems auch nicht-adrenerge, nicht-cholinerge (NANC) Signalsubstanzen an der Kontrolle temporärer Ereignisse im unteren und oberen Harntrakt beteiligt sind. In diesem Kontext ist die Freisetzung endogener Peptide ein relevanter Mechanismus der Aufrechterhaltung der normalen Funktion des unteren Harntraktes (LUT), einschließlich der Speicherung und Entleerung von Urin. Das Peptid Arginin-Vasopressin (AVP) wird im Hypothalamus (Nucleus supraoptici) synthetisiert und nach einem neuronalen Stimulus in die systemische Zirkulation abgegeben. AVP induziert eine Vasokonstriktion im vaskulären Bett der Nieren und blockiert so die Diuresis, das Peptid konnte aber auch in sympathischen Nervenfasern detektiert werden, die den Urogenitaltrakt innervieren [28]. Nocturia, definiert

als nächtliche Urge Episoden (zwei oder mehr), ist ein prävalentes, störendes Symptom in Patienten mit LUTS/BPH, dass die Lebensqualität erheblich limitieren kann. Die häufigsten Ursachen für Nocturia sind nächtliche Polyuria/24 Stunden Polyuria und eine BPH-induzierte Überaktivität der Harnblase [29,30]. VA 106483, ein Vasopressinagonist, ist ein sogenanntes Small Drug Molecule mit antidiuretischen Eigenschaften, das von Vanita Therapeutics Ltd. (Southampton, England) in einer Phase-2-Studie, die 30 Patienten mit BPH-assoziiierter Nocturia einschließt, entwickelt wird [31]. Tachykinine wie die Substanz P (SP) und das Neurokinin A und B zählen zu einer Familie endogener Neuropeptide, die ihre Wirkung durch die Bindung an NK1-, NK2- und NK3-Rezeptoren vermitteln. Diese Peptide und ihre spezifischen Rezeptoren sind im Hinblick auf mögliche therapeutische Implikationen in der Behandlung nicht-maligner urologischer Erkrankungen diskutiert worden. Obwohl einige basiswissenschaftliche Daten Hinweise darauf geben, dass die selektive Modulation von NK-Rezeptoren eine rationale Strategie der Pharmakotherapie von LUTS/BPH sein könnte, sind bisher keine Phase-2-Studien zur klinischen Effektivität selektiver NK-Antagonisten durchgeführt worden [32].

NX-1207 (Fexapotidtriflutat, Neuropeptid)

NX-1207 (Fexapotidtriflutat, FT), das gegenwärtig von Nymox Pharmaceutical Corp. (Hasbrouck Heights, NJ, USA) und Serex Inc. (Montreal, Quebec, Canada) für eine klinische Anwendung in der Indikation BPH/LUTS entwickelt wird, ist eine peptiderge Substanz, die ihre pharmakologische Wirkung wahrscheinlich durch apoptotische und neurochemische Effekte vermittelt, der präzise Mechanismus der phy-

siologischen Interaktion ist bisher noch nicht spezifiziert worden. Nach einer transrektalen Injektion von FT (2,5 mg) in die Prostata stimuliert das Peptid proapoptotische Ereignisse, die zu einem Untergang fokaler Zellen, zu einer Reduktion des Prostatavolumens und somit einer Verbesserung der Speicher- und Miktionsymptome der Patienten führen [33]. Einige klinische Phase-2-Studien haben gezeigt, dass NX-1207 die Symptome der Patienten substantieller verbessert als die oral applizierten BPH/LUTS-Medikationen. In Patienten, die mit NX-1207 behandelt worden waren, zeigten sich die Veränderungen des IPSS von der Basislinie markanter, zeigte sich die Inzidenz einer AUR oder einer chirurgischen Intervention aufgrund eines BPH-Progresses wesentlich geringer als in der Placebogruppe oder in einer Kohorte, die eine der konventionellen oralen BPH-Medikationen erhalten hatte. Relevante Nebenwirkungen wurden unter der Anwendung von NX-1207 nicht beobachtet [34]. Umfangreichere Phase-3-Protokolle werden zeigen, ob NX-1207/FT ein Kandidat für eine sichere, effektive und gut tolerierte minimal invasive, in der Fachpraxis oder der Klinik durchgeführte BPH-Therapie ist.

Lonidamin (TH-070, Hexokinase-Inhibitor)

In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass hyperplastisches Prostatagewebe physiologisch u.a. dadurch charakterisiert ist, dass die Produktion metabolischer Energie im Wesentlichen über die Glykolyse, nur zu einem geringen Teil über den aeroben Zitronensäure Zyklus (Krebszyklus) erfolgt. Da die Glykolyse einen wesentlich geringen energetischen Wirkungsgrad als der Krebszyklus hat, müssen Zellen, die ihren Energiebedarf über die anaeroben Glykolysereaktionen bereitstel-

len, die Produktion solcher Proteine erhöhen, die den Transport und die Metabolisierung der Glukose vermitteln. Das sogenannte Metabolic Targeting nutzt diese Tatsache, um Zielzellen selektiv therapeutisch zu beeinflussen. TH-070 (Lonidamin, Threshold Pharmaceuticals, Redwood City, CA, USA), ein Derivat der Indazol-3-Carboxylsäure, ist ein oral aktives Molekül, das die Aktivität der Hexokinase (das Enzym, welches die erste Reaktion der Glykolyse katalysiert) und des mitochondrialen Pyruvattransporterproteins (MPC = Mitochondrial Pyruvate Carrier) hemmt, diese Hemmung verursacht eine Disruption der zellulären Energieproduktion und in der Folge eine Apoptose [35]. Da der oben beschriebene Metabolismus in fast allen soliden Malignitäten aktiv ist, wird Lonidamin in der Onkologie bereits als Auxiliärtherapie zur Ergänzung einer Radio- oder Chemotherapie in der Behandlung verschiedener Tumorentitäten (Lunge, Brust, Leber) verwendet [36]. Die Ergebnisse einer Phase-2-Studie zur Effektivität von Lonidamin (TH-070) in der Indikation BPH (150 mg, einmal täglich, für 28 Tage) zeigen eine signifikante Reduktion des Prostatavolumens, eine Zunahme des Q_{max} , eine Verminderung des Restharnvolumens (PVR) und des IPS Score [37]. In der Krebstherapie haben Patienten Lonidamin in einer Dosierung erhalten, die bis um einen Faktor 40 über der in den BPH-Studien verwendeten effektiven Dosis lag, ohne das relevante Toxizitätseffekte beobachtet wurden. TH-070 könnte in der BPH-Therapie die erste effektive aktive Wirksubstanz repräsentieren, die das pharmakologische Prinzip des Metabolic Targeting nutzt. ◀

Literatur beim Verlag oder online unter http://www.urologen-infoportal.de/berichte/artikel_uro/2019_apr_bph.pdf

Genitourinary Cancers Symposium

Neuigkeiten zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Wir erleben derzeit eine spannende Phase der Erweiterung von Therapieoptionen über nahezu alle Tumorentitäten. Auch bei den urologischen Tumoren werden, insbesondere durch die Immuntherapien, neue Therapieoptionen und Therapiealgorithmen diskutiert. Beim Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) in San Francisco wurden neben interessanten Keynote-Lectures und Diskussionen zu den derzeitigen Therapiestandards auch viele wissenswerte Ergebnisse aus aktuellen klinischen Studien präsentiert.

