

urologen.info

Ausgabe 3 • Juni 2019 • 17. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

CRPC

Diabeteskontrolle und
Metastasierungsrisiko

Fortgeschrittenes PCa

Veränderung der Komorbidität unter ADT mit GnRH-Agonisten vs. Antiandrogen-Monotherapie

Radikale Zystektomie

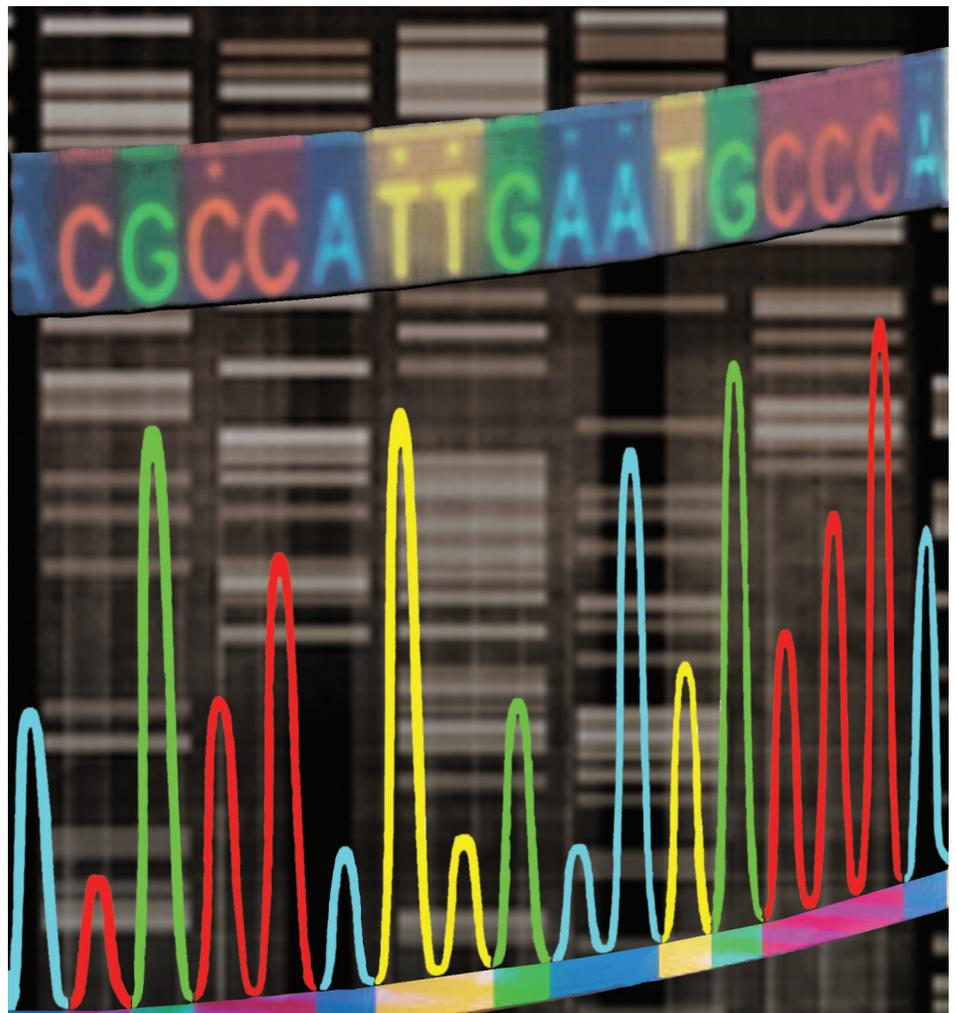
Postoperative Strahlentherapie plus adjuvante Chemotherapie

Urologie

BPS

Strategien für eine medikamentöse Therapie

Blasenentleerungsstörungen bei Frauen mit IC/BPS



www.andrologen.info • www.urologen-infoportal.de

Anzeige

URO-ONKOLOGIE

72-88

PD-1/PD-L1-Immun-Checkpoint-Blockade

Übergewichtigkeit kann Krebspatienten auch zum Vorteil gereichen

Klinisch nodal-positive Prostatakrebs-Patienten

Wann sollte die radikale Prostatektomie im Rahmen einer multimodalen Therapie erwogen werden?

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Nivolumab plus Ipilimumab in der Behandlung von Patienten mit mCRPC

Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Diabeteskontrolle und Metastasierungsrisiko

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Cabozantinib versus Mitoxantron/Prednison mit Schmerzsenkung als primärem Endpunkt

Lokalisierte Hochrisiko-Prostatakrebs

Docetaxel mit Androgensuppression plus Strahlentherapie

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Status des Androgenrezeptorgens im Plasma bei mit Docetaxel behandelten mCRPC-Patienten

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Status des Androgenrezeptorgens im Plasma bei mit Docetaxel behandelten mCRPC-Patienten

Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Enzalutamid bei M0 CRPC mit hohem Metastasierungsrisiko

Metastasierter hormonsensitiver Prostatakrebs

Enzalutamid zusammen mit Androgendeprivationstherapie

Fortgeschrittener Prostatakrebs

Veränderung der Komorbidität unter Androgendeprivation mit GnRH-Agonisten vs. Antiandrogen-Monotherapie

Fortgeschrittener oder metastasierter Krebs im Harntrakt

Saul-Studie zu Atezolizumab bei einer realistischen Patientenpopulation mit teils sehr eingeschränkten Behandlungsoptionen

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

Gemcitabin/Cisplatin-Split versus Gemcitabin/Carboplatin bei Nichteignung der Nierenfunktion für Cisplatin

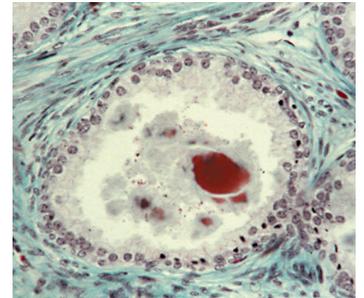
Lokoregionäres Rezidiv nach radikaler Zystektomie

Postoperative Strahlentherapie plus adjuvante Chemotherapie

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Vergleich der Expression von PD-1, PD-L1 und PD-L2 im Primärtumor mit der in metastatischen Läsionen

Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib bei fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom



UROLOGIE

89-94 **Benignes Prostatasyndrom**

Strategien für eine langfristig erfolgreiche medikamentöse Therapie:
Sprechen, **I**ndividualisieren, **N**achverfolgen (SINN)

Ausprägung von Blasenentleerungsstörungen bei Frauen
 mit IC/BPS und/oder myofaszialen Beckenschmerzen

Erneutes Auftreten resezierter Hunner-Läsionen bei Patienten
 mit interstitieller Zystitis

Harninkontinenz nach Schlaganfall
 Effektivität einer neuromuskulären Elektrostimulationstherapie

„Houston, wir haben ein Problem“:
 Das kleine Geschäft unter Weltraumbedingungen

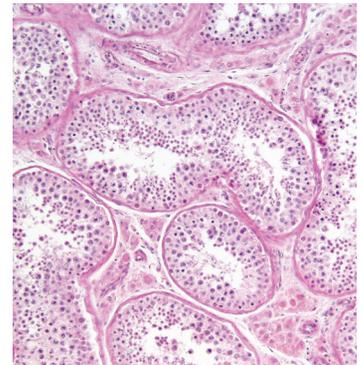


ANDROLOGIE

95-97 **Männergesundheit und Testosteronsubstitution**

Klinefelter-Syndrom:
 Neurologische Effekte einer Androgenbehandlung im Knabenalter

Hoher Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15 bei niedrigem
 Testosteronspiegel kennzeichnend für koronare Herzkrankheit



Pharmaforum / Meldungen / Impressum

98-101 **Denosumab: Patienten profitieren von früher Osteoprotektion**

FDA erteilt Zulassung für Kombination von Avelumab plus Axitinib bei Patienten mit
 fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Abirateronacetat: Aktuelle Daten in der Therapie des metastasierten
 Prostatakarzinoms

Atezolizumab wirksam über alle Altersgruppen hinweg, unabhängig vom
 PD-L1-Status

Metastasiertes Prostatakarzinom (mPC)
 Alle lebensverlängernden Therapien einsetzen

Aus Lubricano® wird InstillaGel® Lubri

Impressum

Anzeige

PD-1/PD-L1-Immun-Checkpoint-Blockade

Übergewichtigkeit kann Krebspatienten auch zum Vorteil gereichen

• Bei 976 Patienten, deren fortgeschrittene Krebserkrankung mit einer Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie behandelt worden war, ermittelten Cortellini et al. eine signifikante Assoziation zwischen Übergewicht (BMI ≥ 25) und günstigen klinischen Ergebnissen.

• Wang et al. sehen in Adipositas den Mediator der Funktionsstörung des Immunsystems und Tumorprogression, dessen Einfluss durch PD-(L)1-Checkpoint-Blockade mit gutem Erfolg ins Gegenteil verkehrt werden kann.

Trotz aller vormals unerreichter Erfolge der PD-(L)1-Blockade bei Krebserkrankungen der Haut, Lunge, Niere, Harnblase etc. ist anhaltender klinischer Benefit noch auf eine Minderheit der behandelten Patienten beschränkt. Um diesen Patientenkreis zu erweitern, werden umfangreiche Anstrengungen unternommen, die Mechanismen der Immunevasions von Tumoren aufzuklären. Dabei wurde das Augenmerk in zahlreichen Studien auf die Tumor-Mikroumgebung sowie die Mutations- oder Antigenlast gelegt. In jüngster Zeit rücken aber auch Patienten-assoziierte Faktoren wie Geschlecht, Alter und Body Mass Index (BMI) hinsichtlich ihres Einflusses auf das Immunansprechen in den Blickpunkt. So ließ sich bei Krebspatienten überraschenderweise eine Korrelation zwischen Übergewicht und der Wirksamkeit von Therapien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren feststellen. In zwei aktuellen Berichten werden die gegensätzlichen und paradoxen Effekte von Adipositas auf das Immunansprechen von Krebserkrankungen im Zusammenhang mit Anti-PD-(L)1-Immuntherapien herausgestellt.

Cortellini et al. (2019) werteten Daten von 976 Patienten mit bestätigter Diagnose einer Krebserkrankung im Stadium IV aus, die sich zwischen September 2013 und Mai 2018 in einem von 17 italienischen Zentren einer Erst- oder Folgelinien-Immuntherapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor unterzogen hatten. Ihr medianes Alter betrug 68 Jahre und das Männer-zu-Frauen-Verhältnis 663/313.

Primärtumore waren: Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (65,1%), Melanome (18,7%), Nierenzellkarzinome (13,8%) und andere (2,4%). In 15% der Fälle lag ein ECOG Performance-Status ≥ 2 vor. Der Anteil Erstlinienbehandlungen mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren betrug 26,6%. Der mediane BMI betrug 24,9 kg/m². Nicht übergewichtig waren 50,4% und übergewichtig/adipös 49,6% der Patienten.

Die objektive Ansprechrates bei übergewichtigen/adipösen Patienten signifikant höher als bei normalgewichtigen Patienten (41,3% vs. 20,9%). Auch deren mediane Zeit bis zum Therapieversagen (9,3 vs. 3,6 Monate), progressionsfreiem Überleben (11,7 vs. 3,7 Monate) und Gesamtüberleben (26,6 vs. 6,6 Monate) war länger (jeweils $p < 0,0001$). Der Vergleich der Gesamtüberlebenserwartung zwischen übergewichtigen, adipösen und nicht übergewichtigen Patienten ist anhand von Kaplan-Meier-Kurven in **Abb. 1** dargestellt.

Wang et al. (2019) wiesen anhand mehrerer Spezies und Tumormodellen nach, dass Adipositas eine verstärkte Immunalterung, Tumorprogression und PD-1-vermittelte T-Zell-Funktionsstörung bewirkt, die zumindest teilweise

durch Leptin hervorgerufen wird. Andererseits bewirkte die PD-1-vermittelte T-Zell-Funktionsstörung bei Adipositas ein deutlich besseres Ansprechen der Tumore auf Immun-Checkpoint-Blockade.

Bei verschiedenen Krebserkrankungen waren die klinischen Ergebnisse einer PD-(L)1-Checkpoint-Blockade bei adipösen Patienten (BMI ≥ 30) erstaunlich besser als bei nicht adipösen Patienten: In einer Kohorte mit 250 Patienten ergab das eine Dauer der Progressionsfreiheit von median 237 Tagen versus 141 Tagen ($p=0,0034$). Gleiches galt für die Dauer des Gesamtüberlebens (median 523 Tage versus 361 Tage (**Abb. 2**; $p=0,0492$)). Eine Zunahme immunbezogener unerwünschter Ereignisse wurde bei adipösen Patienten nicht beobachtet. In einem multivariaten proportionalen Hazard-Modell mit Adjustierungen für den ECOG Performance-Status, die Behandlungslinie, Alter, Geschlecht und Art des Krebses war der BMI immer noch signifikant mit ausgedehnterer progressionsfreier Überlebenszeit und einer verlängerten Gesamtüberlebensdauer assoziiert. Red. ◀

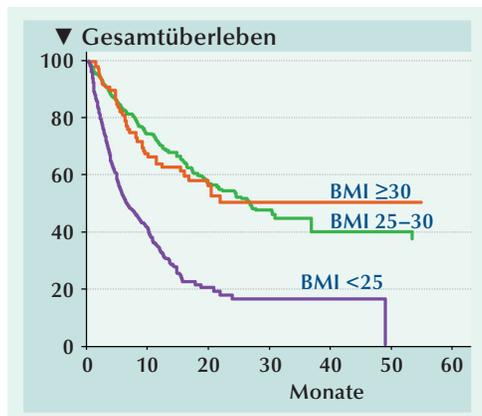


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensdauer gesondert nach den BMI-Bereichen für untergewichtig/normalgewichtig, übergewichtig und adipös (Cortellini et al.).

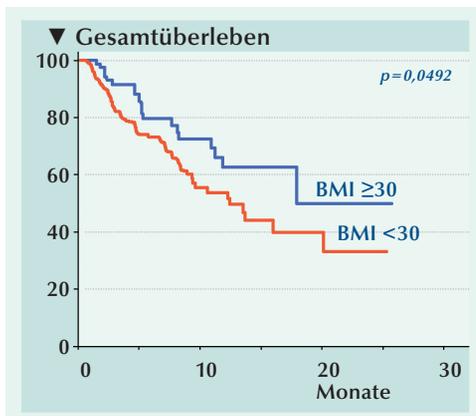


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens von 250 Krebspatienten stratifiziert nach BMI bei Behandlung mit PD-(L)1-Checkpoint-Blockade (n=169 mit BMI < 30 , n=81 mit BMI ≥ 30) (Wang et al.).

Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, et al. 2019. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer* 7: 57.

Wang Z, Aguilar EG, Luna JJ, et al. 2019. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nature Med* 25 141-151.

Anzeige

Klinisch nodal-positive Prostatakrebs-Patienten

Wann sollte die radikale Prostatektomie im Rahmen einer multimodalen Therapie erwogen werden?

- Nicht bei allen Patienten mit Verdacht auf eine Lymphadenopathie liegt eine systemische Krankheit vor.
- Patienten mit der ISUP-Grad-Gruppe 1–3 und/oder vergrößerten pelvinen Lymphknoten haben durch radikale Prostatektomie im Rahmen einer multimodalen Therapie beste Aussicht auf klinische Rezidivfreiheit.
- Männer mit der ISUP-Grad-Gruppe 4–5 und retroperitonealen Lymphadenopathien wiesen schlechte Therapieergebnisse auf und dürften von einer zusätzlichen Operation kaum profitieren.

Bei einem nicht unerheblichen Anteil von Prostatakrebs (PCa)-Patienten besteht bei der Diagnosestellung klinisch der Verdacht auf Lymphadenopathie. Auch für solche Patienten wurde eine Rolle für lokale Therapien – radikale Prostatektomie (RP) inbegriffen – in Erwägung gezogen. Wie die hierfür geeigneten Patienten identifiziert werden könnten, wird in Ermangelung diesbezüglicher prospektiver Daten kontrovers diskutiert. Die Hypothese wurde überprüft, dass nicht alle PCa-Patienten mit klinischen Lymphadenopathien die gleiche Prognose haben, und dass die Lymphknotenlast als prädiktiver Faktor für das Rezidivrisiko fungieren kann.

Das Analysekollektiv umfasste 162 Patienten mit Lymphadenopathien, die an drei Referenzzentren mit RP und Lymphadenektomie behandelt worden waren. Zur Ergebnisbewertung dienten das Auftreten mit herkömmlicher Bildgebung entdeckter Metastasen (klinisches Rezidiv, CR) und die krebspezifische Mortalität (CSM).

Überlebende wurden für median 64 Monate (Interquartilbereich: 56–71) nachverfolgt. Bei 53 Patienten kam es zum CR und 27 Patienten starben an Prostatakrebs. Die Raten an 8-Jahre CR-Freiheit und CSM-freiem Überleben betragen 59% bzw. 80%. Die CRs waren zu 29% pelvin, zu 12% retroperitoneal, zu 37% ossär und zu 22% viszeral lokalisiert. Von den Pati-

enten mit ≤ 2 Lymphadenopathien auf präoperativen Bildgebungen waren 55% acht Jahre CR-frei.

Bei mehr als 2 Lymphadenopathien waren es 38% (Abb. 1; $p=0,049$). Der nodale Durchmesser (<13 mm vs. ≥ 13 mm) hatte keine Auswirkung auf die Rate der 8-Jahre-CR-Freiheit ($p=0,9$). Bei klinischer Lymphadenopathie im Beckenraum erreichten 59% der Patienten eine 8-jährige CR-Freiheit. Bei retroperitoneal gelegenen pelvinen Lymphstationen waren es hingegen nur 27% ($p=0,001$). In univariablen Cox-Regressionsanalysen waren der PSA-Wert bei Diagnosestellung, eine ISUP-Grad-Gruppe

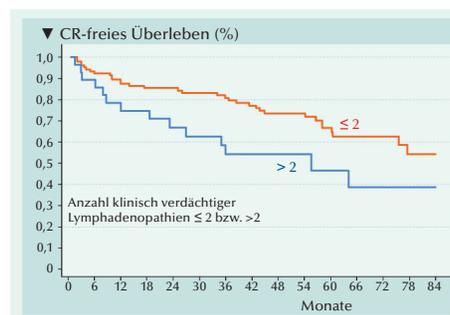


Abb. 1: Freiheit von klinischem Rezidiv (CR) gesondert nach der Anzahl klinisch verdächtiger Lymphadenopathien.

pe 4–5 im Biopsiegewebe und die Anzahl wie auch die Lokalisation vermeintlicher Lymphadenopathien unabhängige Prädiktoren für CR (jeweils $p=0,01$).

Anhand der kompletten Daten zum Ort von Lymphadenopathien, dem PSA-Spiegel bei Diagnosestellung, der ISUP-Grad-Gruppe und der Anzahl Lymphadenopathien von 131 Patienten wurde eine Regressionsbaum-Analyse durchgeführt. Es wurden drei Variablen identifiziert, die geeignet sind, Patienten hinsichtlich ihres CR-Risikos zu stratifizieren: ISUP-Grad-Gruppe, Anzahl positiver Lymphknoten und Ort der involvierten Lymphknoten.

Ferner wurde das Risiko der Patienten, innerhalb von acht Jahren ein CR zu erleiden, in fünf aus der Gesamtkohorte gebildeten Risikogruppen analysiert (Abb. 2).

Red. ◀

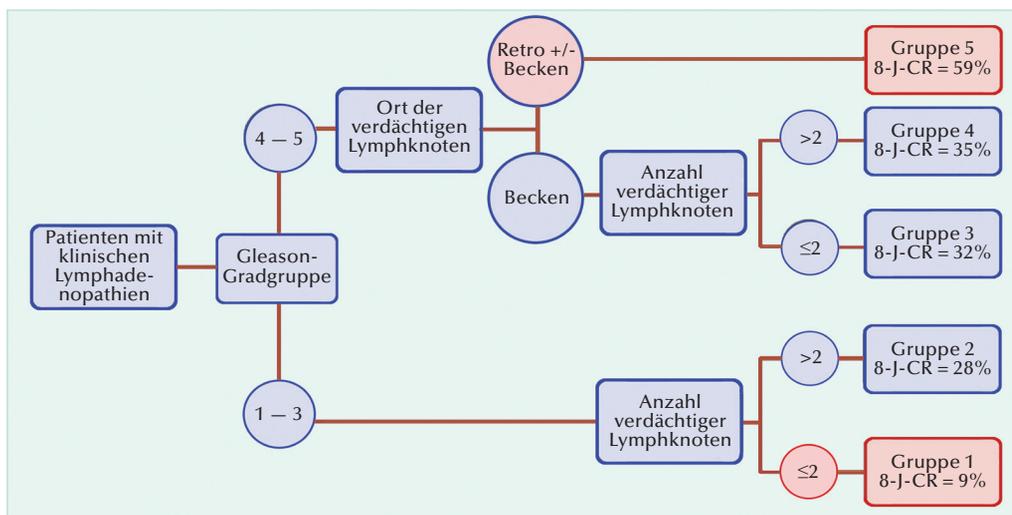


Abb. 2: Risikostratifizierung der Prostatakrebs-Patienten mit klinischen Lymphadenopathien, die sich der radikalen Prostatektomie und Lymphadenektomie unterziehen zur Bewertung des Risikos für klinische Rezidive (CR) innerhalb von 8 Jahren.

Gandaglia G, Soligo M, Battaglia A, et al. 2019. Which patients with clinically node-positive prostate cancer should be considered for radical prostatectomy as part of multimodal treatment? The impact of nodal burden on long-term outcomes. Eur Urol 75:817-825.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Nivolumab (NIVO) plus Ipilimumab (IPI) in der Behandlung von Patienten mit mCRPC

Patienten mit Prostatakrebs haben bislang nur sehr begrenzt von einer Monotherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren profitieren können. Das ist vermutlich auf eine immunologisch „kalte“ Tumormikroumgebung zurückzuführen. Denn im Gegensatz zu einer Reihe anderer Krebsentitäten sind tumorinfiltrierende Lymphozyten im Prostatakrebs vor der Behandlung meist nur spärlich vorhanden. Diese lassen sich allerdings mit geringen Dosen eines CTLA-4-Inhibitors in den Tumor „einfangen“. In der multizentrischen Open-label-Studie CheckMate 650 soll ein vorläufiger Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit mit der Kombination NIVO plus IPI in der Behandlung von mCRPC geführt werden. Auf dem ASCO GU 2019 wurden erste Ergebnisse einer Interimsanalyse öffentlich gemacht.

In der Phase-II-Studie wird die Kombination aus IPI und NIVO bei einer Kohorte Chemotherapie-naiver und einer Kohorte Chemotherapie-vorbehandelter Patienten mit mCRPC geprüft (Abb. 1). Das mediane Alter war 69 Jahre in Kohorte 1 und 65 Jahre in Kohorte 2. In ersterer waren vermehrt Patienten ohne Knochenmetastasen (20% vs. 6,7%). Kohorte 2 war stärker Chemotherapie-belastet – 82% hatten Docetaxel erhalten.

Die Rate des bestätigten Gesamtansprechens (ORR) bei Patienten mit messbarer Krankheit erreichte 25% (8/32) in Kohorte 1 und 10% (3/10) in Kohorte 2 – jeweils 2 (6%) Komplettansprechen. Ein PSA-Ansprechen wurde in Kohorte 1 und 2 bei 17,6% bzw. 10,0% der Patienten ermittelt (14,7% bzw. 5,0% erreichten PSA-Spiegel <0,2 ng/ml).

Biomarkern wie der Tumormutationslast (TMB), PD-L1 $\geq 1\%$, homologe

Rekombinationsdefizienz und DNA-Reparaturdefekten könnte eine Rolle zukommen, um Patienten mit mCRPC zu identifizieren, die wahrscheinlich auf eine Immuntherapie ansprechen. Die exploratorische Biomarker-Analyse ergab insbesondere eine signifikante Assoziation zwischen Ansprechen und der TMB. Bei Patienten mit hoher TMB wurden signifikant höhere ORRs erreicht als bei Patienten mit niedriger TMB. Das betraf in der Chemotherapie-naiven und der Chemotherapie-behandelten Kohorte 50% (5/12) vs. 9,1% (1/11) bzw. 50% (3/6) vs. 0% (0/8) Patienten. **Abbildung 2** veranschaulicht den Vorteil an radiographischem progressionsfreiem Überleben für Patienten mit hoher TMB.

In Kohorte 1 und Kohorte 2 traten bei 39% bzw. 51% der Patienten

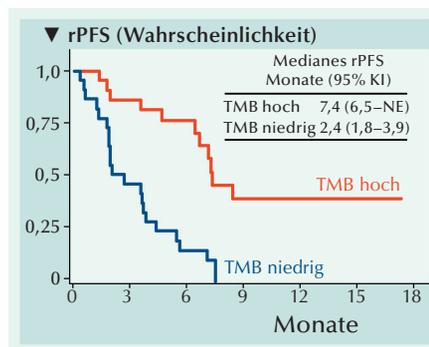


Abb. 2: Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) der vereinten Kohorten 1 und 2 gesondert nach Tumor-Metastasenlast (TMB) hoch und TMB niedrig ($> \leq 74,5$ Mutationen/Patient).

behandlungsbedingte Nebenwirkungen der Grade 3–4 auf – darüber hinaus gab es in beiden Kohorten je ein Grad-5-Ereignis. Red. ◀

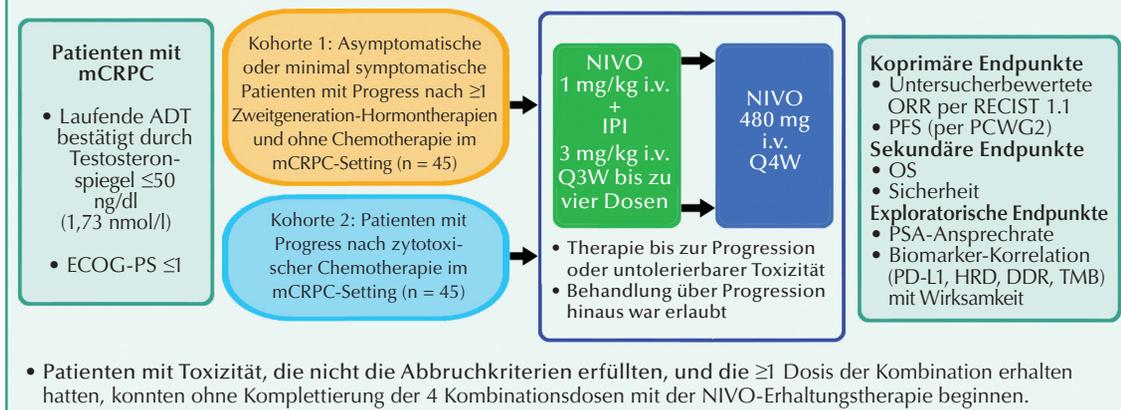
Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, et al. 2019. Initial results from a phase II study of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC; CheckMate 650). J Clin Oncol 37 (7_suppl):142-142.

• Beim mCRPC, für den sich eine Monotherapie mit Immun-Checkpoint-Blockade zuvor als wenig erfolgversprechend erwiesen hatte, wurde bei einem kleinen bedeutsamen Teil vorbehandelter Patienten mit NIVO + IPI Antitumor-Aktivität erzielt.

• Für die Behandlung mit NIVO+IPI eignen sich insbesondere Patienten mit Biomarkern wie hohe Tumormutationslast, homologe Rekombinationsdefizienz und DNA-Reparaturdefekte.

• Eine Herausforderung stellen die mit dem Regime verbundenen toxischen Effekte dar, denen unter Umständen aber mit Veränderungen an der Dosierung oder dem zeitlichen Ablauf der Verabreichung von Ipilimumab begegnet werden kann.

Abb. 1: Studiendesign von CheckMate 650



Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC)

Diabeteskontrolle und Metastasierungsrisiko

- Bei PCa-Patienten, die sich der radikalen Prostatektomie unterzogen, bestand eine signifikante Assoziation der glykämischen Kontrolle (HbA1c-Wert) mit Metastasierung und Kastrationsresistenz.

- Auch wenn sich den aktuellen Daten eine Assoziation zwischen Serumglukosespiegel und der Progression von Prostatakrebs entnehmen lässt, sind umfangreichere Studien mit einem längeren Follow-up erforderlich, um zu verstehen, ob Insulin oder Hyperglykämie dabei von größerer klinischer Bedeutung sind.

Epidemiologische Daten weisen für Diabetiker ein verringertes Risiko für Prostatakrebs (PCa) aus. Andererseits besteht Unkenntnis über etwaige Einflüsse der glykämischen Kontrolle auf die PCa-Progression. Aktuell wurde die Assoziation zwischen Hämoglobin A1c (HbA1c) und langfristigen PCa-Ergebnissen bei Diabetikern untersucht, die sich der radikalen Prostatektomie (RP) unterzogen haben.

In 8 Kliniken wurden aus den Jahren von 2000 bis 2017 diejenigen PCa-Patienten identifiziert, die zum Zeitpunkt der RP Diabetiker waren. Von 1.409 Männern hatten 699 einen HbA1c-Wert <6,5%, 631 einen HbA1c-Wert von 6,5% bis 7,9% und 79 einen HbA1c-Wert ≥8%.

In der bis zu 85-monatigen Nachbeobachtung bestand zwischen den HbA1c-Gruppen bei insgesamt 443 biochemischen Rezidiven (BCR) kein Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum BCR.

Die Zeit bis zur Entwicklung von Kastrationsresistenz wiederum verkürzte sich mit ansteigendem HbA1c-Bereich signifikant ($p=0,047$). Als kontinuierliche Variable, war ein höherer HbA1c-Wert sowohl in uni- als auch multivariabler Analyse mit CRPC assoziiert ($p=0,005$ bzw. $p=0,023$).

Im Nachbeobachtungszeitraum kam es bei insgesamt 59 Männern zur Metastasenbildung, bei 37 zur Kastrationsresistenz und 261 Patienten starben – 31 von ihnen an

PCa. Die Zeit bis zur Metastasierung unterschied sich zwischen den HbA1c-Bereichen nicht. Als kontinuierliche Variable war ein höherer HbA1c-Wert allerdings sowohl in uni- als auch in multivariabler Analyse mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert. ($p=0,008$ bzw. $p=0,031$).

Keine Signifikanz bestand zwischen den drei HbA1c-Gruppen bezüglich der Zeit bis zum Eintritt PCa-spezifischer Mortalität ($p=0,063$). Die Assoziation zwischen der glykämischen Kontrolle und der PCa-spezifischen Mortalität war in univariabler Analyse signifikant, sofern HbA1c als kontinuierliche Variable behandelt wurde ($p=0,018$). Diese Signifikanz verlor sich jedoch in multivariabler Analyse ($p=0,067$).

Die HbA1c-Kategorie war signifikant mit der Gesamtüberlebenszeit korreliert ($p=0,043$; Abb.). Auch bei Behandlung des HbA1c-Werts als kontinuierliche Variable bestand deren Korrelation mit der Gesamt mortalität ($p=0,024$). Diese Signifikanz ging nach Adjustierung für die ISUP-Grad-Gruppe und PSA verloren ($p=0,058$). Red. ◀

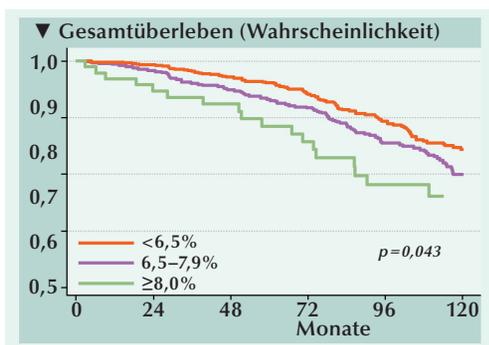


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven der Verteilung des Gesamtüberlebens nach HbA1c-Werten.

Nik-Ahd F, Howard LE, Eisenberg A, et al. 2019. Poorly controlled diabetes increases the risk of metastases and castration-resistant prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy: results from the SEARCH database. Cancer doi: 10.1002/cncr.32141. [Epub ahead of print].

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC):

Cabozantinib versus Mitoxantron/Prednison mit Schmerzsenkung als primärem Endpunkt

- Schmerzlinderung als der primäre Endpunkt von COMET-2 wurde nicht erreicht.

- Die Rate an Schmerzansprechen in Woche 6 und ihre Bestätigung in Woche 12 betrug 15% für Cabozantinib und 17% für Mitoxantron/Prednison.

Bei Patienten mit mCRPC stehen Knochenmetastasen mit entkräftenden Schmerzen und funktioneller Beeinträchtigung im Zusammenhang. Anhand patientenberichteter Ergebnisse sollten Cabozantinib versus Mitoxantron/Prednison bei Männern mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen hinsichtlich der Linderung von Schmerzen als primärem Endpunkt verglichen werden.

In der Phase-3-Studie COMET-2 wurden Männer mit mCRPC und durch Knochenmetastasen bedingten Analgetika (Narkotika) abhängigen Schmerzen, die nach der Behandlung mit Docetaxel und Abirateron oder Enzalutamid progredient geworden sind, mit Cabozantinib vs.

Mitoxantron/Prednison behandelt. Von 119 Patienten waren 61 in den Behandlungsarm mit Cabozantinib 60 mg oral einmal täglich und 58 in den mit Mitoxantron 12 mg/m² dreiwöchentlich plus Prednison 5 mg oral zweimal täglich randomisiert worden.

Obwohl die Planung von 246 randomisierten Patienten ausging, wurde die Aufnahme vorzeitig beendet. Die Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Eine Behandlung erhielten 117 Patienten: 60 davon Cabozantinib und

57 Mitoxantron/Prednison, von denen 87% bzw. 95% die Behandlung nicht fortgesetzt hatten.

Die Primäranalyse ergab keinen signifikanten Unterschied beim bestätigten Schmerzansprechen für Cabozantinib vs. Mitoxantron/Prednison mit Raten von 15% bzw. 17%.

Eine Analyse der prozentualen Veränderung von Baseline für die Schmerz-Scores in Woche 6 als kontinuierliche Endpunkte änderte an den hauptsächlich Befun-

den nichts: Der unterschied zwischen den Mittelwerten betrug 4,6%. Die Compliance der Patienten war vorbildhaft: 100% zu Baseline, 92% in Woche 6 und 82% in Woche 12 erfüllten die vorausgesetzten vier von sieben täglichen Schmerzerfassungen. Der Anteil Patienten mit vollständigen Schmerzbewertungen zu allen drei Zeitpunkten betrug 82%, der mit vollständigen Daten zur Narkotika-Anwendung 70% und der mit kom-

pletten Daten zu Schmerzen und Narkotika-Anwendung 69%. Fehlende Daten von nur 11% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 8,6% im Mitoxantron/Prednison-Arm, die zu einer Klassifizierung als Responder hätten führen können, waren ohne Einfluss. *Red.* ◀

Basch EM, Scholz M, Johann S. de Bono JS, et al. 2019. Cabozantinib versus mitoxantroneprednison in symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase 3 trial with a primary pain endpoint. *Eur Urol* 75:929-937.

Lokalisierter Hochrisiko-Prostatakrebs

Docetaxel mit Androgensuppression plus Strahlentherapie

Patienten mit nicht metastasiertem Hochrisiko-Prostatakrebs (nmHRPCa) werden standardgemäß mit Strahlentherapie (ST) und langfristiger Androgensuppression (AS) behandelt. Auch mit Taxan-Chemotherapie (CT) wurde eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit kastrationresistentem PCa und folgend auch bei Patienten mit kastrationssensitivem PCa erreicht. Mit der RTOG-0521-Phase-III-Studie ging die Radiation Therapy Oncology Group der Hypothese nach, dass eine Chemotherapie mit Docetaxel (CT) in Verbindung mit der Standardtherapie (Androgensuppression [AS] + Strahlentherapie [ST]) bei Patienten mit nicht metastasiertem Hochrisiko-Prostatakrebs (nmHRPC) zu verbesserter Krankheitskontrolle mit verlängertem Gesamtüberleben (OS) führt.

Für die Studie geeignete Patienten (n=563) wurden randomisiert entweder mit AS + ST oder mit AS + ST + CT behandelt und bis zur aktuellen Analyse median 5,7 Jahre nachverfolgt; bzw. 6,1 Jahre bei den 461 überlebenden Patienten.

Die Kaplan-Meier-Analyse des OS ergab 4- und 6-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 88,7% bzw. 80,6% im (AS + ST)- und 93,3% bzw. 86,0% im (AS + ST + CT)-Arm. Die medi-

ane Überlebenszeit war in beiden Armen noch nicht erreicht (Abb.). Die zentral ermittelte 6-Jahresrate für krankheitsspezifisches Überleben betrug im (AS + ST)-Arm 92,0% und 93,4% im (AS + ST + CT)-Arm ($p=0,018$).

Im (AS + ST)- und (AS + ST + CT)-Arm waren die 6-Jahresraten für Krankheitsfreiheit 54,9% bzw. 65,4%. Als mediane Zeit der Krankheitsfreiheit wurden im (AS + ST)-Arm 6,9 Jahre und im (AS + ST + CT)-Arm 8,5 Jahre registriert.

Im (AS + ST)- und (AS + ST + CT)-Arm kam es bei 41 bzw. 26 Patienten zu Fernmetastasen. Demzufolge war die kumulative Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasierung nach 6 Jahren 14,0% bzw. 9,1%.

Fünf Jahre ohne biochemisches Rezidiv zu sein, war für die Patienten in beiden Behand-

lungsarmen gleich wahrscheinlich (75,1% bzw. 78,5%; $p=0,019$).

Bezüglich der Nebenwirkungen, die der Behandlung zuzuschreiben waren, erlitten 53,4%, 20,6% und 1,4% der Patienten im (AS + ST)-Arm Toxizitäten der Grade 2, 3, bzw. 4 als gravierendste unerwünschte Ereignisse. Die entsprechenden Raten für unerwünschte Ereignisse der Grade 2, 3, 4 und 5 im (AS + ST + CT)-Arm beliefen sich auf 28,7%, 37,9%, 25,9% bzw. 0,7%. Toxizitätsunterschiede zwischen beiden Armen, waren insbesondere der größeren hämatologischen Toxizität beim (AS + ST + CT)-Arm geschuldet. Grad-4-hämatologische Nebenwirkungen betrafen 22,3% der Patienten im (AS + ST + CT)-Arm und keine im (AS + ST)-Arm. *Red.* ◀

Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. 2019. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: The randomized phase III NRG Oncology RTOG 0521 trial. *J Clin Oncol* 37:1159-1168.

- Patienten mit nicht metastasiertem Hochrisiko-Prostatakrebs (nmHRPC) profitierten hinsichtlich des Gesamtüberlebens von einer zusätzlichen Chemotherapie mit Docetaxel (Erhöhung der Überlebensrate nach 4 Jahren von 89% auf 93%).

- Bei verlängerter Progressionsfreiheit war die Rate an Fernmetastasen verringert.

- Es bietet sich an, die Option der Docetaxel-Chemotherapie mit ausgewählten, dafür geeigneten nmHRPC-Patienten zu besprechen.

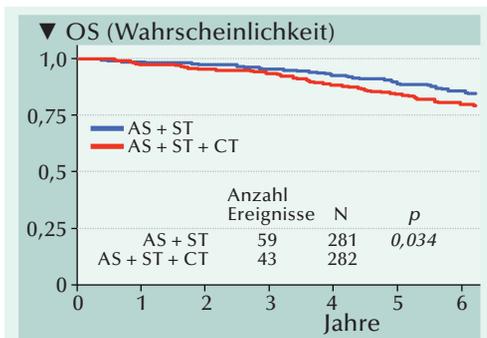


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für (Gesamtüberleben (OS), p -Wert von stratifiziertem log-rank-Test. AS, Androgensuppression; CT, Chemotherapie; ST, Strahlentherapie.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Status des Androgenrezeptorgens im Plasma bei mit Docetaxel behandelten mCRPC-Patienten

• Patienten mit erhöhter Anzahl an AR-Genkopien im Plasma sprechen eher länger auf Docetaxel an als jene mit normaler Anzahl Genkopien.

• mCRPC-Patienten mit normaler Menge an AR-Genkopien im Plasma eignen sich besser für eine antihormonelle Behandlung als jene mit erhöhter Anzahl Genkopien.

• Der AR-Status im Plasma könnte sich als Biomarker für die Therapieauswahl eignen.

Um Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) personalisiert behandeln zu können, wird nach geeigneten Biomarkern gefahndet. Hierfür ist auch die freie (nicht zellgebundene) DNA ins Blickfeld gerückt. So konnten Conteduca, et al. (2017) zeigen, dass der Status des Androgenrezeptorgens (AR) – d.h. die Anzahl AR-Kopien – im Plasma bei CRPC-Patienten bei einer Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid mit verschlechterten Behandlungsergebnissen assoziiert ist. Ob auch eine Verbindung der AR-Kopienzahl im Plasma mit dem Behandlungserfolg bei einer Taxan-Chemotherapie besteht, ist noch nicht untersucht worden. Bei mit Docetaxel behandelten mCRPC-Patienten wurde die Assoziation des AR-Genstatus im Blutplasma mit dem Krankheitsergebnis analysiert. Ferner dienten exploratorische Analysen dem Vergleich der Krankheitsergebnisse nach dem AR-Genstatus im Blutplasma für Patienten, deren Erstlinienbehandlung entweder mit Docetaxel oder einer Antihormontherapie mit Abirateron (Abi) oder Enzalutamid (Enza) erfolgt war.