Immuntherapien beim nicht-klar-zelligen Nierenzellkarzinom

Bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (NZK) hat mit der Zulassung von Nivolumab plus Ipilimumab die Immuntherapie Einzug in die Erstlinientherapie gehalten. In der randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 214 wurde die Überlegenheit der Immunkombination versus Sunitinib bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko gezeigt. Beim ASCO GU wurde nun die erweiterte Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse für die 1.096 Patienten der ITT-Population mit einer verlängerten Nachbeobachtungszeit von median 32,4 Monaten prä-

sentiert [1]. Es konnte eine konsistente Verbesserung der Wirksamkeit unter der Immun-Kombination gegenüber Sunitinib bei Patienten mit mittlerem/hohem Risiko auch nach 30 Monaten festgestellt werden. Nach 30 Monaten waren 60% der Patienten unter der Immun-Kombinationstherapie versus 47% der Patienten unter Sunitinib am Leben (HR 0,66; $p < 0,0001$) (Abb. 1), 28% versus 12% der Patienten waren ohne Progress (HR 0,77; $p = 0,0014$) und es sprachen 42% versus 29% der Patienten auf die beiden Studienmedikationen an ($p = 0,0001$). Ein komplettes Ansprechen zeigten 11% versus 1% der Patienten mit mittlerem/hohem Risiko. Für die Subgruppe der Patienten mit geringem Risiko wurden keine signifikanten Unterschiede für OS, progressionsfreies Überleben (PFS) und Ansprechen ermittelt. Mit der längeren Nachbeobachtungszeit wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse waren mit 94% versus 97% ähnlich häufig, Therapieassoziierte Grad 3–4-Nebenwirkungen traten unter der Immun-Kombination mit 47% versus 64% seltener auf als unter Sunitinib-Therapie und dann vorwiegend in den ersten zwei Monaten der Behandlung.

In einer ebenfalls beim ASCO GU präsentierten Studie wurden die Da-

ten des IMDC-Registers verwendet, um die kombinierte Checkpoint-Inhibition (Nivolumab plus Ipilimumab) gegen diverse Kombinationen von PD-(L)1-Inhibitoren plus TKIs in der ersten Therapielinie zu vergleichen [2]. Zusätzlich wurde untersucht, wie effektiv die Zweitlinientherapie war. 164 RCC-Patienten wurden zur Untersuchung der Erstlinientherapie eingeschlossen. Es zeigte sich im Vergleich der beiden Strategien kein Unterschied bezüglich des Ansprechens, der Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) oder dem Gesamtüberleben. In der zweiten Therapielinie aber wurde ein Ansprechen auf die TKI-Monotherapie bei nur 13% der Patienten nach PD-(L)1-Inhibitor plus TKI-Erstlinientherapie versus 45% nach Nivolumab plus Ipilimumab in der ersten Therapielinie beobachtet ($p = 0,07$).

Behandlung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit PD-1-Inhibitor

Auch zur Monotherapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab wurden beim ASCO GU Studienergebnisse präsentiert [3]. Untersucht wurden in der Keynote-427-Studie sowohl therapienaive Patienten mit klarzelliger Histologie (Kohorte A) als auch nicht-klarzelligem NZK (Kohorte B). 165 Patienten konnten in die Kohorte B eingeschlossen und bis zum bestätigten Tumorprogress mit Pembrolizumab behandelt werden. Die Patienten waren im Median 62 Jahre alt und wiesen in 62% der Fälle einen positiven PD-L1-Status auf. 24,8% der Patienten sprachen auf die Therapie an (PD-L1-positive: 33,3%), 8% mit einem kompletten Ansprechen. Weitere 32,1% der Patienten erreichten eine Stabilisierung der Erkrankung. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,8 Monate, die mediane Dauer des Ansprechens war noch nicht erreicht. Bei 81,5% der ansprechenden Patienten hielt die Remission ≥ 6 Monate an. Zehn Pa-

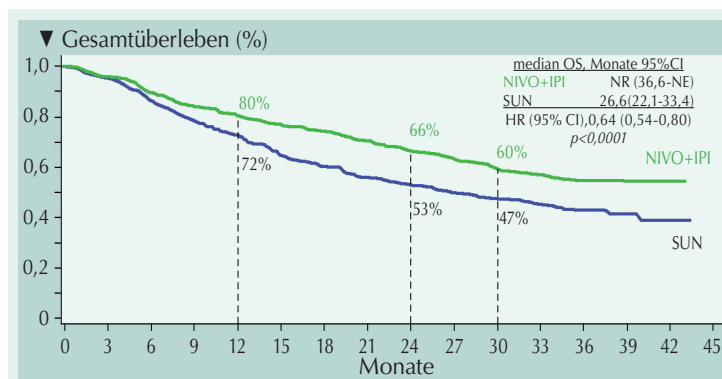


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) von RCC-Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko unter Nivolumab plus Ipilimumab (NIVO+IPI) versus Sunitinib (SUN) (mod. nach [1]).

tienten brachen die Therapie aufgrund therapieassoziierter Nebenwirkungen ab, sechs Patienten verstarben an Nebenwirkungen, von denen zwei der Therapie zugesprochen wurden.

Untersuchungen zu TKI-Zweitlinientherapien

Die TIVO-3-Studie wurde durchgeführt, um die Ergebnisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens der TIVO-1-Studie zu bestätigen [4]. In TIVO-1 wurde eine Verlängerung des medianen PFS bei Patienten mit metastasiertem NZK unter Behandlung mit Tivozanib versus Sorafenib beobachtet. Bezüglich des OS zeigten allerdings Patienten im Sorafenib-Arm einen Vorteil gegenüber Tivozanib. Dies wurde als Konsequenz der Crossover-Patienten interpretiert, die vom Sorafenib in den Tivozanib-Arm wechselten. Die meisten Patienten im Tivozanib-Arm erhielten dagegen keine weitere Therapie. In die TIVO-3-Studie wurden insgesamt 350 Patienten mit refraktärer Erkrankung eingeschlossen. 60% der Patienten hatten 2 und 40% hatten 3 vorangegangene Therapien erhalten, 28% eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor. Im Ergebnis wurde wieder eine Verlängerung des PFS von 5,6 versus 3,9 Monaten festgestellt. Nach zwei Jahren waren 18% der Patienten unter Tivozanib versus 5% unter Sorafenib ohne Progress. Ein Ansprechen zeigten 18% versus 8% der Patienten. Nebenwirkungen Grad ≥ 3 wurden bei 44% der Patienten unter Tivozanib sowie 55% unter Sorafenib berichtet. Die für einen TKI gute Verträglichkeit von Tivozanib zeigte sich zudem in einer geringeren Häufigkeit von Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen und -abbrüchen. Das Gesamtüberleben war allerdings auch in der präsentierten Interimsanalyse der TIVO-3-Studie unter Tivozanib nicht überlegen. Aufgrund der guten Verträglichkeit und zum Teil langanhaltenden Remissionen könnte Tivozanib ein guter Kombinationspartner für eine Immuntherapie sein, so die Autoren.