An 20 Institutionen waren Plasmaproben von mCRPC-Patienten zur Biomarker-Bestimmung mittels Droplet Digital Polymersekettreaktion (ddPCR) gesammelt worden. Die Patienten waren zwischen Mai 2011 und Januar 2017 mit maximal 10 Zyklen Docetaxel i.v. (75 mg/m² Q3W mit Prednison 5 mg Q2D) behandelt worden. Für die exploratorische Analyse wurden Daten aus einer früheren Publikation

(Conteduca V, et al., 2017) herangezogen. Diese Patienten hatten vor der Chemotherapie Abi oder Enza erhalten.

Bei 163 PCa-Patienten konnte der AR-Status im Plasma bestimmt werden. In 113 Fällen war die AR-Kopienzahl als normal und in 50 Fällen als erhöht eingestuft worden.

Die Gesamtüberlebensdauer (OS) war bei den Patienten mit erhöhter AR-Kopienzahl im Plasma signifikant kürzer als bei AR-normalen

rechnungen für OS (Abb. 2) in Abhängigkeit vom AR-Status ergaben für AR-normale Patienten, die mit Abi oder Enza behandelt worden waren, ein signifikant verringertes Sterberisiko. Bei diesen Patienten war auch das Progressionsrisiko signifikant geringer als bei Patienten mit AR-Vermehrung. Mit Docetaxel behandelte Patienten profitierten hingegen von einem verlängerten Therapieansprechen, wenn bei ihnen die AR im Plasma vermehrt waren.

Forest Plots verdeutlichen, dass AR-normale CRPC-Patienten hinsichtlich PFS und OS deutlich von einer Behandlung mit Abi oder Enza gegenüber einer Docetaxel-Chemotherapie profitieren (Hazard Ratio [HR], 2,60 bzw. 1,93). Für Patienten mit AR-Vermehrung war hingegen sowohl hinsichtlich PFS als auch OS die Chemotherapie vorteilhafter (HR, 0,82 bzw. 0,53).

Red. ◀

Patienten (Hazard Ratio [HR]= 1,61, p=0,02) (Abb. 1). Bei der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) wurde diesbezüglich kein Unterschied registriert.

Aus der aktuellen Kohorte wurden 115 Patienten ausgewählt, die mit Docetaxel als Erstlinien-therapie behandelt worden waren. In einer exploratorischen Analyse wurden sie mit 73 zuvor beschriebenen Patienten (Conteduca V, et al., 2017) verglichen, die als Erstlinie Abi/Enza erhalten hatten. Die Kaplan-Meier-

Conteduca V, Wetterskog D, Sharabiani MTA, et al. 2017. Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. Ann Oncol 28:1508–1516.

Conteduca V, Jayaram A, Romero-Laorden N, et al. 2019. Plasma androgen receptor and docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 75:368-373.

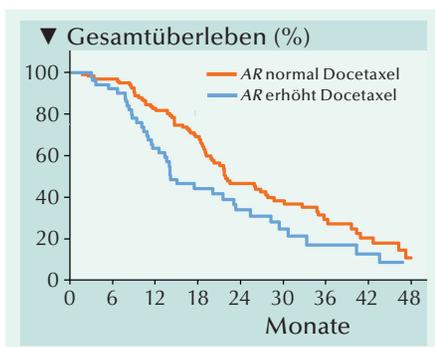


Abb. 1: Assoziation des AR-Status im Plasma mit der Gesamtüberlebensdauer bei mit Docetaxel behandelten CRPC-Patienten.

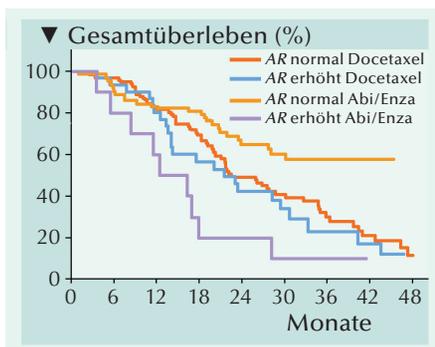


Abb. 2: Assoziation des AR-Status im Plasma mit der Gesamtüberlebensdauer bei entweder mit Docetaxel- oder antihormoneller (Abi oder Enza) Erstlinien-therapie behandelten CRPC-Patienten. Interaktionen zwischen AR-Status und Behandlungsart nach Einbeziehung der Daten von Abirateron- oder Enzalutamid-behandelten Patienten.

Anzeige

Urothelkarzinom

Nicht übereinstimmende Höhe der PD-L1-Expression im Primärtumor und in Metastasenbiopsien

• Bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom stimmt eine hohe PD-L1-Expression im Immunzell-Kompartiment zwischen Primärtumor und metastatischen Läsionen vielfach nicht überein.

• Sollte sich die Entscheidung zu einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren am PD-L1-Expressionsstatus ausrichten, empfiehlt sich die Berücksichtigung einer zeitnahen Metastasenbiopsie.

In einer Reihe von Studien hat sich übereinstimmend erkennen lassen, dass eine hohe Expression von PD-L1 in der Tumor-Mikroumgebung für das therapeutische Ansprechen der Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper nicht erforderlich ist. In diesem Zusammenhang wurde hypothesisiert, dass im Primärtumor und metastatischen Läsionen nicht übereinstimmende dynamische raumzeitliche PD-L1-Expressionsmuster einen prädiktiven Einfluss haben. Zum Nachweis der vermutetermaßen dynamischen PD-L1-Expression in der Tumor-Mikroumgebung sollte bei jeweils denselben Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom das Ausmaß der nicht übereinstimmenden PD-L1-Expression im Primärtumor und in Metastasenbiopsien ermittelt werden.

In der Tumorbank des Levine Cancer Institute wurden Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom diagnostiziert, von denen zusammengehörnde archivierte Proben des Primärtumors und von metastatischen Läsionen vorhanden waren. Immunhistochemische Färbungen beider Proben wurden gesondert nach Tumorzell- und Immunzell-Kompartiment anhand des Prozentsatzes positiver Zellen mit null (PD-L1 = 0%), niedrig (PD-L1 <5%) oder hoch (PD-L1 ≥5%) kategorisiert.

In den Tumorproben wurde eine variierende räumliche Verteilung der PD-L1-Expression registriert. In Primärtumoren und metastatischen Läsionen wurde bei 14,5% bzw. 11,5% der Patienten eine hohe (≥5%) PD-L1-Expression der Tumor-Immunzellen registriert. Für die PD-L1-Expression der Tumorzellen waren es entsprechend 6% bzw. 7,7%. Hohe PD-L1-Expression sowohl im Immunzell- als auch im Tumorzell-Kompartiment wurde nur in 3,6% der Primärtumore und in 2,6% der metastatischen Läsionen

gesehen. In den Immunzell-Kompartimenten des Primärtumors und der metastatischen Läsionen wurde in 56,6% bzw. 79,5% der Proben keine PD-L1-Expression entdeckt. Der Anteil an Null-Expression von PD-L1 war sowohl im Primärtumor als auch in Metastasenbiopsien im Tumorzell-Kompartiment größer als im Immunzell-Kompartiment. *Red. ◀*

Burgess EF, Livasy C, Hartman A, et al. 2019. Discordance of high PD-L1 expression in primary and metastatic urothelial carcinoma lesions. *Urol Oncol* pii: S1078-1439(19)30002-X. [Epub ahead of print]

Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (M0 CRPC)

Enzalutamid bei M0 CRPC mit hohem Metastasierungsrisiko

• Bei M0-CRPC-Patienten mit rapidem PSA-Anstieg bewirkte die Behandlung mit Enzalutamid, das sich Metastasen erst mit signifikanter Verzögerung entwickelten.

• Bis zu einer benötigten antineoplastischen Therapie vergingen im Enzalutamid- und Placebo-Arm 39,6 bzw. 17,7 Monate.

• Bis zur PSA-Progression vergingen entsprechend 37,2 bzw. 3,9 Monate.

Für Patienten mit M0 CRPC und rapidem PSA-Ansteigen infolge Nichtansprechen auf die Androgendeprivationstherapie (ADT) gab es bis vor Kurzem keine alternative Behandlungsoption, um dem erhöhten Metastasierungsrisiko entgegenzuwirken. Da CRPC-Patienten mit Metastasen unter Enzalutamid-Behandlung von einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit profitieren, wurde hypothesiert, dass sich bei M0-CRPC-Patienten entsprechend eine Metastasierung verzögern ließe.

In der PROSPER-Studie der Phase III mit Doppelverblindung wurden Patienten mit M0 CRPC und einer PSA-Verdopplungszeit von ≤10 Monaten im Verhältnis 2:1 unter Fortführung der ADT auf einen Arm mit Enzalutamid und einen Arm mit

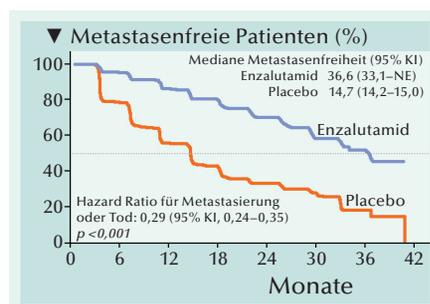
Placebo randomisiert. Als primärer Endpunkt war metastasenfrees Überleben festgelegt worden.

Insgesamt 1.401 Patienten, deren mediane PSA-Verdopplungszeit bei 3,7 Monaten lag, wurden randomisiert. Bis zum 28. Juni 2017 hatten 219 von 933 Patienten (23%) in der Enzalutamid-Gruppe Metastasen oder waren gestorben. In der Placebo-Gruppe waren es 228 von 468 Patienten (49%). Das mediane metastatenfreie Überleben betrug 36,6 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 14,7 Monate in der Place-

bo-Gruppe (Abb.). Die Zeit bis zu einer benötigten anschließenden antineoplastischen Therapie war mit Enzalutamid-Behandlung signifikant länger als bei Placebogabe (39,6 vs. 17,7 Monate; 15% bzw. 48% der Patienten betreffend). Bis zur PSA-Progression bei 22% bzw. 69% der Patienten vergingen 37,2 vs. 3,9 Monate.

Nebenwirkungen der Grade ≥3 traten in der Enzalutamid- und Placebo-Gruppe bei 31% bzw. 23% der Männer auf. *Red. ◀*

Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. 2018. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *NEJM* 378: 2465-2474.



Metastasierter hormonsensitiver Prostatakrebs

Enzalutamid zusammen mit Androgendeprivationstherapie

Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs können von der frühzeitigen Ergänzung der Androgendeprivationstherapie (ADT) mit einer Docetaxel-Chemotherapie oder einer Abirateron-Therapie hinsichtlich verlängertem Gesamtüberleben profitieren. Inwieweit das auch bei einer Ergänzung der ADT mit Enzalutamid mit oder ohne Docetaxel zutrifft, war bislang nicht untersucht worden. Das sollte in der ENZAMET (Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer)-Studie durch Zusatz von Enzalutamid zur Erstlinienbehandlung aus Testosteronsuppression mit oder ohne frühzeitige Docetaxel-Chemotherapie geklärt werden.

In dieser Open-label-Studie der Phase 3 wurden 1.125 Patienten in 83 Zentren auf zwei Gruppen mit Testosteronsuppression plus entweder Enzalutamid (Enza-Gruppe; n=563) oder einem standardmäßigen nicht-steroidalen Antiandrogen (Standard-Gruppe; n=562) randomisiert. Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) festgelegt worden. Dahinter rangierten das anhand des PSA-Spiegels bestimmte progressionsfreie Überleben (PSA-PFS), das klinische PFS und Nebenwirkungen.

Gesamtüberleben: Bis zum Zeitpunkt der aktuellen Analyse waren nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten 102 Patienten in der Enza-Gruppe und 143 Patienten in der Standard-Gruppe gestorben (Hazard Ratio [HR]: 0,67; $p=0,002$) (Abb.). Die Kaplan-Meier-Schätzungen nach drei Jahren ergaben 80% (auf 94 Ereignissen basierend)

in der Enza-Gruppe und 72% (auf 130 Ereignissen basierend) in der Standard-Gruppe.

Progressionsfreies Überleben: Enzalutamid-Effekte auf das PSA-PFS und das klinische PFS waren stärker ausgeprägt als die OS-Effekte. Es traten 174 PSA-PFS-Ereignisse in der Enza-Gruppe gegenüber 333 Ereignissen in der Standard-Gruppe auf (3-Jahresrate an Ereignisfreiheit 67% bzw. 37%, HR: 0,39; $p<0,001$). Bezüglich klinischer PFS gab es 167 Ereignisse in der Enza-Gruppe und 320 Ereignisse in der Standard-Gruppe (3-Jahresrate an Ereignisfreiheit 68% bzw. 41%, HR: 0,40; $p<0,001$).

Subgruppenanalysen: Die Effekte von Enzalutamid auf das OS waren bei Patienten in Subgruppen mit antiresorptiver Knochen-therapie, geplanter früher Docetaxel-Chemotherapie und hochvolumigem Tumor verringert. Nach Adjustierung

mit Mehrfachvergleichen waren die p-Werte für die Heterogenität des Behandlungseffekts von Enzalutamid 0,14 für das Tumolvolumen, 0,14 für frühe Docetaxel-Chemotherapie und 0,06 für die Anwendung von antiresorptiver Knochen-therapie.

Behandlungsdauer: Nach drei Jahren erhielten 62% der Männer in der Enza-Gruppe und 34% in der Standard-Gruppe weiterhin das Behandlungsschema. Bei 133 von 201 Patienten (66%) der Enza-Gruppe und bei 251 von 356 (71%) der Standard-Gruppe waren Krankheitsprogression oder Tod ursächlich für den Abbruch bzw. das Ende der Behandlung.

Nebenwirkungen: Bei 235 Patienten in der Enza-Gruppe traten 385 gravierende Nebenwirkungen auf. In der Standard-Gruppe waren es 297 Ereignisse bei 189 Patienten. Die höhere Anzahl Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Enzalutamid stand im Verhältnis zur längeren Behandlungsdauer. Bei der Häufigkeit der Nebenwirkungen pro Personenjahr bestand Ausgewogenheit. Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren in der Enza-Gruppe häufiger als in der Standard-Gruppe (33 vs. 14). Fatigue war in der Enza-Gruppe häufiger. Anfälle traten bei sieben Patienten der Enza-Gruppe (1%) und bei keinem Patienten der Standard-Gruppe auf. Red. ◀

• Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs, zu deren Androgendeprivationstherapie (ADT) Enzalutamid gegeben wurde, waren innerhalb von drei Jahren signifikant länger PSA- wie auch klinisch progressionsfrei und hatten eine insgesamt längere Überlebenserwartung als Männer, deren ADT mit nicht-steroidaler Antiandrogentherapie ergänzt wurde.

• In der Enzalutamid-Gruppe traten einige zusätzliche toxische Effekte wie Fatigue und ein geringes Anfallrisiko auf.

• Bei Patienten, die zudem frühzeitig eine Docetaxel-Chemotherapie erhielten, war die Ergänzung mit Enzalutamid mit weiteren toxischen Effekten und längerer Progressionsfreiheit aber nicht mit längerem Gesamtüberleben assoziiert.

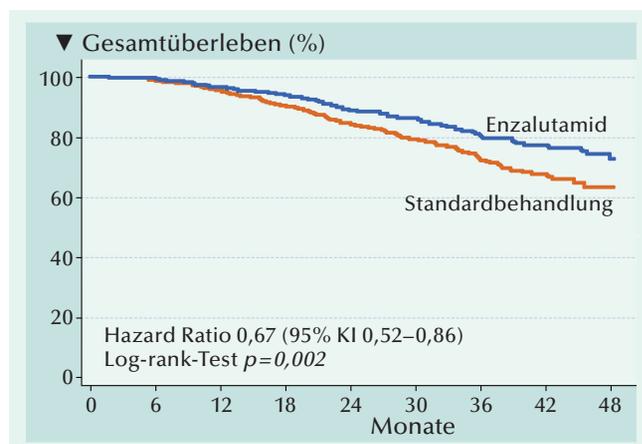


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens bei Patienten, die entweder eine Antiandrogentherapie plus Enzalutamid (Enza-Gruppe) oder die Standardbehandlung mit nicht-steroidaler Antiandrogentherapie (Standard-Gruppe) erhalten haben.

Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. 2019. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.

Fortgeschrittener Prostatakrebs

Veränderung der Komorbidität unter Androgendeprivation mit GnRH-Agonisten vs. Antiandrogen-Monotherapie

• Der kumulative Anstieg an Komorbidität war bei Männern unter Antiandrogen-Monotherapie geringer als bei Männern unter GnRH-Agonisten.

• Anteil an den Veränderungen des CCI hatten insbesondere das Risiko für koronare Herzkrankheit, Diabetes und Schlaganfall.

Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs (PCa) ohne angemessene kurative Behandlungsoption wird zumeist eine Androgendeprivationstherapie (ADT) verordnet. Für die ADT stehen mehrere Verfahren wie die chirurgische Kastration, die nichtsteroidale Antiandrogen (AA)-Monotherapie und die am häufigsten eingesetzten Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten zur Wahl. Jedwede Androgendeprivation ist von unerwünschten Effekten begleitet. So wurden für GnRH-Agonisten insbesondere Hitzewallungen, Gewichtszunahme, Libidoverlust und erektile Dysfunktion und metabolische Risiken beschrieben. Bei AA stehen Brustschmerzen und Gynäkomastie im Vordergrund. Aus einigen Untersuchungen geht hervor, dass GnRH-Agonisten mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko behaftet sein könnten als die Antiandrogen-Monotherapie. Andererseits war nicht sicher, ob es sich dabei nicht um einen Indikationsbias handelt. Gleichwohl wurden ADTs bislang nicht bezüglich ihrer kumulierten Effekte auf die Gesamtkomorbidität miteinander verglichen. Anhand von Daten eines bevölkerungsbasierten Registers wurde bei Männern mit fortgeschrittenem, nicht metastasiertem PCa die Rate an veränderter Komorbidität unter einer ADT mit GnRH-Agonisten versus Antiandrogen-Monotherapie verglichen.

Aus der Prostate Cancer Database Sweden 3.0 wurden Männer mit fortgeschrittenem, nicht metastasiertem PCa identifiziert, die sich primär einer ADT entweder als AA-Monotherapie oder mit einem GnRH-Agonisten unterzogen hatten. In beiden Kollektiven wurden jedem Mann jeweils fünf nach Alter und der Regionalzugehörigkeit übereinstimmende Männer ohne PCa als Vergleichskohorte zugewählt. Die in einem Zeitraum von fünf Jahren vor bis fünf Jahre nach Beginn einer ADT angewachsene kumulative Komorbidität wurde mit dem Charlson Comorbidity Index (CCI) bemessen.

Die Studienpopulation umfasste 2.078 Männer mit AA-Monotherapie und 4.878 Männer mit GnRH-Agonisten zusammen mit 9.337 bzw. 21.808 Männer ohne PCa in den entsprechenden Vergleichskohorten. Die medianen Nachbeobachtungszeiten für die mit AA und die mit GnRH-Agonisten behandelten Männer betragen 3,0 bzw. 3,7 Jahre. Letztere Teilnehmer waren geringfügig älter als die AA-behandelten Männer, hatten einen niedrigeren Bildungsgrad, waren seltener verheiratet und hatten bei der Diagnosestellung ungünstigere klinische Merkmale. Im AA-Arm war der Bildungsstand höher und im GnRH-Arm niedriger als in den jeweiligen Vergleichskollektiven.

Die Veränderungen der mittleren kumulativen CCI sind für die vier Kohorten über ein 10-Jahre-Intervall in der **Abbildung** dargestellt. Es umfasst bei den Gruppen mit AA- oder GnRH-Therapie einen Zeitraum von fünf Jahren vor und fünf Jahren nach Beginn der jeweiligen ADT und bezieht sich bei den Vergleichskohorten auf einen parallelen Lebensabschnitt. Die Verläufe vor Einleitung der ADT gleichen sich bei den PCa-Patienten und den Vergleichskohorten weitgehend. Nach Beginn der ADT stieg der mittlere CCI in der AA-Kohorte in etwa parallel zu dem der in Vergleichsko-

horte an. Dagegen zeigt sich eine erhöhte Rate des CCI-Anstiegs bei den mit GnRH-Agonisten behandelten Männern gegenüber ihrer Vergleichskohorte. Eine multivariable Regressionsanalyse lässt erkennen, dass bei den Männern unter GnRH-Agonisten die Überschussrate der CCI-Veränderung nach Beginn der ADT höher ausfällt als bei Männern unter AA-Monotherapie (5,7% pro Jahr; $p < 0,001$).

Das Muster der Krankheiten, die zu den CCI-Veränderungen beitragen, unterschied sich in den vier Gruppen vor ADT-Beginn kaum. Das änderte sich unter der ADT beachtlich: insbesondere für chronische Herzinsuffizienz (GnRH, 12%; AA, 6%) und Apoplex (GnRH, 10%; AA, 6%).

Anteil an den differenten Veränderungen des CCI unter ADT hatten insbesondere das Risiko für koronare Herzkrankheit, Diabetes und Schlaganfall bei den Männern unter GnRH-Agonisten gegenüber denen unter AA. In der GnRH-Gruppe war auch das Demenzrisiko im Vergleich zur AA-Gruppe erhöht. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. *Red. ◀*

Beckmann K, Garmo H, Adolfsson J, et al. 2019. Androgen deprivation therapies and changes in comorbidity: A comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and antiandrogen monotherapy as primary therapy in men with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 75:676-683.

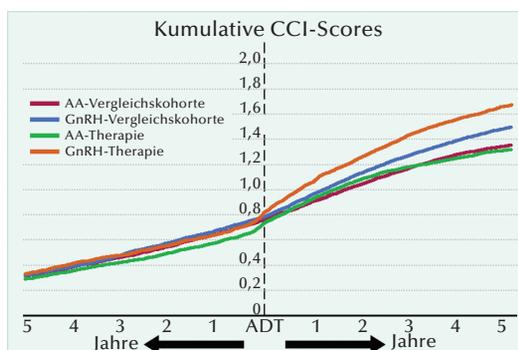


Abb.: Kumulative Veränderungen des mittleren Charlson Comorbidity Index (CCI)-Score bei Männern unter Antiandrogen (AA)-Monotherapie oder GnRH-Agonisten in der Zeit vor und nach dem Datum, zu dem die ADT begonnen wurde. Die Analyse ihrer jeweiligen nach Alter und Regionalzugehörigkeit übereinstimmenden Vergleichskohorte erfolgte für den entsprechenden Zeitraum.

Fortgeschrittener oder metastasierter Krebs im Harntrakt

SAUL-Studie zu Atezolizumab bei einer realistischen Patientenpopulation mit teils sehr eingeschränkten Behandlungsoptionen

In Studien wie IMvigor211 waren Patienten mit einem metastasierten Karzinom im Harntrakt zumeist nicht eingeschlossen, wenn sie einen ECOG Performance-Status >1 hatten. Auch Autoimmunerkrankungen, symptomatische Hirnmetastasen, Nierenversagen und nicht-urotheliale Histologie waren Ausschlusskriterien. Solche schwer behandelbaren Patienten kommen in der klinischen Praxis jedoch häufig vor. Insofern bedarf die Eignung dieser realen Patientenpopulation für eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockade belastbarer klinischer Evidenzen. Dem wird die SAUL-Studienpopulation insofern gerecht, als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothel- oder Nicht-Urothelkarzinom des Harntrakts mit eingeschlossen sind, bei denen Atezolizumab zwar indiziert, aber bislang nicht konsequent evaluiert worden ist.

Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothel-/Nicht-Urothelkarzinom im Harntrakt und ein bis drei vorherigen Therapien, die einen Progress erlitten hatten, wurden in Zentren mehrerer Kontinente mit Atezolizumab behandelt. Geeignet waren auch Patienten mit Niereninsuffizienz, behandelten ZNS-Metastasen oder stabilen kontrollierten Autoimmunerkrankungen – 98% waren mit Platin vorbehandelt. Primärer Endpunkt der Studie war Sicherheit.

Von 997 rekrutierten Patienten waren 35%, die zumindest einer der Nichteignungskategorien von IMvigor211, entsprachen – darunter 10% mit ECOG Performance-Status 2. Von 40 zu Baseline Kortikosteroide einnehmenden Patienten, hatten drei (8%) auch ZNS-Metastasen. Acht von 101 Patienten (8%) mit ECOG Performance-Status

2 erhielten zu Baseline Kortikosteroide. In der Gesamtpopulation waren es 4%.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 555 Patienten gestorben. Die Gesamtüberlebensdauer (OS) betrug 8,7 Monate. Überlebensraten von sechs Monaten und einem Jahr hatten 60% bzw. 41% der Patienten erreicht. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer betrug nach 797 aufgetretenen Progressionen 2,2 Monate und 2,8 Monate gemäß modifiziertem RECIST.

Als Gesamtansprechrate (ORR) wurden nach RECIST 13% registriert – davon 3% Komplettansprechen. Die Krankheitskontrollrate (DCR) betrug 40% und die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) ist noch nicht reif.

In den Subgruppen mit schwer behandelbaren Patienten stand die Effektivität in etwa im Einklang mit den Ergebnissen in der SAUL-Ge-

samtpopulation (Abb.). Ausnahmen waren kürzeres Gesamtüberleben (OS) bei ZNS-Metastasen und signifikant verschlechterte OS, PFS, ORR sowie DCR bei den Patienten mit ECOG PS 2.

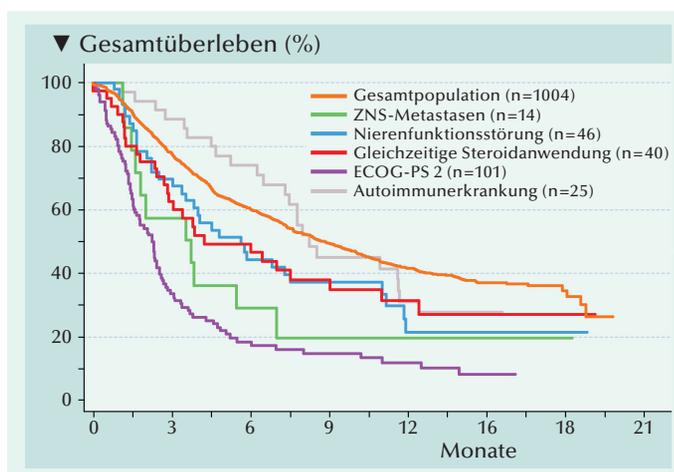
Bei einer Subpopulation, die der in IMvigor211 entspricht, betrug das mediane OS 10,0 Monate, die 6-monatige OS-Rate 65% und die 1-Jahres OS-Rate 46%. Die ORR erreichte 14% mit 4% Komplettansprechen.

Nebenwirkungen jeglichen Grades hatten 880 Patienten (88%). Am häufigsten waren Asthenie, Fatigue, Appetitlosigkeit, Harntraktinfektion und Anämie. Sie wurden vom Untersucher in 53% der Fälle als behandlungsbedingt eingestuft. Dazu gehören auch 13% der Grad-3-Nebenwirkungen, von denen 45% der Patienten betroffen waren. Es bestand der Hinweis darauf, dass behandlungsbedingte Nebenwirkungen häufiger bei Patienten mit Autoimmunerkrankung als in der Gesamtpopulation auftreten, und dass Grad-3-Nebenwirkungen bei Patienten vermehrt sind, die zu Baseline Kortikosteroide erhielten. Im Großen und Ganzen waren die Inzidenzen der Nebenwirkungen in den meisten Subgruppen denen in der Gesamtpopulation vergleichbar. Es gab kein Anzeichen erhöhter Toxizität bei Patienten mit ECOG-PS 2.

Anhand der SAUL-Studie wird bei einer im klinischen Betrieb realistischen Patientenpopulation nachgewiesen, dass Atezolizumab bei Patienten mit Karzinomen im Harntrakt tolerierbar und effektiv ist, auch wenn Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz oder Immunerkrankungen vorliegen.

• Die SAUL-Ergebnisse liefern den Evidenznachweis für die Indikation von Atezolizumab auch bei einem erweiterten Spektrum schwer behandelbarer Patienten, wie sie in der klinischen Praxis alltäglich vorkommen.

• Die antineoplastische Effektivität in SAUL entsprach der, die für Atezolizumab in der IMvigor211-Phase-III-Studie und in anderen klinischen Studien mit PD-L1- und D-1-Inhibitoren festgestellt worden ist.



Red. ◀

Sternberg CN, Loriot Y, James N, et al. 2019. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. Eur Urol 76:73-81.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

Gemcitabin/Cisplatin-Split versus Gemcitabin/Carboplatin bei Nichteignung der Nierenfunktion für Cisplatin

• Gemcitabin/Cisplatin-Split könnte sich gegenüber Gemcitabin/Carboplatin als die bessere Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom erweisen, deren Nierenfunktion Cisplatin eigentlich ausschließen würde.

• Zuvor bedarf es allerdings bestätigender Ergebnisse aus einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit einer umfangreichen Studienpopulation.

• Auch ohne Bezug zum Studienziel fällt auf, dass in der analysierten Population die GCsplit-Behandlung von Cisplatin-tauglichen Patienten der mit GC bei Cisplatin-geeigneten Patienten überlegen war.

Die kombinierte Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin ist Standard-Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Aufgrund der Nichteignung von Cisplatin bei Patienten mit unzureichender Nierenfunktion wird Cisplatin oft durch Carboplatin ersetzt. Dessen gleichwertige Eignung wird allerdings in Zweifel gezogen. Insofern war für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und fehlender Eignung für Cisplatin unlängst ein Gemcitabin/Cisplatin-Split (GCsplit)-Protokoll angeregt worden, bei dem die Cisplatin-Dosis auf zwei Tage (z. B. auf die Tage 2 und 3 oder die Tage 2 und 9) verteilt wird. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und für Cisplatin untauglicher Nierenfunktion wurde der Effekt eines GCsplit-Protokolls retrospektiv anhand von Überlebensparametern mit denen eines GCarbo-Protokolls verglichen.

Die Krankenakten von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die sich zwischen 2008 und 2015 aufgrund einer glomerulären Filtrationsrate von ~ 40-60 ml/min der Behandlung mit GC Split oder GCarbo unterzogen hatten, wurden eingesehen und ausgewertet. Als Referenzgruppe dienten entsprechende Patienten mit normaler Nierenfunktion, die GC erhalten hatten.

Ausgewogenheit der Studienpopulation: Von insgesamt 41 ermittelten Patienten waren 10 mit GCsplit, 16 mit GCarbo und 15 mit GC behandelt worden. Zwischen der GCsplit- und der GCarbo-Gruppe bestanden keine Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter, der medianen Anzahl erhaltener Zyklen, Ort des Primärtumors, Resektion

des Primärtumors und der Rate als Zweitlinienanwendung. Signifikanten Unterschieden bei der geschätzten glomerulären Filtrationsrate entsprach keine signifikante Differenz bei der anhand der Körperoberfläche bereinigten 24 Stunden-Kreatinin-Clearance.

Tumorgröße als Ansprechkriterium: Die Gesamtansprechraten (ORR) mit Komplettansprechen (CR) und partiellem Ansprechen (PR) betragen in der GCsplit-, GCarbo- und GC-Gruppe 80%, 56% bzw. 67% (keine Signifikanz). Als Komplettansprechen wurden in den drei Gruppen GCsplit, GCarbo und GC 20%, 19% bzw. 33% gewertet. Sowohl in der GCarbo- als auch der GC-Gruppe verschwanden relativ kleine Tumoren bei Komplettremission vollständig.

im Median 47,6%, 22,0% bzw. 20,7% der Patienten mit GCsplit-, GCarbo- und GC-Behandlung. Ihre medianen PFS erreichten 9,9, 6,4, bzw. 5,3 Monate.

Auch hinsichtlich Gesamtüberleben profitierten die Patienten von einer GCsplit-Behandlung signifikant mehr als bei einer GCarbo-Behandlung. Die Überlebensraten nach einem Jahr betragen in der GCsplit-, GCarbo- und GC-Gruppe 80,0%, 55,1% bzw. 33,9%. Die entsprechende mediane Überlebensdauer erreichte 18,1, 12,5 bzw. 11,2 Monate (Abb.).

Unerwünschte Ereignisse: Alle mit GCsplit behandelten Patienten hatten Neutropenien der Grade 3 oder 4 – 80% davon waren Grad-4-Neutropenien. In der GCarbo-Gruppe war hingegen von 81% Neutropenien der Grade 3 und 4 nur jede vierte von Grad 4. In der GCarbo-Gruppe hatten alle Patienten Grad-2- oder schwere Anämie – ein Fall von Grad-4-Anämie. Von den GCsplit-behandelten Patienten hatten 20% Grad-1-Anämie und keiner Grad-4-Anämie. Bezüglich Thrombozytopenie unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant. Red. ◀

Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben:

Die Daten für PFS und OS aller drei Gruppen basieren auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Die Patienten mit GCsplit-Behandlung waren signifikant länger progressionsfrei als die Patienten in der GCarbo-Gruppe ($p=0,0404$). Progressionsfreiheit nach einem Jahr erreichten

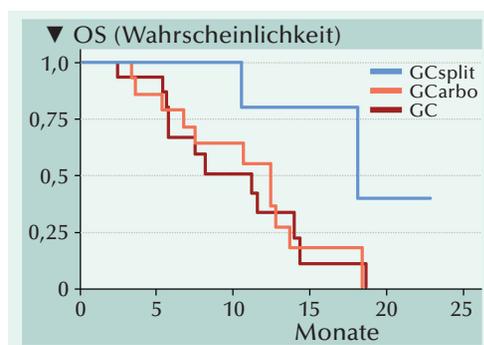


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens von mit Gemcitabin/Cisplatin (GC)-, GCsplit- oder Gemcitabin/Carboplatin (GCarbo)-behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom.

Izumi K, Iwamoto H, Yaegashi H, et al. 2019. Gemcitabine plus cisplatin split versus gemcitabine plus carboplatin for advanced urothelial cancer with cisplatin-unfit renal function. *in vivo* 33:167-172.

Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib bei fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-426 mit zuvor nicht systemisch behandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ergab bei Patienten, die mit Pembrolizumab plus Axitinib behandelt wurden gegenüber Sunitinib-behandelten Patienten eine signifikant längere Gesamtüberlebensdauer, eine längere Progressionsfreiheit und eine signifikant höhere objektive Ansprechrare.

Vorteile für Pembrolizumab plus Axitinib ergaben sich in allen IMDC-Prognosekategorien und unabhängig von der PD-L1-Expression.

Die Kombination von Pembrolizumab plus Axitinib hatte in einer Phase-1b-Dosisfindungsstudie bei Patienten mit noch nicht systemisch behandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) deutliche Antitumor-Aktivität erkennen lassen. Um zu ermitteln, ob Pembrolizumab plus Axitinib bei nicht systemisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NZK zu besseren Ergebnissen führt als der aktuelle Standard mit Sunitinib, wurde die Phase-III-Studie KEYNOTE-426 (Abb. 1) durchgeführt.

In der Open-label-Studie auf Phase-III-Ebene, wurden 861 Patienten mit bis dato unbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem NZK auf einen Behandlungsarm mit Pembrolizumab plus Axitinib (n=432) und einen Behandlungsarm mit Sunitinib (n=429) randomisiert. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in der Intention-to-treat-Studienkohorte. Als hauptsächlich sekundärer Endpunkt war die objektive Ansprechrare festgelegt worden.

Gesamtüberleben: Das Risiko zu sterben war in der Pembrolizumab-Axitinib-Gruppe um 47% niedriger als in der Sunitinib-Gruppe (HR: 0,53; $p < 0,0001$). Für den Pembrolizumab+Axitinib-Arm ergab sich eine 12-Monate-Gesamtüberlebensrate von 89,9% gegenüber 78,3% im Sunitinib-Arm. Die entsprechenden 18-Monate-Daten waren 82,3% bzw. 72,1%. In beiden Behandlungsarmen war die me-

diane Überlebensdauer noch nicht erreicht worden.

Progressionsfreies Überleben: Im Pembrolizumab+Axitinib-Arm waren die Patienten median 15,1 Monate frei von Progression, während es im Sunitinib-Arm lediglich 11,1 Monate waren (Abb. 2). Das Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Tod errechnete sich zu 0,69; $p < 0,001$. Vorteile für Pembrolizumab plus Axitinib wurden in allen Kategorien des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikos, der PD-L1-Expression und des Karnofsky Performance-Status registriert.

Objektive Ansprechrare: Auf die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib sprachen 59,3% und auf Sunitinib 35,7% der Patienten an ($p < 0,001$). In ersterer Gruppe hatten 5,8% der Patienten und in zweiter Gruppe 1,9% der Patienten ein Komplettansprechen.

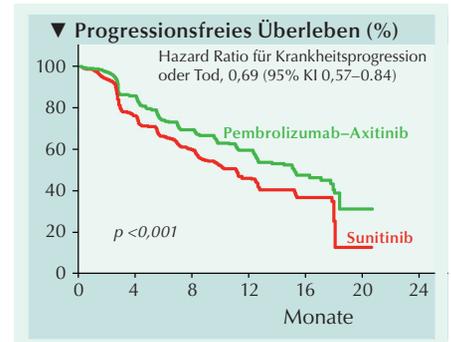


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten, die am Leben und frei von Krankheitsprogression waren.

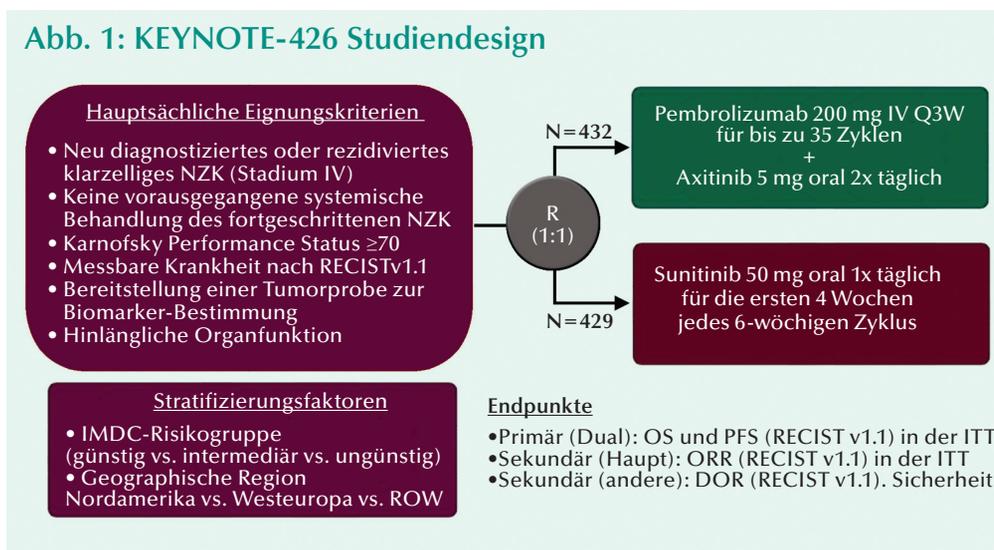
Dauer des Ansprechens: Im Pembrolizumab+Axitinib-Arm war die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. Sie betrug 15,2 Monate im Sunitinib-Arm. Der Prozentsatz an Patienten mit nach einem Jahr anhaltendem Ansprechen betrug im Pembrolizumab-Axitinib-Arm 70,6% und 61,6% im Sunitinib-Arm.

Sicherheit: Schwerwiegende behandlungsbezogene Nebenwirkungen traten bei 62,9% der Patienten im Pembrolizumab+Axitinib-Arm und bei 58,1% der Patienten im Sunitinib-Arm auf. Unerwünschte Ereignisse jeder Ursache führten im Pembrolizumab+Axitinib-Arm bei 30,5% der Patienten zum Absetzen einer der beiden Substanzen, bei 10,7% der Patienten zum Absetzen beider Substanzen, bei 69,9% der Patienten zur Unterbrechung einer der Substanzen und bei 20,3% der Patienten zur Dosisreduzierung von Axitinib.

Red. ◀

Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. 2019. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. New Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa1816714

Abb. 1: KEYNOTE-426 Studiendesign



Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Vergleich der Expression von PD-1, PD-L1 und PD-L2 im Primärtumor mit der in metastatischen Läsionen

Molekulare Biomarker werden in der klinischen Praxis zumeist in Gewebeproben von Primärtumoren nachgewiesen und bestimmt. Das ist zumindest praktisch, da das Untersuchungsmaterial nach chirurgischer Behandlung ohnehin verfügbar ist. Andererseits wird außer Acht gelassen, dass die Immun-Checkpoints im Primärtumor und in davon abstammenden metastatischen Tumoren unterschiedlich exprimiert sein könnten. Bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK) wurde die Expression von PD-1, PD-L1 und PD-L2 im Primärtumor mit der in Metastasen verglichen.