Die frühe Tumorschrumpfung scheint ein Surrogatparameter für einen guten Therapieerfolg mit zielgerichteten The-

rapien beim NZK zu sein. Diese These wurde nun auch für den TKI Cabozantinib anhand der Daten der Zulassungsstudie METEOR bestätigt [5]. Insgesamt erhielten 330 Patienten Cabozantinib und 328 Patienten Everolimus. Die mediane Zeit bis zu einem objektiven Ansprechen betrug 1,91 Monate unter Cabozantinib und 2,14 Monate unter Everolimus. Ein frühes Ansprechen, definiert als Ansprechen innerhalb von 8 Therapiewochen, wurde häufiger unter Cabozantinib (73,3%) als unter Everolimus (47,3%) beobachtet. Ein frühes Ansprechen mit Tumorschrumpfung um $\geq 30\%$ zeigten 19,7% versus 4,9% der Patienten beider Therapiearme. Das Risiko zu versterben war bei Patienten mit jedweder frühen Tumorschrumpfung im Cabozantinib-Arm um 38% (HR=0,62; 95% CI 0,48-0,80; $p<0,05$) und bei Patienten mit früher Tumorschrumpfung $\geq 30\%$ um 55% (HR=0,45; 95% CI 0,21-0,95; $p<0,05$) gegenüber Everolimus verringert (Abb. 2).

Patienten ohne frühe Tumorschrumpfung zeigten keinen Vorteil von Cabozantinib im Vergleich mit Everolimus (HR=0,94; 95% CI 0,67-1,32; $p=0,740$). ◀

Quelle: Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) 2019, 14.-16. Februar 2019, San Francisco

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Literatur:

- [1] Tannir NM, et al.: 30-month follow-up of the phase 3 CheckMate 214 trial of first-line nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. ASCO GU 2019, Abstr. #547.
- [2] Dudani S, et al.: First-line immuno-oncology combination therapies in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Preliminary results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). ASCO GU 2019, Abstr. #584.
- [3] McDermott D, et al.: First-line pembrolizumab monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma: Results from KEYNOTE-427 cohort B. ASCO GU 2019, Abstr. #546.
- [4] Rini BI, et al.: A phase III, randomized, controlled, multicenter, open-label study to compare tivozanib to sorafenib in subjects with refractory advanced renal cell carcinoma (RCC). ASCO GU 2019, Abstr. #541.
- [5] Duran I, et al.: Analysis of overall survival (OS) based on early tumor shrinkage in the phase III METEOR study of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). ASCO GU 2019, Abstr. #550.

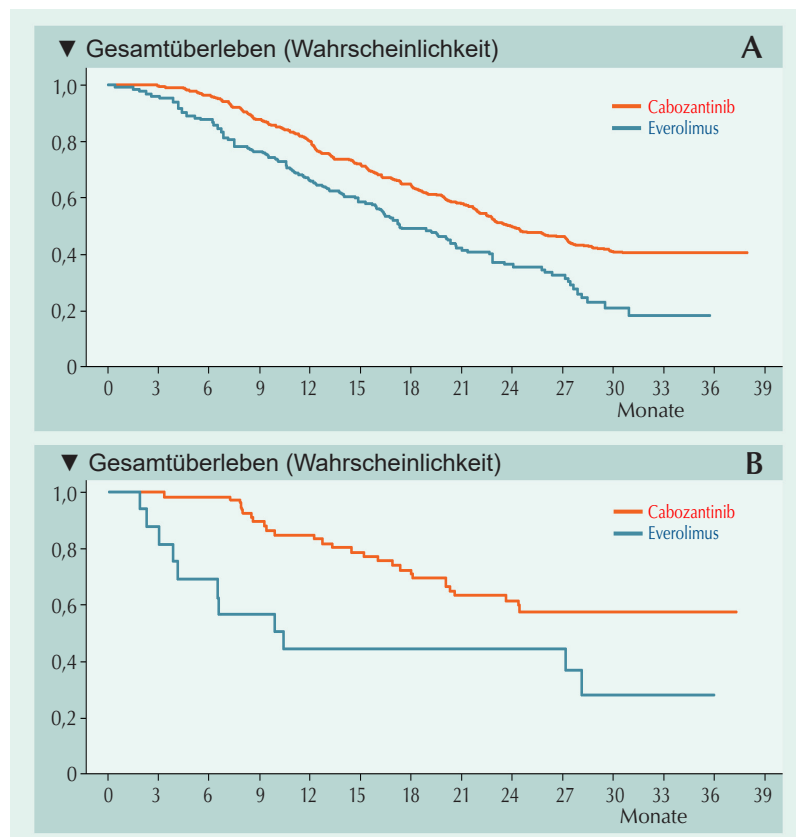


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) von NZK-Patienten mit (A) jedweder früher Tumorschrumpfung und (B) früher Tumorschrumpfung um $\geq 30\%$ (mod. nach [5]).

EAU-Kongress: Neuigkeiten zu Blase und Infektionen

Der jährliche Kongress der European Association of Urology (EAU) verbindet Wissenschaft und Praxis auf allen Gebieten der urologischen Bereiche. In diesem Jahr waren in den unzähligen Parallelsitzungen auch Erkrankungen der Blase und Infektionen wichtige Themen.

Therapiestrategien beim Urothelkarzinom

In der Breaking News-Sitzung wurden als ein Highlight des EAU 2019 die Ergebnisse der prospektiven, einarmigen SAUL-Studie präsentiert, die die Sicherheit des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab bei insgesamt 997 Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom prüfte [1]. Eingeschlossen waren auch Patienten mit ECOG PS 2 und anderen Charakteristika, die in klinischen Studien Ausschlusskriterien sind, wie Hirnmetastasierung, Niereninsuffizienz, Steroidgebrauch bei Studieneinschluss und Anamnese einer Autoimmunerkrankung sowie HIV-positive Patienten. Atezolizumab wurde als tolerierbare und effektive Therapie bestätigt. Nur 6% der Patienten brach die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 8,7 Monate und nach 12 Mona-

ten waren 41% der Patienten am Leben (Abb. 1). Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten betrug 17%. 13% der Patienten sprang auf die Therapie an und bei 26 Patienten stabilisierte sich die Erkrankung. Die Ergebnisse ergänzen die Daten der Zulassungsstudie IMvigor211. Patienten, die den Einschlusskriterien der IMvigor211 entsprachen, zeigten ein medianes OS von 10,0 Monaten.

Die intravesikale Instillation mit BCG (Bacillus Calmette Guérin) ist eine akzeptierte Strategie, um ein Rezidiv beim nicht-muskel-invasiven Harnblasenkarzinom zu verhindern. Da die optimale Anzahl der Induktionsinstillationen und die optimale Frequenz und Dauer der Erhaltungsinstitutionen nicht bekannt ist, wird in der Phase-III-Studie NIMBUS eine reduzierte Anzahl von BCG-Instillationen gegenüber der Standardanwendung geprüft. Die Ergebnisse sind wichtig, da gerade in einer Zeit, wo BCG rar ist, der geringere Verbrauch zur Behandlung einer größeren Patientenzahl führen könnte. Auch werden mit der reduzierten BCG-Gabe weniger Nebenwirkungen erwartet. Beim EAU wurde ein Bericht zum Stand der Studie abgegeben [2]. Bislang konnten 279 der geplanten 824 Patienten rekrutiert werden. 252 Patienten erhielten eine Re-TUR (wiederholte transurethrale Resektion). T-Kategorie nach der Maßnahme waren T0 (81%), Ta (13,6%), T1 (4,5%) und Tis (0,9%). Bei 7 der insgesamt 24 Patienten mit hochgradiger Erkrankung nach Re-TUR wurde eine Re-Re-TUR durchgeführt, was zur Kategorie T0 bei 6 Patienten und T1 bei einem Patienten führte.

Blasenfunktion in Abhängigkeit von Stress und Nikotinabusus

In zwei japanischen Nager-Studien wurde die Blasenfunktion in Ab-

hängigkeit von psychischem Stress und Nikotinaussetzung untersucht [3, 4].