Die immunhistochemische Farbintensität wurde mit Null (0), schwach (1+), moderat (2+) und stark (3+) bewertet. Als positiv galten Proben mit >5% der tumorinfiltrierenden T-Zellen (PD-1) oder Tumorzellen (PD-L1 und PD-L2) mit Farbintensität $\geq 1+$.

Von 83 Patienten der insgesamt 163-köpfigen Kohorte lagen Gewebeproben des Primärtumors und von metastatischen Läsionen paarweise vor. In 80 Fällen war nur metastatisches Gewebe verfügbar.

In der Gesamtkohorte wurde bei 76 Patienten (46,6%) immunhistochemisch markiertes PD-1 hauptsächlich auf der Zellmembran von tumorinfiltrierenden Immunzellen nachgewiesen. Für PD-L1 und PD-L2-positive Tumorzellen waren bei 53% bzw. 43% der Patienten erkennbar. PD-1-Positivität war mit Lymphknoten-, Gehirn- und viszeralen Metastasen signifikant assoziiert, während PD-L1-Positivität mit Lymphknoten- und Knochenmetastasen signifikant korreliert war.

Von den 83 Primärtumoren waren 26 (31,3%) PD-1-positiv. Unter den 163 metastatischen Läsionen waren es 73 (42,0%). Signifikante Unterschiede wurden zwischen der PD-1-Expression in Primärtumoren und in Lymphknoten-, Lungen-, Gehirn und viszeralen Metastasen registriert. Für die PD-L1-Expression wurden signifikante Unterschiede zwischen Primärtumor und Lymphknoten-, Lungen- und Knochenmetastasen ausgewertet.

Bei der Kohorte mit jeweils beiden Gewebeproben bestand eine 57,8%ige Übereinstimmung der PD-1-Expression zwischen Primärtumor und Metastasen ohne signifikante Intensitätsunterschiede. Die entsprechende Konkordanzrate für PD-L1 betrug nur 32,5%.

Die Expressionsunterschiede wurden hinsichtlich ihrer Bedeutung bewertet, prädiktive Aussagen für die Überlebenseffekte für Patienten mit Immun-Checkpoint-Blockade-Therapie treffen zu können. Im Beobachtungszeit-

raum wurde die Krankheit bei 156 Patienten (95,7%) progredient und 95 Patienten (58,3%) waren gestorben. Als medianes progressionsfreies Überleben (PFS) wurden 23,0 Monate (Interquartilbereich [IQR]: 9,0–46,0) erreicht. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 36,0 Monate (IQR: 16,0–70,0). Bei 64 Patienten mit Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie, beliefen sich PFS und OS auf 21,0 bzw. 52,0 Monate.

In der Gesamtkohorte (n=163) hatten Patienten mit PD-1-Expression entweder im Primär- oder metastatischen Tumor signifikant längere Progressionsfreiheit als Patienten ohne PD-1-Expression (Abb.). Für das Gesamtüberleben ergab sich keine entsprechende Signifikanz. Ebenfalls keine statistisch signifikanten Assoziationen ergaben sich zwischen der PD-L1- wie auch der PD-L2-Expression und den klinischen Ergebnissen. In metastatischen Tumoren war weder die Expression von PD-1, von PD-L1 noch von PD-L2 mit PFS oder OS assoziiert.

Bei Patienten mit paarweise vorhandenen Gewebeproben (n=83) war die PD-L1-Expression im Primärtumor numerisch mit der PFS und statistisch mit OS assoziiert. Seine Expression in metastatischen Läsionen stand nicht mit der PFS und dem OS im Zusammenhang. Weder PD-1 noch PD-L2 hatten bei Patienten mit paarweisen Analysen Einfluss auf PFS und OS. Red. ◀

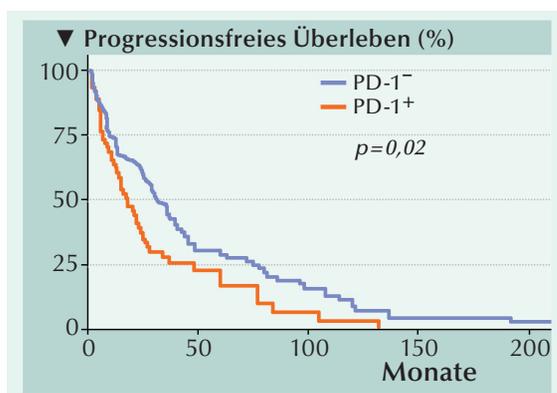


Abb.: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Gesamtpopulation in Abhängigkeit von der PD-1-Expression entweder im Primär- oder metastatischen Tumor.

• Bei mNZK-Patienten bestanden zwischen Primärtumor und metastatischen Tumoren deutliche Unterschiede in der Expression von PD-1, PD-L1 und PD-L2.

• Die Effektivität einer PD-1/PD-L1-Immuntherapie bei Patienten mit mNZK könnte eher mit der Immun-Checkpoint-Expression in metastatischen Läsionen als mit der im Primärtumor assoziiert sein.

Zhang X, Yin X, Zhang H, et. al. 2019. Differential expressions of PD-1, PD-L1 and PD-L2 between primary and metastatic sites in renal cell carcinoma. BMC Cancer 19:360.

Benignes Prostatasyndrom

Strategien für eine langfristig erfolgreiche medikamentöse Therapie: Sprechen, Individualisieren, Nachverfolgen (SINN)

Matthias Oelke¹, Martin Burkart²¹ Klinik Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, St. Antonius Hospital, Gronau² Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Ettlingen

Einleitung

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist die häufigste urologische Erkrankung bei Männern ≥ 50 Jahre. Das BPS ist gekennzeichnet durch eine variable Ausprägung der BPS-Komponenten Prostatavergrößerung, Blasenauflastungsobstruktion und Symptome des unteren Harntrakts, den sog. Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Während die Prostatavergrößerung und Blasenauflastungsobstruktion vom Patienten unbemerkt bleiben, sind insbesondere die Blasenspeichersymptome (imperativer Harndrang, Pollakisurie, Nykturie und Dranginkontinenz) für den Leidensdruck der von BPS betroffenen Männer verantwortlich. Aus diesem Grund befinden sich in urologischen Praxen oft Männer mit Blasenspeichersymptomen. In Deutschland sind aktuell etwa 5 Millionen Männer vom BPS betroffen, von denen sich etwa die Hälfte in ärztlicher Behandlung befindet. Etwa 50-60% der von BPS-betroffenen Männern haben neben Symptomen des unteren Harntrakts auch eine begleitende erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung oder verminderte Libido. Mit steigender Prävalenz des BPS mit steigendem Lebensalter

Tabelle 2: Aktuelle Verwender

	α -Blocker (n=80)	5ARI (n=81)	PRO 160/120 (n=81)
Dauer der aktuellen Behandlung (Jahre) ¹	3,3	1,8	1,5
Aktueller IPSS Gesamtscore (Mittelwert) ¹	14,8*	12,1	12,3
Beschwerden in den letzten 4 Wochen (%)			
- Nykturie	54	52	54
- Pollakisurie	43	40	34
- imperativer Harndrang	40	35	29
- Dranginkontinenz	69	69	52*
- Verwendung Vorlagen	8	12	1
Zufriedenheit mit Wirksamkeit ^{1,2}	2,6	2,5	2,7
Zufriedenheit mit Verträglichkeit ^{1,2}	1,6	2,1*	1,7
Erwartungen erfüllt ^{1,2}	2,5	2,6	2,7
Weiterempfehlungsbereitschaft ^{1,2}	2,7	2,5	2,5

¹ Mittelwert² Schulnotensystem 1-6**IPSS = International Prostate Symptom Score**

* signifikanter Unterschied zu den jeweils beiden anderen Behandlungsgruppen

der männlichen Bevölkerung wird die Anzahl der von BPS und sexueller Dysfunktion betroffenen deutschen Männer in den nächsten Jahren und Dekaden kontinuierlich zunehmen.

Aufgrund der Altersstruktur in Deutschland und der Anzahl betroffener Männer ist die medikamentöse Behandlung des BPS auch die häufigste urologische Therapie. Patienten verwenden am häufigsten frei verkäufliche Pflanzenextrakte (Phytofarmaka) oder erhalten vom Arzt Rezepte über α -Blocker und 5 α -Reduktase Inhibitoren (5ARIs). Etwa 73% der deutschen Männer mit BPS bleiben innerhalb der ersten 5 Behandlungsjahre nach Diagnosestellung mit ihren LUTS stabil und entwickeln auch keine Komplikationen am unteren oder oberen Harntrakt, so dass bei den meisten Patienten eine medikamentöse Therapie langfristig erfolgsversprechend ist. In Deutschland wird über 5 Millionen Mal pro Jahr ein Medikament zur Behandlung des BPS verordnet [1]. Daten zur Therapiezufriedenheit aus Sicht der Patienten in

der Routineversorgung sind jedoch rar. Aus Deutschland liegen bisher keine aktuellen Daten vor. Das Ziel unserer Untersuchung war es deshalb, Daten zur Patientenzufriedenheit und Gründe für Therapieabbrüche näher zu untersuchen.

Die medikamentöse BPS-Therapie ermöglicht über Jahre eine hohe Therapiezufriedenheit, ein aktives Nachverfolgen einer an den Erwartungen des Patienten orientierten individualisierten Therapie wird empfohlen.

Patienten und Methoden

Innerhalb eines 4-wöchigen Zeitraumes von November bis Dezember 2017 führte das unabhängige Marktforschungsinstitut ISM Global Dynamics GmbH deutschlandweit Patientenbefragungen durch. Hierfür wurden insgesamt 480 Männer in einem Alter >50 Jahre ausgewählt, die die ärztliche Diagnose BPS und Blasenspeicher- und/oder Blasenentleerungssymptome hatten. Es wur-

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung

	Aktuelle Verwender (n=242)	Ehemalige Verwender (n=240)
Alter (Jahre)	65,7	62,8
Dauer der Beschwerden (Jahre)	4,2	2,9
Zeit seit ärztlicher Diagnose (Jahre)	3,3	2,2
Dauer der Behandlung (Jahre)	3,4	2,1
Dauer der aktuellen Behandlung (Jahre)	2,2	1,1*

Mittelwerte; * vor Abbruch

den Männer mit einer zuvor durchgeführten Prostataoperation und solche mit der Diagnose Prostatakarzinom von der Untersuchung ausgeschlossen.

Bei 80 aktuellen Verwendern von α -Blockern, 5ARIs oder dem am häufigsten eingesetzten Phytopharmakon, einem Kombinationspräparat aus Extrakten von Sägepalmenfrüchten und Brennnesselwurzeln (PRO 160/120; Prostagutt® forte) wurden demographische Daten gesammelt und diese Patienten zu LUTS, Sexualfunktion, Zufriedenheit, Erfüllungsgrad der Erwartungen an die Therapie und Weiterempfehlungsbereitschaft befragt. Aktuelle Verwender mussten innerhalb der letzten 12 Monate eine Therapie mit der jeweiligen Medikamentengruppe begonnen und mindestens 1 Monat verwendet haben sowie zum Untersuchungszeitpunkt noch einnehmen. Diesen Patientengruppen wurden jeweils 80 ehemalige Verwender gegenübergestellt und die Gründe für Therapieabbrüche ermittelt. Diese Vergleichsgruppe hatte ebenfalls in den letzten 12 Monaten eine Therapie mit α -Blockern, 5ARIs oder Prostagutt® forte begonnen, aber zwischenzeitlich wieder beendet.

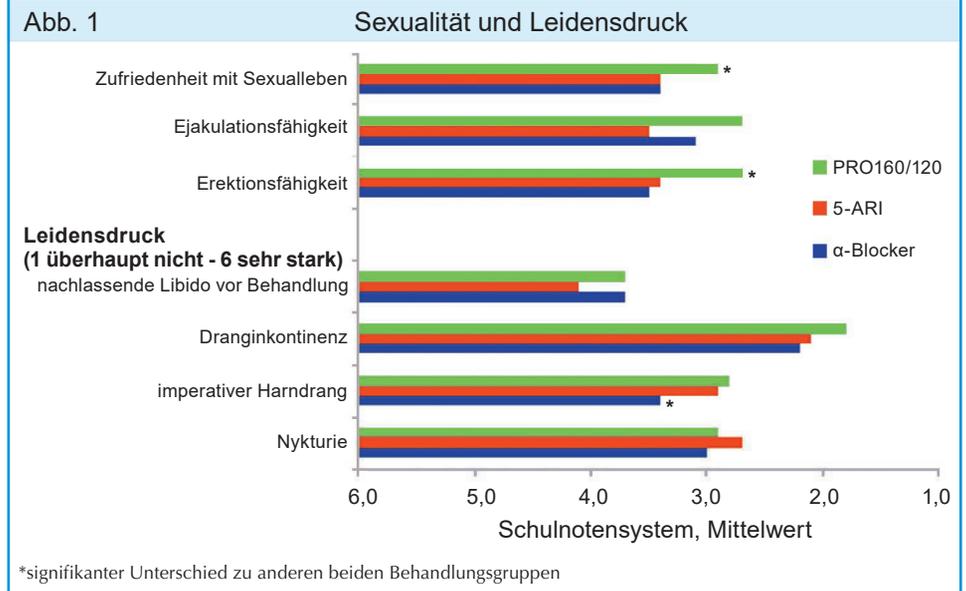
Die statistische Auswertung erfolgte zunächst deskriptiv. Gruppenunterschiede wurden anschließend je nach Skalenniveau bei ordinalen oder kategorialen Daten mit dem χ^2 -Test (unabhängige Stichproben) oder dem McNemar Test (abhängige Stichproben) untersucht. Bei metrischen Daten kamen entweder der t-Test für unabhängige oder der t-Test für abhängige Stichproben zum Einsatz. Die statistische Analyse wurde mittels GESS tabs (GESS mbh, Hamburg, Germany) durchgeführt.

Ergebnisse

Demographische Daten

Aktuelle Verwender von LUTS-Medikamenten waren im Durchschnitt etwas älter, hatten bereits länger LUTS und waren länger unter medikamentöser Behandlung als ehemaliger Verwender. Auch waren aktuelle Verwender länger unter der aktuellen LUTS-Behandlung als ehemalige Verwender. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigt **Tabelle 1**.

Hohe Zufriedenheit aktueller Verwender
Aktuelle Verwender nahmen die derzeitige



gen Medikamente im Durchschnitt seit 2,2 Jahren ein. Trotz einer starken Restsymptomatik (IPSS 12,1-14,8) war die Zufriedenheit mit der Behandlung hoch (**Tabelle 2**). Die Zufriedenheit mit der Behandlung trotz Restsymptomatik könnte auf einer Besserung im Vergleich zum Ausgangszustand beruhen. Die durchschnittliche Nykturie-Häufigkeit hatte sich unter der aktuellen Behandlung gebessert von 3,0 auf 1,7 (α -Blocker), 3,0 auf 1,4 (5ARI) und 2,7 auf 1,5 (PRO 160/120). Erwartungen der Patienten wurden mehrheitlich erfüllt; in allen drei Gruppen gaben über 50% die Bewertung 1 oder 2 (Schulnotensystem) an. 53% (α -Blocker), 59% (5ARI) und 64% (PRO 160/120) würden das aktuell verwendete Arzneimittel auch anderen Männern weiterempfehlen. Auffallend war eine signifikant schlechtere Zufriedenheit mit der Verträglichkeit des 5ARI.

Nur 18% (α -Blocker), 22% (5ARI) bzw. 7% (PRO 160/120) der Befragten waren alleinstehend. Der Leidensdruck durch nachlassende Libido (vor der aktuellen Behandlung) war ausgeprägter als die Belastung durch die aktuellen BPS-Symptome Nykturie, Pollakisurie, imperativer Harndrang oder Dranginkontinenz (**Abbildung 1**). Eine Besserung der Libido unter Behandlung wurde von 74% der Patienten mit PRO 160/120 berichtet und war damit relevant häufiger als bei Verwendern von α -Blockern (46%)

oder 5ARIs (37%). Eine sehr starke Abnahme der Libido gaben jeweils 11% der Befragten unter α -Blockern und 5ARI an, aber keiner unter PRO 160/120 ($p < 0,05$). Erektionsfähigkeit und Zufriedenheit mit dem Sexualleben wurden von Verwendern des pflanzlichen Wirkstoffs signifikant besser bewertet, die Ejakulationsfähigkeit tendenziell besser.

Gründe für Therapieabbrüche

Nach durchschnittlich einem Jahr hatten die befragten Therapieabbrecher die Behandlung beendet, mit 0,7 Jahren signifikant früher bei 5ARI-Einnahme als bei α -Blockern (1,5 Jahre) oder PRO 160/120 (1,1 Jahre). Die Gründe für Therapieabbrüche unterschieden sich signifikant zwischen den drei Therapiegruppen (**Abbildung 2**). α -Blocker wurden am häufigsten wegen unzureichender Wirkung abgesetzt, die beiden nächsthäufigen Gründe waren Verschwinden der Beschwerden oder Unverträglichkeit. 5ARIs wurden am häufigsten wegen Unverträglichkeit abgesetzt, weniger häufig wegen unzureichender Wirkung oder weil der Arzt die Therapie umstellte. Das Phytopharmakon PRO 160/120 wurde am häufigsten wegen unzureichender Wirksamkeit oder Medikamentenkosten (Selbstzahler) wieder abgesetzt. Der Therapieabbruch erfolgte zu 65% eigenmächtig durch den Patienten ohne Rück-

Empfehlungen

Unsere Ergebnisse zu aktuellen Anwendern einer medikamentösen BPS-Therapie oder zu Therapieabbrechern führen zur derselben Empfehlung, nämlich die Behandlung ausführlich mit dem Betroffenen zu besprechen und aktiv nachzuverfolgen.

Kernfragen für das Erstgespräch sollten sein:

- Welches Symptom belastet am stärksten?
- Was sind die konkreten Therapieerwartungen?
- Besteht ein aktives Sexualleben oder liegen bereits sexuelle Funktionsstörungen vor?
- Wie hoch ist die Akzeptanz möglicher Nebenwirkungen?

Der Patient sollte nach der Verschreibung des BPS-Medikamentes wiedereinbestellt und im Therapieverlauf aktiv kontrolliert werden hinsichtlich:

- Wurde die Therapie eingenommen?
- Wie war die Verträglichkeit?
- Wurden die Therapieerwartungen erfüllt?

Dieses Vorgehen führt zur individualisierten Therapie, bei der alle von der S2e-Leitlinie zur BPS-Therapie empfohlenen Pharmaka zum Einsatz kommen. Es scheint daher keine medikamentöse Therapie der 1. Wahl für alle Patienten zu geben. Die von uns vorgeschlagenen Strategien: **Sprechen, Individualisieren und Nachverfolgen** lassen sich einprägsam mit dem Akronym **SINN** zusammenfassen. ◀

Korrespondenz:

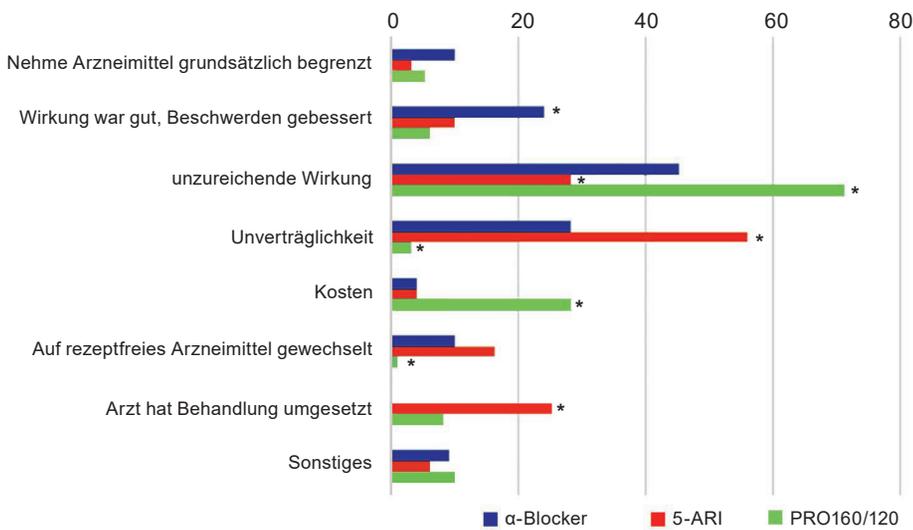
Prof. Dr. med. Dr. phil. Matthias Oelke, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie Prostatazentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Möllenbergweg 22, 48599 Gronau, Tel.: +49 (0)2562 915-2100, Email: matthias.oelke@st-antoniushospital.de

Literatur:

- [1] Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDo) 2018: PharMaAnalyst. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/?sessionid=6FE753953CF2D45D20F874A4089FBCA7?0>. Zugegriffen 09.01.2019.
- [2] Hirschburg JM, et al. 2016. Adverse effects and safety of 5-alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride): a systematic review. J Clin Aesthet Dermatol. 9(7):56-62.
- [3] Kim JH, et al. 2018. Efficacy and safety of 5 alpha-reductase inhibitor monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. PLoS One. 3;13(10):e0203479.
- [4] Bschiepfer T, Burkart M. 2018. Einfluss medikamentöser BPS-Therapie auf die sexuelle Funktion. Urologe A. 57(12):1464-1471.

Abb. 2

Abbruchgründe bei Therapieabbrechern (%)



*signifikanter Unterschied zu anderen beiden Behandlungsgruppen

sprache mit dem Arzt (zu 67% bei α -Blockern, zu 37% bei 5ARIs und zu 85% bei PRO 160/120; $p < 0,05$). Zu beachten ist, dass die dargestellten Prozentwerte die Anteile von Therapieabbrechern darstellen, nicht von Behandelten.

Fazit

In unserer Befragung von Männern, die aktuell ein Medikament wegen LUTS bei BPS einnehmen, zeigte sich eine hohe Zufriedenheit und Weiterempfehlungsbereitschaft der jeweiligen Präparatgruppe trotz überraschend hoher Restsymptomatik während der Therapie. Ein IPSS von 14,8 und Dranginkontinenz bei 70% der Behandelten entspricht eher einer Patientengruppe vor Einschluss in eine klinische Studie mit α -Blockern. Diese moderate Restsymptomatik verwundert zunächst, muss aber auf die Symptomatik vor Therapiebeginn bezogen werden, wofür allerdings bei den untersuchten Patienten keine Informationen vorliegen. Trotz der Restsymptomatik waren über die Hälfte der Behandelten mit der Wirksamkeit der Medikamente zufrieden, und diese Männer würden die Behandlung auch anderen Betroffenen weiterempfehlen. Ähnliche Ergebnisse wurden für 5ARIs und PRO 160/120 berichtet. Daraus lassen sich insbesondere drei Schlussfolgerungen ziehen: (1) die Therapieerwartungen der Betroffenen können sich deutlich von

denjenigen des Arztes unterscheiden, (2) das Erreichen einer geringen Symptomatik (IPSS 1-7) könnte für die Patienten weniger wichtig sein als eine spürbare Symptomreduktion während der Therapie, auch wenn Betroffene eine moderate Symptomatik behalten (IPSS 8-19) und (3) die Restsymptomatik war dem behandelnden Arzt möglicherweise gar nicht bekannt, wenn er den Therapieerfolg nicht aktiv nachfragte.

Ebenfalls überraschend ist die geringere Zufriedenheit mit der Verträglichkeit von 5ARIs, kombiniert mit einer hohen Abbruchrate wegen Unverträglichkeit bei kürzerer Therapiedauer bis zum Abbruch. Demgegenüber wurden 5ARIs in klinischen Studien als gut verträglich beschrieben [2]. Offensichtlich sind die bekannten Nebenwirkungen von 5ARIs (Rückgang der Libido, Erektions- und Ejakulationsstörung [3]) für Patienten besonders relevant. Auswirkungen von Medikamenten auf die Sexualität sollten daher bei der Therapie des BPS besonders berücksichtigt werden [4] und die Bedürfnisse des Patienten sowohl beim Erstkontakt als auch in der Folge aktiv angesprochen oder erfragt werden. Aus dem gewählten Untersuchungsansatz lassen sich keine Rückschlüsse auf die Abbruch-Raten in den Grundgesamtheiten der mit den drei Substanzklassen Behandelten ermitteln. Es ist jedoch ersichtlich, welche Gründe ausschlaggebend waren, wenn abgebrochen wurde.

Anzeige

Ausprägung von Blasenentleerungsstörungen bei Frauen mit IC/BPS und/oder myofaszialen Beckenschmerzen

• Die quantitative Auswertung der Miktionstagebücher von Frauen mit IC/BPS oder MPP lässt unterschiedlich ausgeprägte Miktionstörungen erkennen.

• Patientinnen mit IC/BPS hatten trotz vergleichbarer Gesamtschmerz-Scores bei voller Blase mehr Schmerzen als Patientinnen mit MPP.

• IC/BPS- und MPP-Patientinnen lassen sich anhand der maximalen und durchschnittlichen Flussrate nicht unterscheiden.

• Hinausgezögertes Erreichen der maximalen Flussgeschwindigkeit könnte MPP-Patientinnen charakterisieren.

Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS) ist mit schmerzhaften Beschwerden in der Blasenregion verbunden und steht oft mit dem Füllungsstatus der Harnblase, einer gesteigerten Miktionsfrequenz und imperativem Harndrang im Zusammenhang. Auch myofaszial bedingte Schmerzen der Beckenringmuskulatur, aktuell als (myofascial pelvic pain; MPP) bezeichnet, können mit Blasenentleerungsstörungen verbunden sein. Letzteres Krankheitsbild sollte primär eine muskuläre Funktionsstörung des Beckenbodens widerspiegeln. Analysiert wurde, ob sich bei Patientinnen mit IC/BPS und Patientinnen mit MPP Unterschiede in den Miktionsparametern nachweisen lassen.

Die Querschnittsstudie Interstitial Cystitis: Elucidation of Psychophysiological and Autonomic Characteristics (ICEPAC) wurde mit 18- bis 80-jährigen Frauen, die an IC/BPS, MPP oder beiden Schmerzsyndromen litten, sowie gesunden Kontrollprobandinnen durchgeführt.

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 111 Patientinnen (36 Kontrollprobandinnen, 24 mit IC/BPS, 14 mit MPP und 37 Patientinnen mit beiden Schmerzsyndromen).

Alle Teilnehmerinnen hatten ihre Beckenschmerzen während des letzten Monats vor der Rekrutierung auf der Bewertungsskala von 0–10 mit einem Score von zumindest 4 selbst eingeschätzt.

Die Auswertung der Miktionstagebücher ergab bei Patientinnen mit IC/BPS alleine oder zusammen mit MPP im Vergleich zu den Kontrollen und den nur von MPP-betroffenen reduzierte durchschnittliche Harnvolumina und eine höhere 24h-Blasenentleerungsfrequenz.

Die Uroflowmetrie ergab in allen drei Gruppen mit Beckenschmerzen vergleichbar starke Reduzierungen der Durchschnittsflussrate und der maximalen Flussrate (Abb. A). Zwischen diesen drei Gruppen bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Zeit bis zur maximalen Flussrate, der Dauer der Blasenentleerung und dem dabei entleerten Harnvolumen. Allerdings war bei MPP-Patientinnen der Trend zu hinausgezögertem Erreichen der maximalen Flussrate augenfällig (Abb. B). Er verfehlt die Signifikanz unter Umständen nur aufgrund der kleinen Gruppengröße. Das verzögerte Anwachsen der Fließgeschwindigkeit ließe sich mit Schwierigkeiten beim Entspannen des Beckenbodens erklären. Red. ◀

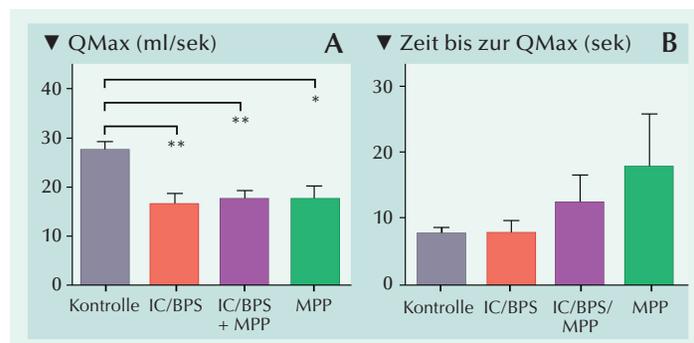


Abb. A, B: Uroflowmetrie: (A) Maximale Flussrate (QMax) und (B) Zeit bis zur QMax. ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

Petrikovets A, Veizi IE, Hijaz A, et al. 2019. Comparison of voiding dysfunction phenotypes in women with interstitial cystitis/bladder pain and myofascial pelvic pain: Results from the ICEPAC trial. Urology 126:54-58.

Erneutes Auftreten resezierter Hunner-Läsionen bei Patienten mit interstitieller Zystitis

Interstitielle Zystitis (IC) wird heute je nach Vorliegen von Hunner-Läsionen (HLs) als Hunner-Typ und Nicht-Hunner-Typ klassifiziert. Angaben zur Prävalenz von HLs reichen von 5% bis 20%. Aktuell sollten das Verteilungsmuster der HL-Rezidive beschrieben und prädiktive Faktoren bei Patienten erkannt werden, die sich zur Behandlung von IC vom Hunner-Typ der transurethralen Resektion und Kauterisierung (TUR-C) unterzogen hatten.

Daten von Patienten mit IC, die sich aufgrund von HLs einer TUR-C unterzogen hatten wurden retrospektiv analysiert. Zur Gewichtung der Symptome dienten die Pelvic Pain and Urgency/

Frequency Patient Symptom Scale (PUF), der O'Leary/Sant Interstitial Cystitis Symptom Index (ICI) und die visuelle Analogskala (VAS). Die Patienten wurden alle drei Monate nachuntersucht. Bei verschlimmer-

ten Symptomen wurde unmittelbar zystoskopiert. Als HL-Rezidive galten ein VAS-Score 4 und ihr zystoskopischer Nachweis.

Das Analysekollektiv umfasste 91 Patienten, die zu Baseline im Mit-

tel $2,6 \pm 1,6$ HLs aufwiesen. Median wurde 30,6 Monate nachbeobachtet.

Durchschnittlich 14 Monaten nach der TUR-C wurden bei 53 Patienten HL-Rezidive an 101 Stellen der Blase identifiziert (im Mittel $2,1 \pm 1,8$ HLs). Die histopathologische Befundung der HLs ergab eine vermehrte Entzündung mit Granulationsgewebe, entblößtes Urothel, Fibrose und lymphoide Infiltration. Die Rezidivrate betrug 12,7% nach sechs Monaten, 40% nach 12 Monaten und 55,2% nach 18 Monaten. Davon war in 22 Fällen (21,8%) der Primäre Ort der TUR-C betroffen.

Bei 19 Patienten (18,8%) war es eine andere Lokalisation, und in 60 Fällen (59,4%) waren es die primäre und eine neue Stelle.

Die Miktionsfrequenz tagsüber nahm nach drei Wochen signifikant von $15,5 \pm 6,8$ zu Baseline auf $11,6 \pm 4,0$ ab, um bis zum 12. Monat wieder auf den Ausgangswert anzusteigen. Die PUF- und ICI-Gesamtscores waren nach drei Monaten am stärksten abgefallen – von $22,6 \pm 5,5$ bzw. $29,2 \pm 6,5$ auf $10,0 \pm 5,3$ bzw. $18,0 \pm 9,6$. Allerdings war nach 12 Monaten nur der ICI Gesamtscore im Vergleich zu Baseline signifikant verbessert.

Bei 53 Patienten traten erneut HLs auf. Nach wiederholter TUR-C folgte in 28 von 51 Fällen (54,9%) im Mittel nach 16,3 Monaten ein zweites Rezidiv.

In multivariater Analyse war ein hoher PUF-Bother-Score der einzige prädiktive Faktor für HL-Rezidive. Für Spätrezidive bei 16 Patienten >18 Monate nach TUR-C ließen sich keine prädiktiven Parameter ermitteln. *Red. ◀*

Han J-Y, Shin JH, Choo M-S, 2019. Patterns and predictors of Hunner lesion recurrence in patients with interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn* doi: 10.1002/nau.23998. [Epub ahead of print].

• **HL-Rezidive traten unvorhersehbar sowohl an mit TUR-C resezierten als auch an neuen Orten auf.**

• **Die Resektion von Hunner-Läsionen mit ausreichendem Resektionsrand könnte zu besseren Operationsergebnissen führen.**

Harninkontinenz nach Schlaganfall

Effektivität einer neuromuskulären Elektrostimulationstherapie

Nach einem Schlaganfall leiden insbesondere ältere Patienten häufig an Harninkontinenz. Die Angaben zur Prävalenz variieren zwischen 32% bis 79%. Die Behandlungsstrategien umfassen verhaltenstherapeutische Maßnahmen, Beckenbodentraining, elektrische Stimulation, Medikationen, medizinische Vorrichtungen, interventionelle Therapien, Operationen und saugstarke Vorlagen. Bisher veröffentlichte Daten zur Wirksamkeit einer Behandlung mit neuromuskulärer Elektrostimulation beruhen auf einer nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studie, an der überwiegend Patientinnen mit postopplektischer Harninkontinenz teilgenommen hatten. Die Effektivität einer neuromuskulären Elektrostimulationstherapie bei Patienten mit Harninkontinenz nach Schlaganfall wurde randomisiert im Vergleich mit scheinbehandelten Patienten bewertet.

Insgesamt 82 Patienten mit Harninkontinenz nach Schlaganfall wurden randomisiert auf 2 Gruppen verteilt, von denen eine 10 Wochen mit neuromuskulärer Elektrostimulation behandelt wurde (NMES-Gruppe), während die andere eine entsprechende Scheinbehandlung erhielt (Scheingruppe). Primäre Endpunkte für Effektivität waren urodynamische Parameter und der OAB-Symptom-Score. Sekundäre Effizienzendpunkte waren der International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)-Score und der Barthel-Index – ein Bewertungsverfahren der alltäglichen Fähigkeiten eines Patienten.

Ergebnisse beziehen sich auf die Intention-to-Treat-Population von 82 Teilnehmern. Jeweils 4 Patienten gingen während des Follow-up verloren oder zogen ihre Einwilli-

gung zurück. Zwischen den Baseline-Werten (Alter, Geschlecht, BMI, Dauer des Schlaganfalls, Dauer der Harninkontinenz, Krankheitsarten, Region und Komorbidität) bestanden zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Nach 10-wöchiger Behandlung hatten sich die urodynamischen Parameter der Patienten in der NMES-Gruppe gegenüber denen in der Scheingruppe von Baseline ausgehend deutlich stärker verbessert:

- Maximale Blasenkapazität, $105,3$ vs. $10,3$ ml ($p < 0,01$),
- Detrusordruck, $-11,8$ vs. $-1,7$ cm H₂O ($p < 0,01$) und
- maximale Flussrate, $8,9$ vs. $0,4$ ml/s ($p < 0,01$).

Die OAB-Symptom-Scores nach 10 Wochen betragen $8,1$ bzw. $12,3$ mit Veränderungen von $-4,5$ bzw. $-0,5$ Punkten von Baseline ($p < 0,01$).

Die Veränderung der sekundären Endpunkte (ICIQ-SF und Barthel-Index) waren ebenfalls signifikant zugunsten der NMES-Gruppe gegenüber der Scheingruppe:

- ICIQ-SF nach 10 Wochen Behandlung, $7,8$ vs. $10,5$ Punkte ($p < 0,01$).
- Die Differenz von Baseline betrug $-3,8$ vs. $-0,6$ Punkte ($p < 0,01$).
- Barthel-Index nach 10 Wochen, $15,7$ vs. $11,1$ Punkte ($p < 0,01$).
- Differenz $5,3$ vs. $0,3$ Punkte ($p < 0,01$).

Im gesamten Behandlungszeitraum traten in beiden Gruppen keine Nebenwirkungen wie Schmerzen im Zusammenhang mit der Elektrostimulation bzw. der Scheinprozedur auf. *Red. ◀*

Guo G-y, Kang Y-g, 2018. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation therapy in patients with urinary incontinence after stroke. A randomized sham controlled trial. *Medicine* 97:52(e13702)

• **Patienten mit Harninkontinenz nach Schlaganfall können von einer neuromuskulären Elektrostimulationstherapie bereits nach 10-wöchiger Behandlung profitieren.**

• **Die urodynamischen Parameter, der OAB-Symptom-Score, der ICIQ-SF-Score und der Barthel-Index waren alle bei Elektrostimulation gegenüber der Scheinbehandlung signifikant verbessert.**

„Houston, wir haben ein Problem“: Das kleine Geschäft unter Weltraumbedingungen

Die heroische Geschichte der Raumfahrt hat auch ihre profanen Seiten. So werfen auf Irden alltägliche Bedürfnisse wie die Mictio unversehens diffizile Probleme auf. Sich in der „Leere“ zu entleeren ist für Astronauten, Kosmonauten oder Taikonauten mit nicht zu unterschätzender Komplexität verbunden. Neben der physiologischen Problematik des Urinierens unter Schwerelosigkeit werden in einem aktuellen Überblick praktische Schwierigkeiten bei der Miktio und deren Lösungen beleuchtet, die die Raumfahrer seit den Anfängen bis zur heute dauerhaft bemannten/befrauten ISS begleiteten.

Physikalische und physiologische Besonderheiten bei der Blasenfunktion im Weltraum

Unter Schwerelosigkeit verändern sich die auf die Harnflüssigkeit einwirkenden Kräfteverhältnisse grundlegend. Urin sammelt sich nicht, wie auf Erden, am Blasenhal, sondern haftet der Blasenwand an. Denn ohne Gravitationseinfluss avanciert die Oberflächenspannung des Wassers zur dominierenden Kraft. Dabei setzt der Drang zu Urinieren erst bei Distension der vollständig gefüllten Blase ein. Diese sensorische Beeinträchtigung ist mit weiteren Hemmnissen wie willentliches Hinauszögern der Blasenentleerung aufgrund eines vorgegebenen Miktionszeitplans oder Entsorgungsproblemen wie auch anticholinergischer Wirkung von Antiemetika gegen Raumkrankheit vermischt. Möglicherweise kommt es auch zur Demaskierung einer subklinischen Blasenentleerungsstörung.

Die Autorinnen berichten, dass neun Fälle dokumentiert seien, in denen es trotz zeitlich festgelegter Miktio zum Harnverhalt gekommen ist. Solche Episoden treten meist während der ersten 48 Stunden im All auf. Frauen sind erheblich gefährdeter als Männer. Die Schwere solcher Vorfälle veranlasste die NASA, Astronauten in der Selbstkatheterisierung zu unterweisen.

Auch erste „Stippvisiten“ im Weltraum hatten Toilettenprobleme

Toilettenprobleme schienen sich zur Zeit der ersten bemannten kurz be-

messenen Weltraummissionen zunächst nicht zu stellen. Doch im Mai 1961 sollte Alan Shepard einen nur 15 Minuten dauernden Flug absolvieren, als ihn eine achttündige Verzögerung des Starts im Raumanzug festsetzend in Bedrängnis brachten. Ihm blieb letztlich nichts anderes übrig, als in den Raumanzug zu urinieren.

Die zunächst nur aus Männern bestehende Besatzungen der Weltraumvehikel verwendeten in ihren Raumanzügen verschiedene Sammeltechniken für die Harnflüssigkeit. Zum einen waren hierfür den Kondomen entlehene Urinsammelvorrichtungen richtungsweisend und andererseits waren Windsysteme und maximal absorbierende Kleidungsutensilien im Einsatz.

Sogwirkung durch „Anzapfen“ des Weltraumvakuums

Die Sowjets nutzten ab 1961 zuerst Vakuum zur Absonderung der Ausscheidungen. Kosmonaut Gherman Titov konnte auf der Mission Vostok-2 in einen Trichter urinieren, in dem ein Gebläsebetreiber Saugeffekt die Abscheidung des Urins in einen Sammelbehälter ermöglichte. Mit veränderter Trichterform konnte dann 1963 die Kosmonautin Valentina Tereshkova während dreitägiger Erdumrundungen ihren Bedürfnissen nachkommen. Späterhin wurden ähnliche Systeme an Bord der Saljut-Raumstationen verwendet.

Auf der Apollo-Mission der Amerikaner wurde 1969 eine Technik eingeführt, die den Druckunterschied zwischen der Kabinenath-

mosphäre und dem Weltraum zum Absaugen der Harnflüssigkeit diente. Um den Verlust an Sauerstoffatmosphäre möglichst gering zu halten, war der Sogeffekt möglichst gering einzustellen. Bei Frauen reichte das nicht aus, so dass dieses Verfahren späterhin durch inzwischen ausgereifere Toiletentechniken abgelöst wurde.