Kortikotropin-Releasing-Hormone (CRH) regulieren die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) und regen die Sekretion Stress-bedingter Hormone an. Da CRH und CRH-bedingte Hormone auch in peripheren Organen, wie beispielsweise der Blase zu finden sind, wurde in der beim EAU präsentierten Studie der Zusammenhang zwischen psychischem Stress und der Blasenfunktion bezüglich der spinalen und Blasen-bezogenen CRH analysiert [3]. Ratten wurden in einer Kommunikationsbox körperlichem Stress durch Stromstöße oder psychischem Stress durch Kommunikation mit den gequälten Ratten ausgesetzt. Die dem psychischen Stress ausgesetzten Mäuse zeigten Harnblasenstörungen mit erhöhten CRH in Serum und Blase sowie eine Überexpression von mRNA der Rezeptoren CRH-R1, M2 und M3 (Muskarinrezeptoren der Rattenharnblase). Endogenes CRH steigerte die muscarinische Kontraktion der Blasenmuskulatur, was durch einen CRH-R1-Antagonisten eingeschränkt werden konnte. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass psychologischer Stress die Blasenfunktion über lokale CRH-muscarinische Rezeptor-Signalwege beeinflusst.

Der negative Einfluss des Rauchens auf die Karzinogenese in der Harnblase sowie eine Verschlechterung Harnblasenfunktion ist bekannt. In einer Studie mit Ratten wurde nun der Effekt von Nikotin, als gefährlichster Substanz im Zigarettenrauch, auf Veränderungen bezüglich des oxidativen Stresses der Rattenharnblase geprüft [4]. Dazu wurde adulten männlichen Ratten mit dem Trinkwasser Nikotin über 10 Wochen oder über 7 Wochen gefolgt von 3 Wochen Abstinenz gegeben.

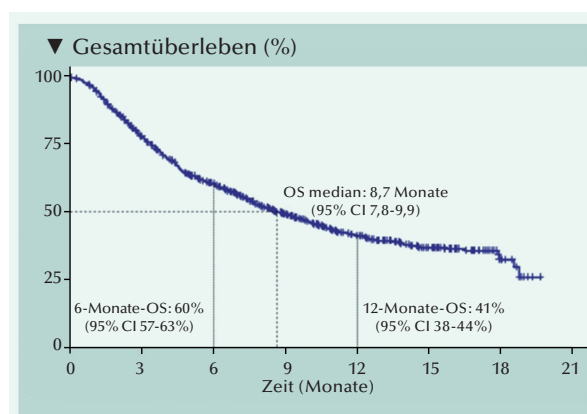


Abb. 1: Gesamtüberleben von Patienten mit Urothelkarzinom unter Therapie mit Atezolizumab (mod. nach [1]).

Zur Kontrolle wurden Ratten mit Nikotin-freiem Trinkwasser gehalten. Nach 10 Wochen wurden die Tiere getötet und die Parameter 4-HNE, MDA und 8-OHdG für oxidativen Stress gemessen. Nach 10 Wochen zeigten die Nikotin-Ratten einen signifikanten Gewichtsverlust von Körper und Harnblase im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Abstinenzzeit von 3 Wochen führte zu einem signifikanten Anstieg des Harnblasengewichts gegenüber den Ratten mit weiterem Nikotin-Konsum. Die Spiegel von Cotinin, einem Metaboliten des Nikotins, gingen während der Abstinenz in Serum und Urin im Vergleich mit der weiteren Nikotineinnahme zurück. In der Histologie wurde eine starke Expression des Lipidperoxidationsmarkers 4-HNE (4-Hydroxynonenal) in Urothel- und glatten Muskelzellen der Harnblase der Nikotin-Gruppe festgestellt, während in den Kontroll- und der Abstinenz-Gruppen nur eine milde Überexpression in Urothelzellen beobachtet wurde. In der Nikotin-Gruppe wurden die Parameter für oxidativen Stress, MDA (Malondialdehyd) und 8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosin), moderat bis stark im Urothel bzw. stark in Urothel- und Muskelzellen exprimiert. Die Ergebnisse bestätigen die Risiken für Karzinogenese und Blasenstörungen durch das Rauchen, ermutigen aber auch zur Rauchentwöhnung als Teil der Behandlung.

Untersuchungen zur Infektiologie

Die angemessene Behandlung von Infektionen ist von immenser Wichtigkeit, um den besten Behandlungserfolg zu erzielen und die Antibiotikaresistenz zu minimieren. In einer spanischen Befragung wurden Urologen bezüglich ihres Wissens in der Infektiologie insbesondere zur Multiantibiotikaresistenz befragt [5]. 66% der 52 teilnehmenden Urologen gaben an, in der vorangegangenen Woche mehr als dreimal Antibiotika verschrieben zu haben, 46,2% empfanden ihre Ausbildung bezüglich der Antibiotikagabe als unzureichend und 92% der Urologen hatte keine spezifische Infektionsausbildung erhalten. Die Probleme der Antibiotikaresistenz sahen die Urologen auf nationaler Ebene (100%), in ihrer Institution (98,1%) und in der täglichen Praxis (90,4%). Die lokalen Raten der Quinolon-resistenten und ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamase)-produzierenden *E. coli* waren 13,5% bzw. 30,8% der an der Befragung teilnehmenden Urologen nicht bekannt. Obwohl also alle Urologen die Antibiotikaresistenz als ernsthaftes Problem erkannten, ist eine Verbesserung der Ausbildung bezüglich eines Antibiotika-Stewardships und dem Umgang mit sowie der Prävention von resistenten Mikroorganismen wünschenswert.

Die Infektion mit HPV (Humanes Papillomavirus) ist eine der häufigsten sexuellen Infektionen. Männer stellen ein Reservoir für Hochrisikoinfektionen dar. Gardasil 9 wurde für die Impfung ab einem Alter von 9 Jahren zugelassen. Beim EAU präsentierte eine spanische Arbeitsgruppe eine Auswertung zum möglichen Effekt der 9-valenten Vakzine auf die weiblichen Partner, auch im Vergleich zur 4-valenten Vakzine [6]. 175 Männer wurden prospektiv innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose einer zervikalen Läsion ihrer weiblichen Partner rekrutiert. Bei 45,1% (79/175) wurden HPV-Infektionen identifiziert, davon 58,2% (46/79) mit multiplen Hochrisiko (HR)-HPV-Genotypen. Am häufigsten trat der HPV-Genotyp 16 auf (46,8%). Der Anteil an HR-HPV-Infektionen, die mit der 9-valenten Vakzine abgedeckt würde, betrug 70% in der Gruppe der Männer zwischen 18 und 34 Jahren, 68% zwischen 35 und 44 Jahren und 78% bei Männern ≥ 45 Jahre. Ein Zugewinn durch die 9-valente gegenüber der 4-valenten Impfung wurde für alle Altersgruppen beobachtet (Abb. 2).

Quelle: 34th Annual Congress of the European Association of Urology (EAU), 15.-19. März 2019, Barcelona

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Literatur:

- [1] Merseburger A, et al.: Primary results from SAUL, a prospective multinational single-arm study of atezolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) or non-UC of the urinary tract. EAU 2019, Abstr. #5 BN
- [2] Grimm MO, et al.: Treatment of high grade non-muscle invasive bladder carcinoma by standard number and dose of intravesical BCG instillations versus reduced number and dose of intravesical BCG instillations. An initial report of the phase III clinical trial 'NIMBUS'. EAU 2019, Abstr. #710
- [3] Seki M, et al.: Role of corticotropin-releasing factor on bladder function in rats with psychological stress. EAU 2019, Abstr. #531
- [4] Tsounapi P, et al.: The nicotine-induced alterations in oxidative stress parameters in the rat bladder. EAU 2019, Abstr. #530
- [5] Medina-Polo J, et al.: Evaluation on knowledge regarding multidrug-resistant organism and strategies toward antimicrobial stewardships among urology. EAU 2019, Abstr. #29
- [6] López-Díez E, et al.: Benefits of nonavalent vaccine in a high risk male population. EAU 2019, Abstr. #31.