„Geschmacksache“: Aufarbeitung von Urin zu Trinkwasser

Wasser gehört in der Internationalen Raumstation ISS zu den äußerst knappen Ressourcen. Das richtet den Blick auf die Natur, in der alles Wasser ständig einem Regenerationskreislauf unterliegt. Mit der aktuellen Technik lässt sich eine 93%ige Aufbereitungsquote von Abwasser auf Raumstationen erreichen. Es wird destilliert, gefiltert, oxidiert und jodiert, so dass letztlich Trinkwasser resultiert.

In der Akzeptanz von aus Urin aufbereitetem Trinkwasser scheiden sich die Geister, d. h. die der Amerikaner und Russen. Während die amerikanischen Astronauten recycelten Urin trinken, warten die russischen Kosmonauten noch ab. Das führte sogar zu einem Tauschgeschäft von russischem Urin gegen amerikanische Solarenergie. Sollten sich Menschen eines Tages auf Mars Expedition begeben, ließe sich das Recyclen von Abwässern jeder Art keinesfalls umgehen. *Red.* ◀

Maciolek KA, Best SL, 2019. How do astronauts urinate? The history of innovations enabling voiding in the void. *Urology* 128:8-13.

Männergesundheit und Testosteronsubstitution

Die urologische Sprechstunde stellt den idealen Ansatzpunkt zur Erfassung und Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus des Mannes dar. Im Rahmen dieser sollte daher auch routinemäßig nach den Symptomen von Hypogonadismus und erektiler Dysfunktion (ED), die häufig gemeinsam auftreten, gefragt werden. Insbesondere Männer mit ED, die nicht oder nur unzureichend auf PDE5-Hemmer ansprechen, sind häufig hypogonadal. Denn für eine PDE5-Hemmer Funktionalität sind Testosteronwerte im Normalbereich notwendig, erläuterte Prof. Ulrich Wetterauer (Basel/Schweiz) im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung „Männergesundheit in der Praxis“ in Frankfurt.

Je niedriger der Testosteronspiegel, desto größer die Therapieeffekte bei ED

Je niedriger die Testosteronspiegel im Serum sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Symptome einer ED, schilderte Wetterauer [1]. Anhand einer Metaanalyse aus 14 Studien mit 2.298 Männern (Altersdurchschnitt: $60,2 \pm 6,5$ Jahre, mittleres Follow-up: 40,1 Wochen) zum Einfluss einer Testosteronsubstitution auf die erektile Funktion veranschaulichte der Experte darüber hinaus, dass bereits mit einer Testosterontherapie alleine signifikante Verbesserungen der IIEF-EF-Domain (International Index of Erectile Function) erreicht werden können. Dieser Effekt war dabei in der Gruppe der Männer mit einem sehr ausgeprägten Testosteronmangel (Gesamttestosteron <8 nmol/l) am größten [2]. Laut Prof. Wetterauer ist eine Therapie mit PDE5-Hemmer nur dann wirksam, wenn eugonadale Testosteronspiegel vorliegen. Dies kann nach aktueller EAU-Leitlinie (European Association of Urology) [3] durch eine adjuvante Testosteronsubstitution erzielt werden, wie eine randomisierte Studie mit 75 hypogonadalen Männern (Gesamttestosteron $<13,9$ nmol/l) und früherem PDE5-Hemmer-Versagen gezeigt hat [4].

Pathogenetische Pfade auf mehreren Ebenen durchbrechen

Bevor eine Testosterontherapie in Erwägung gezogen wird, sollten sich eine Gewichtsre-

duktion, eine Änderung des Lebensstils und die adäquate Behandlung der Komorbiditäten als nicht erfolgreich gezeigt haben, gab Wetterauer zu bedenken. Innerhalb einer Substitutionstherapie sollten physiologische Testosteronwerte im mittleren Normbereich gesunder, junger Männer angestrebt werden. Für ältere Männer gelten Werte im unteren bis mittleren Normbereich als adäquat (14,0-17,5 nmol/l) [5].

Jeder Patient reagiert anders auf eine Testosterongabe, so die Erfahrung des Experten. Um einen optimalen Testosteronspiegel zu erreichen, empfahl er eine transdermale Testosterontherapie (z.B. mit Testogel® Dosiergel), da sie jederzeit individuelle Dosisanpassungen zulässt und die Therapie stets kurzfristig abgebrochen werden kann. Mittels dieser Strategie kann eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit erzielt werden, so Wetterauers Fazit.

Vielfältige pathogenetische Pfade des Testosteronmangels

Neben dem positiven Einfluss auf die erektile Funktion haben Testosteron und seine Metabolite vielfältige weitere Effekte auf den gesamten Organismus, wie beispielsweise Blutgefäße, Leber, Gehirn, Knochen, Muskeln und die reproduktiven Organe, wie Prof. Michael Zitzmann (Münster) erläuterte. Bis zu 50 % der Männer mit Diabetes Typ 2 oder Übergewicht sind hypogonadal, gab der Experte zu bedenken [6]. Das adressiert ebenfalls die aktuelle EAU-Leitlinie und sieht unter anderem bei Männern mit Diabetes Typ 2, Übergewicht, sexueller Dysfunktion oder metabolischem Syndrom eine generelle Testosteronbestimmung als etablierte Screening-Maßnahme vor [3].

Überblick zur Diagnose des Hypogonadismus

Zur Diagnose eines Hypogonadismus und damit zur Indikation einer Testosterontherapie zählen konstant niedrige Testosteronspiegel bei mindestens zweimaliger Bestimmung (vor 11 Uhr morgens, nüchtern, Gesamttestosteron $<12,1$ nmol/l oder freies Testosteron <243 pmol/l), gepaart mit mindestens zwei

deutlichen und persistierenden Symptomen eines Testosteronmangels. Dazu zählen gleichermaßen klinische Beschwerdebilder wie Diabetes Typ 2, viszerales Übergewicht, Abnahme der Muskelmasse, sexuelle Probleme wie verminderte Libido, sexuelle Funktionsstörungen und kognitive Symptome wie depressive Verstimmung, Antriebslosigkeit und Schlafstörungen. Manche Symptome können relativ unspezifisch in Erscheinung treten, wobei Libidoverlust, Schlafstörungen und depressive Stimmungsschwankungen oftmals starke Hinweise auf einen Testosteronmangel geben, so die Erfahrung Prof. Sabine Kliesch (Münster) [3].

Ganzheitliches Therapiekonzept umsetzen

Im Rahmen des ausführlichen Anamnesegesprächs und hinsichtlich eines ganzheitlichen Therapiekonzepts sollten etwaige systemische Erkrankungen, Über- bzw. Fehlernährung, Bewegungsmangel und Drogenabusus identifiziert werden. Die Kontraindikationen gegen eine Testosteronbehandlung sind ein Hämatokrit $>54\%$, schweres chronisches Herzversagen (NYHA Klassifikation IV), lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Prostatakarzinom, viriles Mammakarzinom und Männer mit aktivem Kinderwunsch. Dagegen sind das benigne Prostatasyndrom (BPS), LUTS (lower urinary tract symptoms) und Schlafapnoe nicht mehr unter den Kontraindikationen gelistet, hob die Expertin hervor. Zur Behandlung des Testosteronmangels empfahl Kliesch explizit natürliches Testosteron, da künstliche Derivate nicht die gleichen Effekte erzielen [3]. ◀

Autor: Dr. rer. nat. Christine Willen, Köln

Quelle: Fortbildungsveranstaltung „Männergesundheit in der Praxis“ 05. bis 06. April 2019 in Frankfurt. Veranstalter: DR. KADE / BESINS Pharma GmbH, Berlin.

Literatur:

- [1] Wu FCW, et al. 2010. N Engl J Med 363:123-135.
- [2] Corona G, et al. 2017. Eur Urol. 72(6):1000-1011
- [3] Dohle G, et al. 2018. Online unter: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>. Letzter Zugriff: 16.04.2019
- [4] Shabsigh R, et al. 2008. J Urol. 179 (5):97-102
- [5] Bhasin S, et al. 2006. J Clin Endocrinol Metab 99:2010-2010
- [6] Mulligan T, et al. 2006. Int J Clin Pract. 60:762-769.

Klinefelter-Syndrom:

Neurologische Effekte einer Androgenbehandlung im Knabenalter

- Bei kleinen Jungen mit KS wurden erstmals Behandlungsergebnisse der Androgentherapie mittels Neuro-Bildgebung dargestellt.
- Klinefelter-Jungen wiesen nach 2 Jahren Androgensubstitution ein signifikant größeres Hippocampusvolumen auf als nach 2 Jahren Placebo-Gabe.
- Es bestätigen sich vorausgegangene Berichte über eine Rolle des Hippocampus beim KS, und es wird ein bedeutender Androgeneffekt auf die Hirnstruktur sichtbar.

Die numerische Chromosomenaberration (Aneuploidie, 47,XXY) beim Klinefelter-Syndrom (KS) macht sich bei Adoleszenten und Männern üblicherweise durch eine große Statur, Gynäkomastie, kleine feste Hoden, hypergonadotropen (primären) Hypogonadismus und Infertilität bemerkbar. Bezeichnenderweise können aber auch Auffälligkeiten bei der Neuroentwicklung, der Kognition und im Sozialverhalten vorliegen. Die Anomalitäten der Neuroentwicklung sind nach gängiger Meinung teilweise auf Androgenmangel während der pränatalen, frühkindlichen und pubertären Entwicklung zurückzuführen. Bislang haben nur wenige Studien Erkenntnisse zur Androgensupplementierung bei Kleinkindern und präpubertalen Jungen geliefert (Flanning R, et al., (2018)). Aktuell wurde mit quantitativer Magnetresonanztomographie (MRT) die Hypothese überprüft, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Testosteronspiegel und dem Volumen des Hippocampus besteht, so dass Jungen mit Klinefelter Syndrom die eine Androgenbehandlung erfahren ein größeres Volumen des Hippocampus aufweisen sollten als Jungen nach Placebogabe. In Anbetracht der Rolle dieser Hirnregion für das räumliche Gedächtnis wurde in Sekundäranalysen untersucht, ob mit der Behandlung in Verbindung stehende Veränderungen des Hippocampusvolumens das Ergebnis bei einem Test des räumlichen Gedächtnisses beeinflussen (Foland-Ross LC, et al. 2019).

Bei Klinefelter-Patienten wurde der Benefit einer Testosteronsupplementierung bislang am verbreitetsten bei postpubertären Jugendlichen und erwachsenen Männern untersucht. Im Mittelpunkt standen dabei eine verbesserte Lebensqualität sowie der Vermeidung metabolischer Konsequenzen und des Verlusts an Knochenmineraldichte. Ein Klinefelter-Syndrom wird selten vor der Pubertät entdeckt. Häufig sind es die fehlende/unvollständige Pubertät und spätere Fertilität, die Betroffene zur ärztlichen Konsultation veranlassen. Erst in jüngerer Zeit besteht die beschränkte Möglichkeit, KS-Betroffene öfter bereits in der frühen Kindheit behandeln zu können, da mit zunehmendem

Alter der Erstgebärenden heute die Pränataldiagnostik häufiger in Anspruch genommen wird.

Ein kürzlich publizierter Review (Flannigan et al., 2018) beschränkte sich auf drei retrospektive Artikel und zwei randomisierte kontrollierte Prüfungen, in denen eine frühe Androgentherapie bei Jungen mit KS behandelt worden war.

Zur Testosteronsubstitution im Kindesalter wurden Testosteronenanalogon und Testosteron-Gel verwendet sowie das synthetische Testosteronanalogen Oxandrolon. Bei den sehr jungen Patienten bevorzugten einige Untersucher das oral zu verabreichende synthetische Testosteronanalogen Oxandrolon.

Bei bis dato mäßiger Datenlage zur Androgensupplementierung im Kindesalter waren dennoch Verbesserungen bei verschiedenen Aspekten der sozial-kognitiven Fähigkeiten anhand validierter Fragebögen erkennbar. Sie lassen Entwicklungsfortschritte beim Sprechen, der Ausdrucksweise, dem Lesen, den geistigen Fähigkeiten, dem Betragen und dem Sozialverhalten erkennen.

Die teilnehmenden Jungen der aktuellen MRT-Bildgebungsstudie wurden auf nicht sedierte MRT anhand von Scan-Simulationen vorbereitet. Mit den geeigneten Klinefelter-Patienten wurden eine Behandlungsgruppe (n=10) und

eine Placebo-Gruppe (n=13) gebildet. Sie erhielten 24 Monate entweder Oxandrolon (0,06 mg/kg/Tag) oder Placebo. Ihnen wurde eine Kontrollgruppe (n=12) mit Jungen ohne KS gegenübergestellt.

Die Jungen der Behandlungsgruppe entwickelten in dem zweijährigen Studienzeitraum ein signifikant größeres Hippocampusvolumen als die unbehandelten KS-Patienten (Abb.).

In Sekundäranalysen wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der hippocampalen Volumenzunahme und der Leistung bei einer Aufgabe für das räumliche Gedächtnis festgestellt. Die KS-Subgruppen übergreifend bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und den Subtest-Scores beim DAS (Differential Ability Scales) Wiedererkennen von Mustern ($p=0,007$). Diese Effekte erwiesen sich in der Behandlungsgruppe bei vergleichenden Analysen als Korrelat des linken Hippocampusvolumens. Red. ◀

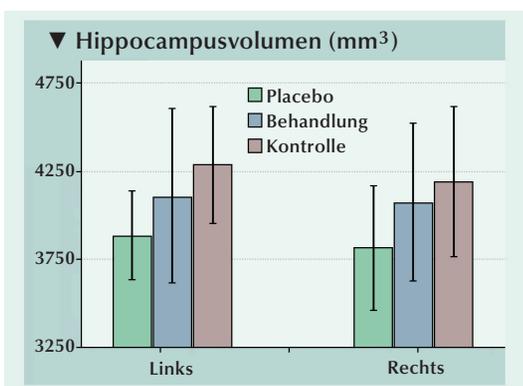


Abb.: Effekt einer Androgensubstitution von Knaben mit Klinefelter-Syndrom auf die Gehirnstruktur und Hippocampusvolumen in der Placebo-, Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Flannigan R, Patel P, Paduch DA, 2018. Klinefelter Syndrome. The effects of bearly androgen therapy on competence and behavioral phenotype. Sex Med Rev 6:595-606.
Foland-Ross LC, Ross JL, Reiss AL, 2019. Androgen treatment effects on hippocampus structure in boys with Klinefelter syndrome. Psychoneuroendocrinol 100 223-228.

Hoher Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15 bei niedrigem Testosteronspiegel kennzeichnend für koronare Herzkrankheit

Bei der Entwicklung koronarer Herzkrankheit (KHK) besteht ein wechselseitiges Zusammenspiel zwischen entzündlichen Prozessen und Hormonstörungen. Das wird anhand von Beobachtungsstudien ersichtlich, die einen Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und KHK-Risikofaktoren wie erhöhtem hochsensitivem C-reaktivem Protein (hs-CRP), Arteriensteifigkeit, Adipositas und Insulinresistenz herstellen. Hierdurch erhöht sich insbesondere für Männer ab dem Alter von 50 Jahren das Atherosklerose- und kardiovaskuläre Risiko. Als Biomarker zur Risikofestlegung und prognostischen Bewertung eignet sich der Wachstumsdifferenzierungsfaktor-15 (GDF-15) aus der transformierender Wachstumsfaktor-beta (TGF- β)-Überfamilie.

In Anbetracht der Beziehung zwischen Testosteronmangel und dem Risiko für KHK wie auch der engen Assoziation zwischen GDF-15 und KHK wurde hypothesisiert, dass erhöhte Spiegel an GDF-15 im Blut mit erhöhter Prävalenz von Testosteronmangel in Verbindung stehen. Mit einer Fall-Kontroll-Studie sollte dem prognostizierten Zusammenhang zwischen dem Serum-GDF-15 und Testosteron bei männlichen KHK-Patienten nachgegangen werden.

Für die Studie waren männliche Patienten teilnahmeberechtigt, die sich von Juli 2016 bis Dezember 2017 am Renmin Hospital der Wuhan University, China, aufgrund abzuklärender KHK einer elektiven Koronarangiographie unterzogen hatten. Daraus resultierten 426 KHK-Patienten, denen 220 Kontrollprobanden gegenübergestellt wurden. Von allen Teilnehmern wurden die Konzentrationen an GDF-15 und Testosteron im Blut bestimmt.

Alter (im Mittel 61 Jahre) und die meisten anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes unterschieden sich zwischen KHK-Patienten und Kontrollen nicht signifikant. Andererseits hatten KHK-Patienten ein unvorteil-

haftes Lipidprofil (höhere Spiegel an Gesamtcholesterin, Triglyceriden, LDL-Cholesterin und niedrigere Spiegel an HDL-Cholesterin).

Patienten mit KHK hatten allgemein höhere Spiegel an GDF-15 und niedrigere Testosteronspiegel als Kontrollen (median 348 pg/ml vs. 775 pg/ml bzw. 4,66 ng/ml vs. 2,92 ng/ml; jeweils $p < 0,001$). Nach Adjustierung für Alter, Hypertonie und Diabetes fiel der Spiegel an GDF-15 vom untersten über das mittlere zum obersten Terzil der Testosteronkonzentration signifikant ab ($p < 0,001$; **Abb.**).

Bei Patienten mit einem Spiegel an Gesamttestosteron $< 254,90$ ng/dl betrug die mediane Konzentration an GDF-15 im Serum 814 pg/ml, und war bei Patienten mit Testoste-

ronspiegeln zwischen 254,90 und 360,49 ng/dl auf 490 pg/ml erniedrigt ($p < 0,05$). Lag der Testosteronspiegel aber höher als 360,49 ng/dl war das mediane Serum-GDF-15 mit 398 pg/ml deutlich am niedrigsten.

Bei Patienten, die sich einer perkutanen transluminalen Koronarintervention unterzogen, und bei denen der Spiegel an hs-CRP, die Neutrophilen wie auch das Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis erhöht und das HDL-Cholesterin erniedrigt waren, bestand eine signifikant inverse Korrelation des Testosterons mit GDF-15. Auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Hypertonie sowie mit und ohne Diabetes korrelierte Testosteron signifikant mit GDF-15. Weitere inverse Beziehungen zwischen dem GDF-15- und dem Testosteronspiegel bestanden in Subgruppen der Patienten mit niedriger oder erhöhter Lymphozytenzahl, mit niedrigem oder hohem Harnsäure-Spiegel im Serum, mit niedrigem oder hohem High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin (jeweils $p < 0,05$). Außerdem wurde eine signifikante Korrelation zwischen Testosteron und GDF-15 bei KHK-Patienten mit und ohne Diabetes ermittelt. *Red.* ◀

- Bei einer Kohorte von Männern mit KHK standen die Testosteronspiegel im umgekehrten Verhältnis zur Höhe des Spiegels an Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15 (GDF-15) im Blut.

- Die Beeinflussung der KHK-Progression durch heraufreguliertes GDF-15 steht im Zusammenhang mit erniedrigtem Testosteron, so dass sich zugleich die Verbindung zwischen Testosteronmangel und erhöhtem KHK-Risiko bestätigt.

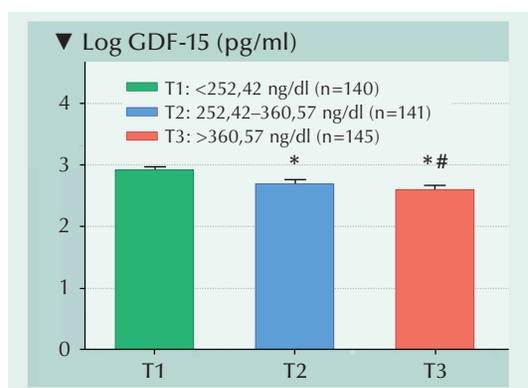


Abb.: Serum-GDF-15-Konzentrationen in den Testosteronkonzentrationen nach Terzilen. Die GDF-15-Konzentrationen wurden log₁₀-transformiert. * $p < 0,05$; Vergleich T2 mit T1; # $p < 0,05$; Vergleich T3 mit T2.

Liu H, Lyu Y, Li D, et al. 2019. Potential relation between soluble growth differentiation factor-15 and testosterone deficiency in male patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 18:21.

Denosumab: Patienten profitieren von früher Osteoprotektion

Die osteoprotektive Therapie hat sich in den vergangenen Jahren zu einem unverzichtbaren Pfeiler des Tumormanagements entwickelt, die in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird. Ein hoher Stellenwert kommt dabei dem RANK-Ligand-inhibierenden Antikörper Denosumab (XGEVA®) zu, der bereits seit acht Jahren in der Dosierung 120 mg s.c. alle 4 Wochen bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenläsionen zugelassen ist.