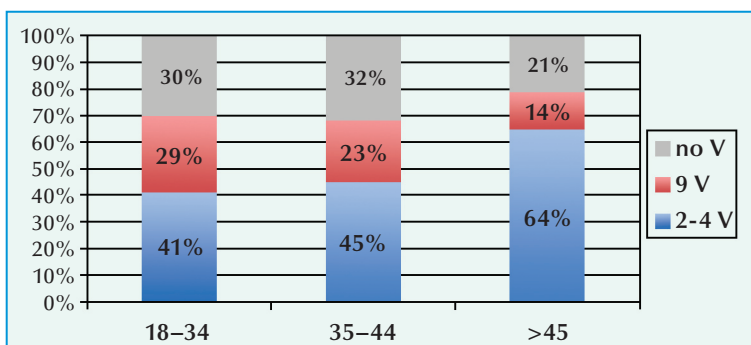


Abb. 2: HR-HPV-Genotypen bei Partnern von Frauen mit zervikalen Läsionen entsprechend der Abdeckung durch verschieden-valente Vakzinen (mod. nach [6]).

Prolaps und Inkontinenz chirurgisch effizient behandeln

Harninkontinenz bei Frauen entsteht meist infolge eines Prolaps, dessen Ursachen und Symptome völlig unterschiedlich ausfallen können. Chirurgische Eingriffe z.B. am Blasenhals führen oft zu unbefriedigenden Ergebnissen und sollten möglichst vermieden werden. Die Implantation eines suburethralen Bandes bei der Belastungsharninkontinenz hat die konventionellen Operationen abgelöst und sich als internationaler Standard mit sehr guten Ergebnissen etabliert, erläuterte in unserem Gespräch Dr. Bernhard Liedl, Chefarzt und Leiter des Zentrums für Rekonstruktive Urogenitalchirurgie der Urologischen Klinik in München-Planegg.

? Inkontinenz scheint ein massives Problem für Frauen zu sein, da ständig u.a. im TV für Einlagen geworben wird. Ist sie tatsächlich so verbreitet?

Dr. Liedl: Schätzungsweise 10 Millionen Deutsche leiden unter Inkontinenz, nicht nur Frauen, sondern auch Männer, von Harndranginkontinenz bis zur Stuhlinkontinenz. Der Beckenboden ist ein äußerst kompliziertes Gebilde. Und es existiert kein einheitliches Fachgebiet der Medizin, das sich mit all den Varianten beschäftigt.

? Die häufigste Ursache für die verschiedenen Formen der Inkontinenz bei Frauen ist ein vaginaler Prolaps. Welches sind die Ursachen für einen Prolaps?

Dr. Liedl: Ursache des vaginalen Prolaps oder Descensus ist überwiegend gelockertes oder defektes Bindegewebe, das eine Stützfunktion im kleinen Becken aufweist. Mit zunehmendem Alter treten Kollagen- und Elastin-Veränderungen auf, es können angeborene Veränderungen des Bindegewebes vorliegen, die auch zu Hernien oder Krampfadern führen können. Auch eine Schwangerschaft führt zu meist reversiblen bindegewebigen Lockerungen, die jedoch persistieren können. Durch eine vaginale Geburt können bleibende Defekte entstehen. Übergewicht führt zu er-

höhten intraabdominalen Drücken und daher zu vermehrter Belastung des Beckenbodens und zu vermehrten Symptomen von Belastungsharninkontinenz und auch Harndrangsymptomen.

? Häufig wird den Patientinnen zu den viel-beworbenen Einlagen geraten oder zu Medikamenten. Was meist nur kurze Zeit hilft, wenn überhaupt. Operative Eingriffe führ(t)en oft zu unbefriedigenden Ergebnissen. Woran lag dies?

Dr. Liedl: Obwohl mittlerweile wissenschaftlich nachgewiesen, ist viel zu wenig bekannt, dass nicht nur Belastungsharninkontinenz, sondern auch Harndranginkontinenz, nächtliches Wasserlassen, aber auch Stuhlinkontinenz, Blasen- und Darm-entleerungsstörungen sowie Schmerzen im Beckenbereich von vaginalem Prolaps verursacht sein können. Diese vielen Symptome treten in unterschiedlicher Ausprägung und unterschiedlichen Kombinationen auf. Die Pathophysiologie der Symptomentstehung ist mittlerweile ausreichend bekannt. Die Komplexität ist ein Grund, warum diese Krankheitsbilder von vielen Ärzten noch nicht ausreichend verstanden werden. Die herkömmlichen chirurgischen Techniken waren oft nicht in der Lage, langfristig eine Symptomheilung zu erzielen. Erst durch den Einsatz alloplastischer Materialien an strategisch wichtigen Stellen des bindegewebigen Stützapparates (z.B. pubourethrales Ligament, zervikaler Ring, sakrouterines Ligament, Perinealkörper) konnte eine langfristige anatomiegerechte Rekonstruktion und damit langfristige Symptomheilung erzielt werden. So hat sich „Uphold“ (Boston Scientific) in der Rekonstruktion einer Zystozele mit apikalem Defekt gut bewährt. Medikamente werden immer noch häufig bei diesen prolapsbedingten Symptomen eingesetzt, allerdings unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen und geringer Ansprechrate.

? Die Urologische Klinik in München-Planegg mit seinem Zentrum für Re-

Dr. med. B. Liedl
Zentrum für
Rekonstruktive
Urogenitalchirurgie,
Urologische Klinik
(München-Planegg)



konstruktive Urogenitalchirurgie ist spezialisiert auf die Behandlung von Prolaps und Inkontinenz. Welche Patientinnen kommen zu Ihnen, wie werden sie evaluiert?

Dr. Liedl: Zu uns kommen Frauen, die oft schon einen langen Leidensweg hinter sich haben bei anhaltenden Symptomen einer Belastungsharninkontinenz, Harndranginkontinenz, nächtlichem Wasserlassen, aber auch nicht erklärbaren Blasenentleerungsstörungen, Stuhlinkontinenz, Stuhlentleerungsstörungen oder Schmerzen im Beckenbereich. Diagnostisch ist es zunächst wichtig, die Symptome und deren Schweregrad mit validierten Fragen zu erfassen. Durch eine genaue vaginale Untersuchung wird auf Senkungen der Vaginalwand in allen Kompartimenten untersucht, kombiniert mit ausführlicher urologischer, gynäkologischer und ggf. auch proktologischer Untersuchung. Durch sog. „simulierte Operationen“ kann geprüft werden, ob diese Symptome prolapsbedingt sind. Nach ausführlicher Untersuchung kann dann eine gezielte chirurgische Prolapskorrektur erfolgen.

Es hat uns sehr überrascht, wie hoch die Heilungsraten nach einer anatomiegerechten Prolapskorrektur waren: Symptome einer Belastungsharninkontinenz, aber auch Harndranginkontinenz konnten bis zu 90% geheilt werden. Selbst andere Symptome wie Stuhlinkontinenz und auch Schmerzen konnten in hohen Prozentsätzen geheilt werden. In einer hochrangigen Multicenter-Studie, die wir zusammen mit 10 Zentren in USA und weiteren 5 Zentren in Europa durchführ-

ten, konnten wir anhaltende Symptomheilungen bis zu 2 Jahre postoperativ feststellen. Wir konnten sogar belegen, dass eine langfristig anatomisch gute Rekonstruktion signifikant bessere Ergebnisse lieferte als eine anatomisch weniger gute Rekonstruktion. Dies deutet darauf hin, dass nur bei guter Rekonstruktion hohe Symptomheilungsraten zu erwarten sind. Die Häufigkeit prolapsbedingter Funktionsstörungen und die Möglichkeit ihrer chirurgischen Therapiemöglichkeiten wurden bisher unterschätzt. In diesem Zusammenhang soll

auch darauf hingewiesen werden, dass die laparoskopische Sakrokolpopexie die Stuhlinkontinenz nicht verbessern, deren Rate sogar erhöhen kann.

? Sind die Patientinnen sofort nach dem Eingriff schmerz- und beschwerdefrei, wie sieht die Nachsorge aus?

Dr. Liedl: Der Eingriff dauert in der Regel 15 bis 45 Minuten, wird von vaginal durchgeführt und erfordert meistens einen stationären Aufenthalt von 2 bis 3 Tagen. Eine körperliche Schonung von

ca. 6 Wochen ist anzuraten, damit die rekonstruierten bindegewebigen Strukturen gut verheilen können. Nebenwirkungen dieser Operationen sind erfreulicherweise selten. Frühestens 6 Wochen nach der Operation kann mit Beckenbodentraining begonnen werden, um die Beckenbodenmuskulatur aufzutrainieren und ein Koordinationstraining durchzuführen. ◀

Herr Dr. Liedl, vielen Dank für das Gespräch.

Das Gespräch führte Frau Helga Vollmer, M.A., München.

Anzeige



We are committed to you and to advancing the quality of your patient care.

As the pelvic floor landscape continues to change, Boston Scientific remains committed to the treatment of pelvic floor disorders and is *here* for both physicians and patients. We are anchored in our guiding principle to provide innovative products that are supported with clinical data and offer robust professional programs to advance the quality of care. We stand by the quality of our products and our overall commitment to women's health.

To learn more get in touch with your local Boston Scientific sales representative or contact Customer Service at **CustomerService.Germany@bsci.com**

Here for you.



www.bostonscientific.de

All cited trademarks are the property of their respective owners. CAUTION: The law restricts these devices to sale by or on the order of a physician. Indications, contraindications, warnings and instructions for use can be found in the product labeling supplied with each device. Information for the use only in countries with applicable health authority product registrations. Material not intended for use in France.

WH-384106-AA © 2019 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

Osteoprotektive Substanzen bei Knochenmetastasen

Krebs neigt dazu, sich über Blut- und Lymphgefäße auszubreiten und Fernmetastasen abzusiedeln. Zahlreiche Krebsarten metastasieren insbesondere in den Knochen und führen zu Knochenschmerzen und beeinträchtigen die Stabilität. Skelettale Komplikationen (SRE), die durch Knochenmetastasen verursacht werden, erniedrigen die Lebensqualität und beeinflussen die Mortalität. Aus diesem Grund sollte das primäre Ziel einer effizienten Supportivtherapie sein, das Auftreten von Knochenkomplikationen zu verzögern und eine möglichst lange symptomfreie Zeit zu erzielen, betonte Prof. Dr. Ingo Diel (Mannheim) auf einem Fachpresse-Workshop in Berlin.

Zur Behandlung von Knochenmetastasen ist neben Bisphosphonaten der RANK-Ligandinhibitor Denosumab (Xgeva®) besonders effektiv. Durch seine Bindung an RANK-Ligand werden die Bildung, die Funktion und das Überleben knochenresorbierender Osteoklasten gehemmt und auf molekularer

Ebene dem Knochenabbau entgegengewirkt. Durch das einzigartige Wirkprinzip kann Denosumab den Knochenabbau, damit eingehergehende tumorfördernde Wachstumsfaktoren sowie Tumorstadium stoppen und so das Auftreten von Knochenmetastasen verzögern.

Prävention skelettaler Komplikationen (SRE)

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Denosumab (Xgeva® 120 mg q4w) wurde in drei großen randomisierten doppelblinden klinischen Studien bei mehr als 5.700 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder multiplem Myelom geprüft. In einer Phase-III-Studie mit 1.901 Prostatakarzinom-Patienten konnte das Risiko einer ersten und folgender Knochenkomplikationen bei Behandlung mit Denosumab gegenüber Zoledronsäure signifikant um 18% gesenkt werden. In der integrierten Analyse aller drei Studien verlängerte sich die Zeit bis zum Auf-

treten erster Knochenkomplikationen unter Denosumab vs. Zoledronsäure um 8,2 Monate.

Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebensdauer profitieren Patienten von einer Behandlung mit Denosumab: In einer dänischen Studie überlebten Mammakarzinom-Patientinnen, bei denen die Knochenmetastasen bereits zu SRE geführt hatten, kürzer als Patientinnen mit Knochenmetastasen ohne SRE.

Die Osteoprotektion gewinnt als Supportivtherapie bei antihormonellen Therapien beim Mamma- und Prostatakarzinom immer mehr an Bedeutung, sagte Diel. So konnte Denosumab in osteologischer Dosierung (Prolia® 60 mg q6m) in einer Studie bei Mammakarzinom-Patientinnen unter adjuvanter Aromatasehemmertherapie die Zeit bis zum Auftreten einer Fraktur signifikant verlängern. *mk* ◀

Quelle: Fachpresse-Workshop Supportivtherapie am 15.03.2019 in Berlin. Veranstalter Pomme-med GmbH

PSA und freies PSA verlässlich patientennah messen

Aktuelle Studie dokumentiert Leistungsfähigkeit eines Point-of-Care Systems

Die Bestimmung des prozentualen Anteils von freiem PSA am Gesamt-PSA erhöht die Spezifität des PSA-Screenings. Sowohl fPSA wie auch PSA können direkt in der Praxis gemessen werden – mit guter Vergleichbarkeit zu Laborautomaten, wie eine Studie jetzt zeigte.

Das prostataspezifische Antigen (PSA) und das freie PSA sind wichtige Laborwerte für die Früherkennung von Prostatakrebs. Beide Marker lassen sich inzwischen patientennah schnell bestimmen. Die Leistungsfähigkeit des mit dem concile-Reader messbaren PSA-Tests wurde bereits vor einigen Jahren dokumentiert: Der Test zeigte im für die Früherkennung relevanten Bereich bis 10 ng/ml eine hohe Korrelation zu zwei

Laborautomaten und eignet sich daher gut für das PSA-Screening in der Praxis [1].

Jetzt wurde in der Abteilung Urologie der Universität Tübingen auch die diagnostische Genauigkeit der Messung von freiem PSA auf dem concile-Reader und die sich aus den PSA- und fPSA-Messwerten ergebende PSA-Ratio (%fPSA) einer genauen Überprüfung unterzogen [2]. „Auch der Schnelltest auf freies PSA lieferte auf dem concile-Reader verlässliche Werte, vor allem im klinisch relevanten Graubereich zwischen 4 und 10 ng/ml“, erläutert Steffen Rausch, Urologe an der Universität Tübingen, das Ergebnis. Somit könne die PSA-Ratio auch patientennah schnell bestimmt werden.

Probentransport ins Labor kann PSA-Ratio fälschlich erhöhen

Freies PSA ist instabiler als PSA. Die fPSA-Konzentration kann innerhalb von 24 Stunden um 10% abnehmen, während die PSA-Konzentration stabil bleibt [2]. Wird das freie PSA erst nach längerem Transport der Probe in ein Labor gemessen, kann eine artifiziell erhöhte PSA-Ratio die Folge sein, so dass fälschlicherweise auf eine gutartige Ursache für erhöhte PSA-Werte geschlossen wird. ◀

[1] Rausch S, Hennenlotter J, Wiesenreiter J, et al. 2016. BMC Urology 16:4.

[2] Costa IAD, Hennenlotter J, Todenhöfer T, et al. 2019. Clin Lab 2019 Jan 1;65(1).

Quelle: concile GmbH

Immunonkologische Therapie bei urologischen Tumoren

Aktuelle Daten zu Urothel- und Nierenzellkarzinom – mit Fokus auf der Substanz Pembrolizumab – präsentierte Prof. Dr. Jan Roigas (Berlin) und Dr. Kathrin Stein (Rostock) auf einem MSD-Symposium anlässlich der Fortbildungsveranstaltung UroAktuell 2019.

Pembrolizumab: Erstlinientherapie bei Urothelkarzinom

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Es ist wichtig, dass vor Beginn der Therapie mit Pembrolizumab ein Test auf PD-L1 durchgeführt wird, berichtete Dr. Stein. Die bisherige Zulassung basierte auf Erkenntnissen aus einer Phase-II-Studie, die vermuten ließen, dass alle Patienten unabhängig von einer PD-L1-Expression von Pembrolizumab profitieren könnten. Weitere klinischen Untersuchungen und die Langzeitdaten aus der Keynote-052 zeigten jedoch, dass Patienten mit CPS ≥ 10 eine bessere Ansprechrate und längeres Gesamtüberleben hatten,

sagte Stein. Für die Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab gibt es diese Einschränkung nicht, sie kann unabhängig von PD-L1-Expression beginnen.

Management immunvermittelter Nebenwirkungen

PD-1-/PDL-1-Immun-Inhibitoren haben ein insgesamt günstiges Nebenwirkungsprofil. Treten jedoch neue unklare bzw. unspezifische Symptome auf, könnten sie ein Hinweis auf immunvermittelte Nebenwirkungen sein. Zur Früherkennung hat sich im Praxisalltag eine engmaschige klinische und laborchemische Kontrolle bewährt, berichtete Stein. Das Management bestehe durch Gabe eines Kortikosteroids bei leichten Symptomen, Unterbrechung der Immuntherapie bei moderaten Nebenwirkungen (Grad II) oder Beenden der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie bei schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad III-IV), lautete das Fazit von Stein.

Nierenzellkarzinom

Nach Angabe von Prof. Roigas ändert sich die Therapielandschaft beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Kombinationstherapien halten Einzug in die klinische Praxis. Aufgrund überzeugender Daten aus der Stu-

die Keynote-426 ist die Kombinationstherapie Pembrolizumab mit Axitinib ein neuer Therapiestandard beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom für alle Risikogruppen.

Pembrolizumab plus Axitinib verlängern das Überleben gegenüber Sunitinib

In der internationalen prospektiven, offenen Phase-III-Studie (Keynote-426) wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom die Kombination aus Immun-Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) plus VEGF-Inhibitor (Axitinib) mit der Sunitinib-Monotherapie verglichen. Unter der Kombinationstherapie wurde ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben erreicht als mit Sunitinib (15,1 vs. 11,1, Monate). Auch das Gesamtüberleben war im Vergleich mit Sunitinib länger: Die Kombinationstherapie reduzierte das Sterberisiko um 47%. Die Vorteile der Kombinationstherapie waren über alle Risikogruppen hinweg konsistent und unabhängig von der PD-L1-Expression. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen dem bekannten Profil der jeweiligen Substanz.

mk ◀

Quelle: Symposium „Immunonkologische Therapie bei urologischen Tumoren“ anlässlich der Fortbildungsveranstaltung UroAktuell 2019 am 05. April 2019 in Berlin. Veranstalter: MSD Sharp & Dohme GmbH.

Aktualisierte Behandlungsleitlinien für Prostatakrebs

ESMO (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie) hat ein E-Update zu Behandlungsleitlinien für Prostatakrebs herausgebracht. Auf Grundlage der Ergebnisse der Studien STAMPEDE und HORRAD wird Strahlentherapie (RT) nun zusätzlich zu einer systemischen Standardbehandlung als Option bei neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakrebs mit geringer Tumormasse empfohlen.

Die Auswertung der Phase-III-Studie STAMPEDE, die 2.000 Patienten umfasste, zeigte, dass bei unselektierten Patienten die Bestrahlung der Prostata das Gesamtüberleben (OS) nicht verbesserte. Allerdings profitierten Patienten mit niedriger Metastasenlast (definiert gemäß den CHAARTED-Kriterien) von der RT – hier verbesserte sich das Gesamtüberleben in drei Jahren von 73% auf 81%. Die Ergebnisse der HORRAD-Studie, die 432 Patienten umfasste, stimmten mit STAMPEDE überein, indem sie keinen OS-Nutzen bei unselektierten Patienten zeigten. Eine Metaanalyse der beiden Studien ergab, dass Prostata-RT das Drei-Jahres-OS bei Männern bei weniger als fünf Metastasen im Knochenscan um 7% verbesserte. ◀

Quelle: European Society for Medical Oncology. eUpdate – Cancer of the Prostate Treatment Recommendations. Published 2 April 2019.

nmCRPC

Zulassungsantrag für Darolutamid

Bayer hat bei der Europäischen Kommission (EMA) einen Zulassungsantrag für Darolutamid zur Behandlung von Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (nmCRPC) eingereicht.

Der Zulassungsantrag basiert auf Daten der Phase-III-Studie ARAMIS zum nmCRPC, die auf dem ASCO-GU Kongress in San Francisco präsentiert und gleichzeitig im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden. Die Daten der ARAMIS-Studie zeigten eine statistisch signifikante Verlängerung des metastasenfreien Überlebens bei Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit einer Androgendepressionstherapie (ADT). ◀

Hydrogel zur modernen Wundbehandlung in der Harnröhre

Insbesondere nach instrumentellen Eingriffen kann es zu Verletzungen der Harnröhrenschleimhaut kommen. Diese können wiederum zu Komplikationen wie Harnröhrenstrikturen aufgrund von Narbenbildung führen. Zu einer narbenarmen Abheilung von Harnröhrenverletzungen trägt InstillaGel® Hydro bei. Das Gel führt zu einer feuchten Wundbehandlung und unterstützt so die Wundheilung sowie die Reduktion der Narbenbildung. Zudem ermöglichen Einmalspritzen eine einfache Anwendung auch durch den Patienten.

Verletzungen und ihre Folgen

Harnröhrenstrikturen als häufige Spätfolge von Schleimhautläsionen werden zu 45% durch transurethrale Interventionen, wie instrumentellem Eingriff, Zystoskopie, Schlitzung, Bougierung und Katheterisierung verursacht [1, 2]. Mögliche Beschwerden der Strikturen sind Blutungen, Infektionen, obstruktive und irritative Miktionsbeschwerden, wiederkehrende Harnwegsinfekte und Harnverhalt. Die Harnstauung kann letztlich in einem irreversiblen Verlust der Nierenfunktion münden. Umso wichtiger ist es, diese Komplikationen aufgrund der bleibenden Verengung der Harnröhre durch eine zügige und möglichst narbenarme Abheilung von Verletzungen zu vermeiden.

Vorteile der feuchten Wundbehandlung

Prinzipiell verläuft die Abheilung von Verletzungen der Harnröhrenschleimhaut ähnlich wie die von Hautwunden auf der Körperoberfläche. Dabei hat sich bei der Behandlung von oberflächlichen Wunden die feuchte Wundbehandlung gegenüber der trockenen durchgesetzt. Bei der trockenen Behandlung verzögert die Bildung von Schorf den Wundverschluss. Dagegen ermöglicht die feuchte Behandlung die Aufnahme von Wundsekret und verhindert das Austrocknen der Wunde. Dadurch bleibt die Schorfbildung aus, es erfolgt eine ungehinderte Migration der Epithelzellen und damit ein schneller Wundverschluss [3]. Das Risiko für Narbenbildung und Harnröhrenstrikturen wird vermindert.

Wundheilung unterstützen

Das Produkt ist erhältlich in der bewährten Farco-Einmalspritze mit abgerundetem Spritzenkonus, die ein leichtes und sicheres Einbringen in die Harnröhre ermöglicht. Dies kann nach der anfänglichen Behandlung durch den Arzt auch vom Patienten selbst durchgeführt werden. ◀

[1] Tritschler S, Roosen A, Fullhase C, et al. 2013. Dtsch Arztebl Int 110(13): 220-226.

[2] Lumen N, Hoebeke P, Willemsen P, et al. 2009. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. J Urol 182(3): 983-987.

[3] Zusammensetzung: Hydroxyethylcellulose (Natrosol), Ectoin, Citronensäure, Natriumchlorid, Dexpanthenol, Allium cepa (Zwiebelextrakt), Polihexanid (20%ige Lsg.), ger. Wasser.

Quelle: FARCO-PHARMA GmbH

Plazomicin – Neue Therapieoption bei komplizierter Blasenentzündung

Eine aktuelle Studie zeigt, dass ein neues Antibiotikum Plazomicin gegen resistente Bakterien dem Reserveantibiotikum Meropenem nicht unterlegen ist. In den USA ist Plazomicin zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis bereits zugelassen. Für den europäischen Markt steht die Zulassung noch aus.

In die Phase-III-Studie wurden 609 Patienten mit kompliziertem Harnwegsinfekt einschließlich Pyelonephritis aufgenommen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Sie erhielten entweder Plazomicin i.v. 15 mg/kg einmal täglich oder Meropenem 1 g alle acht Stunden. Als Studienendpunkte wurden die klinische Heilung und die mikrobiologische Eradikation an Tag 5 der Behandlung festgelegt.

In der Auswertung der primären Wirksamkeitsendpunkte zeigte sich Plazomicin Meropenem nicht unterlegen. Am Tag 5 wurde bei 88% der Probanden der primäre Endpunkt erreicht, unter Meropenem waren es 91,4%. Bei einer Differenz von 3,4 % wurde die zulässige Abweichung nicht überschritten. Auch in Bezug auf die Heilung war Plazomicin signifikant besser als Meropenem: 81,7% zu 70,1%.

Das neue Arzneimittel wird als Infusion verabreicht. Die empfohlene Behandlungsdauer bei komplizierten Harnwegsinfektionen beträgt vier bis sieben Tage. Vor und während der Behandlung ist die Kreatinin-Clearance der Patienten zu überwachen. ▶

Wagenlehner FME, et al. 2019. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. NEJM 380:729-740.

Gonorrhö: Antibiotikaresistenzen erschweren Therapie

Die Behandlung der Gonorrhoe, die lange Jahre mit Standardantibiotika problemlos möglich war, gestaltet sich aufgrund hoher Resistenzraten gegen Azithromycin zunehmend schwierig. Dies zeigen die aktuellen Ergebnisse des Global European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP) des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Gonorrhoe ist die zweithäufigste sexuell übertragbare Infektion in den EU-Ländern. Die Behandlung erfolgt heute nach einer Empfehlung der WHO parenteral mit Ceftriaxon in Kombination mit Azithromycin. Eine erfolgreiche Gonorrhoebehandlung reduziert das Risiko von Komplikationen wie Beckenentzündungen, ektopischen Schwangerschaften, Unfruchtbarkeit oder erhöhte HIV-Infektionsgefahr.

Die anhaltende Resistenz gegen Azithromycin in ganz Europa beeinträchtigt die empfohlene duale Therapie mit Ceftriaxon und Azithromycin. Bislang gebe es keinen verfügbaren Impfstoff, und die Fähigkeit zur Überwachung von Resistenzen sei in einigen Regionen unzureichend. Wenn die gängigen Antibiotika aufgrund von Resistenzen nicht mehr wirken, gibt es nur noch sehr begrenzte Alternativen, für eine erfolgreiche Gonorrhoe-Behandlung. ▶

Quelle: Pressemitteilung des ECDC

Evaluationsstudie zur Entscheidungshilfe Prostatakrebs

Urologische Praxen und Kliniken können noch teilnehmen

Über 7.000 Patienten haben die Entscheidungshilfe Prostatakrebs seit 2016 dafür genutzt, sich online auf ihr Beratungsgespräch beim Urologen vorzubereiten.

Mit der Entscheidungshilfe Prostatakrebs lässt sich das Beratungsgespräch für Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom mit seinen Urologen standardisiert vorbereiten. Die hohen Nutzerzahlen, die gleichmäßige Verbreitung im gesamten Bundesgebiet und die Evaluationsergebnisse belegen den Mehrwert für eine moderne Patientenaufklärung.

Prof. Dr. Dr. Johannes Huber leitet das Projekt von Anfang an. Er betont besonders den leitlinienbasierten hohen Standard der vermittelten Information: „Die Entscheidungshilfe Prostatakrebs erleichtert es im Alltag, unsere hohen Ansprüche an die optimale

Diagnostik und Behandlung auch bei der Patientenberatung umzusetzen. Besonders das Konzept der aktiven Überwachung stellt beim nicht metastasierten Prostatakarzinom hohe Anforderungen an die Betreuung der Betroffenen. Um den Mehrwert hierfür zu belegen, konnten wir die öffentliche Förderung einer deutschlandweiten Evaluationsstudie erreichen.“

In dieser multizentrischen randomisierten Evaluationsstudie (EvEnt-PCA) werden die Patienten zufällig zur Nutzung der Entscheidungshilfe Prostatakrebs zugewiesen oder sie erhalten die gedruckte Broschüre aus dem Leitlinienprogramm Onkologie.

Seit dem Studienbeginn im Juli 2018 haben sich über 100 urologische Praxen und Kliniken beteiligt. Eine Teilnahme weiterer urologischer Praxen und Kliniken ist jederzeit möglich!

Ziel der EvEnt-PCA-Studie ist, den möglichen Nutzen der multimedialen Patienteninformation mit Level I-Evidenz zu belegen. Darauf könnte eine Leitlinienempfehlung aufbauen und so diesen modernen Standard in der künftigen Versorgung verankern.

Weitere Informationen finden Sie unter www.uniklinikum-dresden.de/event-pca. Kontakt: Elke.Hempel@smgf.de; Tel.: 030 284 450 00.

Für fachliche Rückfragen steht der Studienleiter Prof. Dr. Dr. Johannes Huber zur Verfügung johannes.huber@uniklinikum-dresden.de. ◀

Quelle: DGLU

urologen.info

17. Jahrgang 2019

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2018

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungs-bereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

Anzeige