Wie Prof. Dr. med. Ingo J. Diel (Mannheim) betonte, sind Knochenkomplikationen mit einer hohen Morbidität assoziiert, verschlechtern die Lebensqualität und verursachen durch stationäre Aufenthalte und Operationen enorme Folgekosten für das Gesundheitssystem. Es ist daher unverzichtbar, dass zum Wohle des Patienten eine leitliniengerechte Osteoprotektion frühzeitig zum Einsatz kommt.

Für Denosumab, das in Studien seine überlegene Wirksamkeit gegenüber Zoledronsäure unter Beweis gestellt hat, liegt umfassende Evidenzen vor. Eine integrierte Analyse der drei Zulassungsstudien bei über 5.700 Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund von Brustkrebs, Prostata-

krebs und anderen Tumoren ergab, dass der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure das Auftreten von Knochenkomplikationen um 8,2 Monate (27,7 vs. 19,5 Monate) verzögern konnte. Unter Denosumab kam es im Vergleich zu Zoledronsäure zudem zu einer konsistenten und deutlich verzögerten Schmerzprogression.

Bis zu 75% der Prostatakarzinom-Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ossäre Komplikationen. Diese manifestieren sich nicht nur als Knochenmetastasen, sondern können auch durch die Tumorthherapie selbst induziert werden. „Die Knochenprotektion beim Prostatakarzinom hat daher einen hohen Stellenwert. In dieser Situation ist Denosumab, das unabhängig vom Kastrationsstatus zugelassen ist, das bestgeeignete Therapeutikum. Wichtig ist es, die osteoprotektive Behandlung zeitnah nach Diagnose der Knochenmetastasen einzuleiten. Was wir am Anfang versäumen, können wir später kaum noch aufholen“, erklärte in seinem Vortrag Dr. med. Jörg Klier (Köln). Beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist die Einleitung einer osteoprotektiven Therapie leitliniengerechter Standard.

In einer Phase-III-Studie mit 1.901 Patienten zeigte sich Denosumab gegenüber Zoledronsäure überlegen. Das Risiko für das Auftreten von Knochenkomplikationen reduzierte sich unter Denosumab gegenüber Zoledronsäure um 18%.

Neue onkowsissen-App „Osteoonkologie“

Zum Auftakt der 10. AKUK wurde die onkowsissen-App „Bone“ zur Osteoonkologie, die von Amgen unterstützt wird, freigeschaltet. Mit Onkowsissen wird ein umfangreiches digitales akademisches Kompendium für die Onkologie geplant, erläuterte Dr. med. Friedrich Overkamp (Hamburg) das Konzept. Die Inhalte berücksichtigen die geltenden Leitlinien und sie sind produktunabhängig. Alle aktuell verfügbaren Arzneimittel werden abgebildet.

Unter www.onkowsissen.de stehen mit der neuen App „Bone“ zur Osteoonkologie nun insgesamt neun medizinische Apps zur digitalen Wissensvermittlung zur Verfügung. *Red. ◀*

Quelle: Amgen Fokusgespräch anlässlich der 10. Akademie Knochen und Krebs (AKUK) am 3. Mai 2019 in München. Veranstalter: Amgen.

FDA erteilt Zulassung für Kombination von Avelumab plus Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Avelumab (BAVENCIO®) ist die erste Anti-PD-L1-Therapie, die in Kombination mit Axitinib von der FDA (Food and Drug Administration) zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) zugelassen wurde. Die Zulassung basiert auf positiven Ergebnissen der Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101. Bereits im März 2019 hat die European Medicines Agency (EMA) den Antrag auf Typ-II-Variation für Avelumab in Kombination mit Axitinib bei fortgeschrittenem NZK für gültig erklärt. Diese Kombination zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem NZK ist nur in den USA zugelassen.

NZK ist eine Tumorart, bei der eine PD-L1-Expression zur Hemmung der Antitu-

morreaktion des Immunsystems beitragen kann. Es handelt sich außerdem um einen stark durchblutetes Tumorgewebe, bei dem der endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) eine wichtige Rolle spielt.

Es besteht ein großer Bedarf an Erstlinientherapien, die die Krankheitsprogression hinauszögern und ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweisen. In ungefähr 20 bis 30% der Fälle wird ein NZK erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Bei 30% der Patienten, deren Erkrankung in einem früheren Stadium behandelt wird, entwickeln sich im weiteren Verlauf Metastasen. Etwa die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem NZK sind nach der Erstlinientherapie nicht weiter behandelbar. Mögliche Gründe

hierfür sind ein schlechter Performance-Status oder das Auftreten unerwünschter Ereignisse im Rahmen ihrer Erstbehandlung.

Avelumab ist ein humaner Antikörper, der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. In präklinischen Modellen hatte die Substanz sowohl bei adaptiven als auch angeborenen Immunfunktionen Effekte bewirkt. Durch die Blockierung der Interaktion von PD-L1 mit PD-1-Rezeptoren hat Avelumab in präklinischen Modellen nachweislich die Unterdrückung der T-Zell-vermittelten Antitumor-Immunabwehr aufgehoben. *Red. ◀*

Quelle: Merck KGaA

Abirateronacetat: Aktuelle Daten in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Auf einer Pressekonferenz anlässlich des GU-ASCO 2019 präsentierte PD Dr. Martin Bögemann (Münster) die Daten seiner retrospektiven Real-World-Studie zur Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon (Abirateron/P).

In der Erstlinientherapie des mCRPC werden entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie bevorzugt Abirateron oder Enzalutamid empfohlen. Bei der Therapiewahl sollten laut Bögemann neben der Wirksamkeit auch Faktoren wie die Verträglichkeit, die Komorbiditäten des Patienten und der Patientenwunsch berücksichtigt werden.

Bereits in der Zulassungsstudie COU-AA-302 verlängerte Abirateron/P bei Patienten mit mCRPC das mediane Gesamtüberleben (OS; $p=0,0033$) als auch das mediane radiografisch progressionsfreie Überleben (rPFS; $p<0,001$) im Vergleich zu Placebo signifikant. In der von Bögemann

vorgestellten multinationalen retrospektiven Beobachtungsstudie erzielte Abirateron/P bei Chemotherapie-naiven Patienten ein medianes PFS von 10,8 Monaten. Die Zeit bis zum Therapieversagen lag bei 10 Monaten.

In der Real-World-Studie wurden die Daten von 481 Chemotherapie-naiven Patienten mit nicht oder mild symptomatischem mCRPC ausgewertet. Die Patienten waren älter und kränker und sie hatten Viszeralmetastasen. Die Auswertung der Real-World-Data-Studie zeigte insgesamt gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Abiraterons bei älteren Patienten trotz des Vorliegens der Komorbiditäten und Viszeralmetastasen. Nebenwirkungen traten bei 8,1% der Teilnehmer auf. Nur 3,5% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Folgetherapien waren Chemotherapie (51,6%) und Enzalutamid (24,8%).

Ein Entscheidungskriterium für die Wahl der Erstlinientherapie ist neben der Verträglichkeit

auch der Erhalt der Wirksamkeit von Folgetherapien, erläuterte Bögemann. In einer Studie wurden Chemotherapie-naive Männer mit mCRPC untersucht, die in der Erstlinie randomisiert Abirateron/P oder Enzalutamid erhalten hatten (je $n=101$) und bei PSA-Progress oder Toxizität auf die jeweils andere Therapie umgestellt wurden ($n=65$ bzw. 71). Das PSA-Ansprechen in der zweiten Therapielinie war unter der Therapiefolge Abirateron/P → Enzalutamid signifikant besser als unter der Therapiesequenz Enzalutamid → Abirateron/P (31% vs. 4%; $p<0,001$; koprimary Endpunkt), berichtete Bögemann. Auch das PSA-progressionsfreie Überleben (PSA-PFS) in der zweiten Therapielinie war signifikant länger bei Therapiestart mit Abirateron/P (median 2,7 vs. 1,3 Monate; $p<0,001$; sekundärer Endpunkt) als in umgekehrter Reihenfolge. *Red. ◀*

Quelle: Fachpressekonferenz anlässlich des GU-ASCO 2019: „Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms mit Zytiga®“ am 09. Mai 2019 in Düsseldorf. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.

Atezolizumab wirksam über alle Altersgruppen hinweg, unabhängig vom PD-L1-Status

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) profitierten von der Therapie mit Atezolizumab (Tecentriq®) hinsichtlich des Gesamtüberlebens und Ansprechens – so die Auswertung einer Subgruppenanalyse der SAUL-Studie, die auf der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurde. Der Checkpoint-Inhibitor erwies sich auch bei älteren Patienten über 80 Jahre als wirksame und gut verträgliche Therapie. Die Auswertung der Langzeitdaten verschiedener Phase I/II-Studien bestätigen das anhaltende Ansprechen auch über mehr als zwei Jahre.

In der prospektiven, Phase-IIIb-Studie SAUL wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Atezolizumab bei Patienten mit mUC oder Nicht-UC im Harntrakt untersucht. Die präsentierten Daten belegen die Wirksamkeit von Atezolizumab für alle Altersgruppen, einschließlich älterer Patienten unab-

hängig vom PD-L1-Status: Mit einem mOS von 8,3 Monaten für über 80-jährige Patienten war der Checkpoint-Inhibitor effektiv und gut verträglich. Damit bestätigen sich die zuvor auf dem ASCO-GU präsentierten Daten für ältere Patienten ≥ 75 Jahre (mOS: 9,2 vs. 7,9 Monate im Vergleich zur Gesamtpopulation). Ein besonders positiver Effekt von Atezolizumab war zudem bei hoher PD-L1-Expression (IC 2/3) zu beobachten (mOS: 11,6 Monate vs. 7,9 Monaten bei IC 0/1). Das trifft auch für die ORR zu (21% vs. 10%).

In der Auswertung der Gesamtpopulation waren nach einem Jahr noch 40% der behandelten Patienten am Leben. Dabei betrug das mOS 8,7 Monate. Atezolizumab erwies sich als sicher und gut verträglich, neue Sicherheitssignale wurden nicht dokumentiert.

Das lange Ansprechen unter dem Checkpoint-Inhibitor bei Patienten mit mUC be-

stätigen zudem die auf dem diesjährigen ASCO präsentierten Langzeitdaten verschiedener Phase I/II-Studien (u.a. Phase I-Studie PCD4989g und Phase II-Studie IMvigor210). Die kompletten Remissionen (CR) waren im Median mehr als zwei Jahre anhaltend. Die meisten Patienten mit CR sprachen selbst nach einem medianen Follow-up von mehr als 30 Monaten noch auf die Therapie an.

Im Rahmen eines umfassenden Studienprogramms erforscht Roche den PD-L1-Inhibitor weiterhin in verschiedenen Indikationen und Therapiesituationen – u.a. auch in frühen Stadien des Urothelkarzinoms (MIBC & NMIBC). Eine offene, multizentrische Phase-III-Studie ALBAN aus Frankreich untersucht eine Kombination von Atezolizumab und Bacillus Calmette-Guérin-Instillationen bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom. *Red. ◀*

Quelle: Roche Pharma

Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms (mPC) Alle lebensverlängernden Therapien einsetzen

Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (mPC) können heute dank wirksamer Substanzen und Behandlungsstrategien immer besser behandelt werden. Um ihre Chancen auf längeres Überleben bei guter Lebensqualität auszuschöpfen, sollten sie im Krankheitsverlauf alle verfügbaren lebensverlängernden Therapien einschließlich der Chemotherapie erhalten, resümierten die Experten bei der 11. Expertise Prostata in Berlin. Die Herausforderung im klinischen Alltag besteht darin, ab der Diagnose die Therapiesequenzen so zu wählen, dass die Patienten im Krankheitsverlauf sowohl Docetaxel als auch Cabazitaxel erhalten können.

Zahlreiche neue Substanzen, die zudem in unterschiedlichen Therapiesequenzen eingesetzt werden können, haben die mediane Überlebenszeit der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom von 12,6 Monaten (M1 CRPC, unter alleinigem Prednison) in den 1990er Jahren auf bis zu 65 Monate (M1 HSPC, unter ADT+DOC/P, Stampede) verlängert, damit mehr als vervierfacht, berichtete Prof. Dr. Gero Kramer, medizinische Universitätsklinik Wien. „Heute überleben Patienten deutlich länger als vier Jahre [1,2]“, erklärte Kramer. Der Erfolg sei daran gebunden, dass die Patienten alle verfügbaren lebensverlängernden Therapien einschließlich der Chemotherapie erhalten.

Vor der Einleitung einer Therapie müsste die Strategie festgelegt und schon bei der ersten Therapieentscheidung alle Patienten- und tumorbezogenen Kriterien, aber auch die unter endokriner Therapie bekannten Resistenzmechanismen berücksichtigt werden, forderte Kramer. So spreche etwa ein Viertel der Patienten aufgrund einer Primärresistenz gegen AR-gerichtete Substanzen (ARTAs) nicht oder nicht adäquat auf Antiandrogene an. In der COU-AA-301-Studie [3] war einer von drei Patienten primär resistent gegen Abirateron und in der AFFIRM-Studie [4] einer von vier Pa-

tienten gegen Enzalutamid. Der aktuell wichtigste Hinweis auf eine primäre ARTA-Resistenz ist ein nur kurzes Ansprechen (<12 Monate) auf die primäre ARTA [5]. mCRPC-Patienten sollten in diesem Fall mit Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel weitertherapiert werden.

Berücksichtigt werden muss zudem, dass zwischen den ARTAs Abirateron und Enzalutamid Kreuzresistenzen bestehen. Versagt eine ARTA, sollte auf eine Chemotherapie gewechselt werden. Eine zweite ARTA sei keine Option, da in Studien gezeigt wurde, dass die Patienten darauf nicht oder nur sehr kurz, d.h. im Median <3 Monate, ansprechen [6].

Um auf eine Resistenz rasch therapeutisch reagieren zu können, empfiehlt der Experte eine regelmäßige Kontrolle per Bildgebung. Post hoc-Analysen hätten aufgedeckt, dass eine alleinige PSA-Kontrolle unter einer antiandrogenen Therapie nicht ausreicht. Auch bei stabilem PSA-Wert kann es zu einem sogenannten „stillen radiologischen Progress“ kommen, der zudem laut Kramer mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose korreliert [7,8].

Intelligente Therapieplanung

Etablierter Standard beim metastasierten hormonnaiven Prostatakarzinom (mHNPC) ist heute die Kombinationstherapie aus Androgendeprivationstherapie (ADT) plus Docetaxel/Prednison oder plus Abirateron/Prednison [9]. Unter beiden Kombinationen konnte die mediane Überlebenszeit gegenüber der alleinigen ADT deutlich verlängert werden. Auch wenn beide Therapien als gleichwertig gelten, hat die Kombination ADT/Docetaxel den Vorteil einer im Median mit 4,5 vs. 33 Monate deutlich kürzeren Therapiedauer bei vergleichbarer Verträglichkeit [9].

Patienten im mCRPC-Stadium sollten bei tumorbedingten Beschwerden und/oder viszerale Metastasen – unabhängig von den vorgestellten Resistenzmecha-

nismen – eine Chemotherapie mit dem Standard Docetaxel erhalten. Weitere Kriterien für den Einsatz von Docetaxel sind eine aggressive Tumorbiologie, eine kurze PSA-Verdoppelungszeit (<55 Tage), ein hoher Gleason-Score oder ein hoher LDH- bzw. ALP-Wert [10]. Schreitet die Erkrankung unter oder nach Docetaxel fort, ist Cabazitaxel eine wichtige Folgetherapie. Es wurde speziell dafür entwickelt, die Docetaxel-Resistenz zu überwinden. Außerdem ist für die Therapiesequenz Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel in retrospektiven Analysen ein kumulativer Überlebensvorteil gegenüber dem zwischenzeitlichen Wechsel auf eine AR-gerichtete Substanz ermittelt worden [11,12].

Dass unter Cabazitaxel die Lebensqualität zumindest erhalten bleibt oder sich sogar bessert, belegen Daten aus dem klinischen Alltag: In der CAPRISTANA-Studie vertrug ein Drittel der Patienten Cabazitaxel besser als Docetaxel [13] und in der randomisierten Phase-III-Studie CABADOC wurden unter Cabazitaxel seltener Fatigue, Alopezie, Schmerzen, Diarrhö und Nagelveränderungen beklagt, sodass mit 43% versus 27% mehr Patienten Cabazitaxel bevorzugten [14]. ◀

Berichterstattung: Ute Ayazpoor

Quelle: Fortbildung „11. Expertise Prostata – Neue Perspektiven ab 2019“, am 05.-06. April 2019 in Berlin. Veranstalter: Sanofi Genzyme.

Literatur:

- [1] Sweeney CJ, et al. 2015. NEJM 373:737-746
- [2] James ND, et al. 2016. Lancet 387:1163-1177
- [3] De Bono JS, et al. 2011. NEJM 364:1995-2005
- [4] Scher HI, et al. 2012. NEJM 367:1187-1197
- [5] Loria Y, et al. 2015. Eur J Cancer 51:1946-1952
- [6] Attard G, et al. 2018. JCO 36:639-346
- [7] Pezaro CJ, et al. 2014. Eur Urol 65:270-273
- [8] Bryce AH, et al. 2017. Prostatic Cancer Dis 20: 221-227
- [9] Sydes MR, et al. 2018. Ann Oncol 29:1235-1248
- [10] Maroto P, et al. 2016. Crit Rev Oncol Hematol 100:127-1236
- [11] Maines F, et al. 2015. Crit Rev Oncol Hematol 96:498-506
- [12] Angelergues A, et al. 2018. Clin Genitourin Cancer, Febr. 23. Pii:S1558-7673(18)30132-0
- [13] Pichler A, et al. 2017. ESMO 2017, Poster 812P
- [14] Fizazi K, et al. 2017. Ann Oncol 2017, 28 (suppl 5). DOI: 10.1093/annonc/mdx370.

Veranstaltungen / Kongresskalender

Misteltherapie in der integrativen Onkologie – eine Einführung

Ziel/Inhalt: Praktischer Einstieg für Ärzte und Heilpraktiker, die ihr Behandlungsangebot um die Misteltherapie erweitern wollen

Termine: 17.07. München, 14.08. Potsdam, 04.09. Düsseldorf, 06.11. Bern, 13.11. Zürich, 20.11. Bremen, 11.12. Leipzig
Uhrzeit: 18.00 bis 21.00 Uhr

Kontakt/Anmeldung: org@imv-integrative-medizin.de,
Veranstalter: Integrative Medizin Veranstaltungen-GmbH,
Rosenfeld, www.imv-integrative-medizin.de

**Fortbildung Integrative Onkologie
MODUL: Körperliche Aktivität in der Onkologie**

Termin: 06. und 07. September 2019 in Kiel

Veranstalter: Arbeitsgruppe Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), www.pro-dgk.de

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Jutta Hübner

Tagungsort: Landesärztekammer Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 11 (Haus der Lehre), 24105 Kiel

Teilnehmer: Ärzte aller Fachrichtungen

Kontakt: onkologie.event@med-uni-jena.de

Aus Lubricano® wird InstillaGel® Lubri

Ab Mitte Juni 2019 erfolgt die Auslieferung des sterilen Gleitgels Lubricano® in neuer Aufmachung und unter neuem Namen: InstillaGel® Lubri. Dabei gilt: Bewährte Qualität trifft auf optimierte Sicherheit durch ein übersichtliches Verpackungsdesign und ein durchgehendes Farbleitsystem.

Neben der neuen PZN sind auf jeder Verpackungseinheit die wichtigsten Informationen, der neue Produktname sowie die Volumina, besonders groß und lesbar vermerkt. Dazu kommt ein neues durchgehendes farbiges Leitsystem, das für mehr Übersicht und Sicherheit im medizinischen Alltag sorgt. Dieses Farb-Leitsystem findet man sowohl auf der Front als auch auf der Seitenlasche der Faltschachteln zur besseren Orientierung im Board. Auf der Seite steht zudem eine zusätzliche detaillierte Inhaltsangabe. Darüber hinaus bietet der gleiche Farbcode auf den Sterilpapieren (Blistern) und auf den Kolbenstangen eine optimale Orientierung in Schubladensystemen sowie auf dem Behandlungs- bzw. OP-Tisch. Durch diese Übersichtlichkeit haben die Anwender das Gleitgel jederzeit schnell zur Hand.

InstillaGel® Lubri ist der Allrounder unter den sterilen Gleitgelen und aufgrund der Wirkstofffreiheit sehr gut verträglich und ideal für Patienten mit Unverträglichkeiten und Allergien. ◀

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 01.01.2019

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige