urologen.info

Umschlagklappe

Umschlagklappe

urologen.info

Ausgabe 4 • September 2019 • 17. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Immun-Checkpoint-Blockade in der Therapie des Urothelkarzinoms

Grundprinzip der Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockade

PD-L1-Inhibitoren nach Platin-basierter Chemotherapie

PD-(L)1-Inhibitoren als Erstlinientherapie

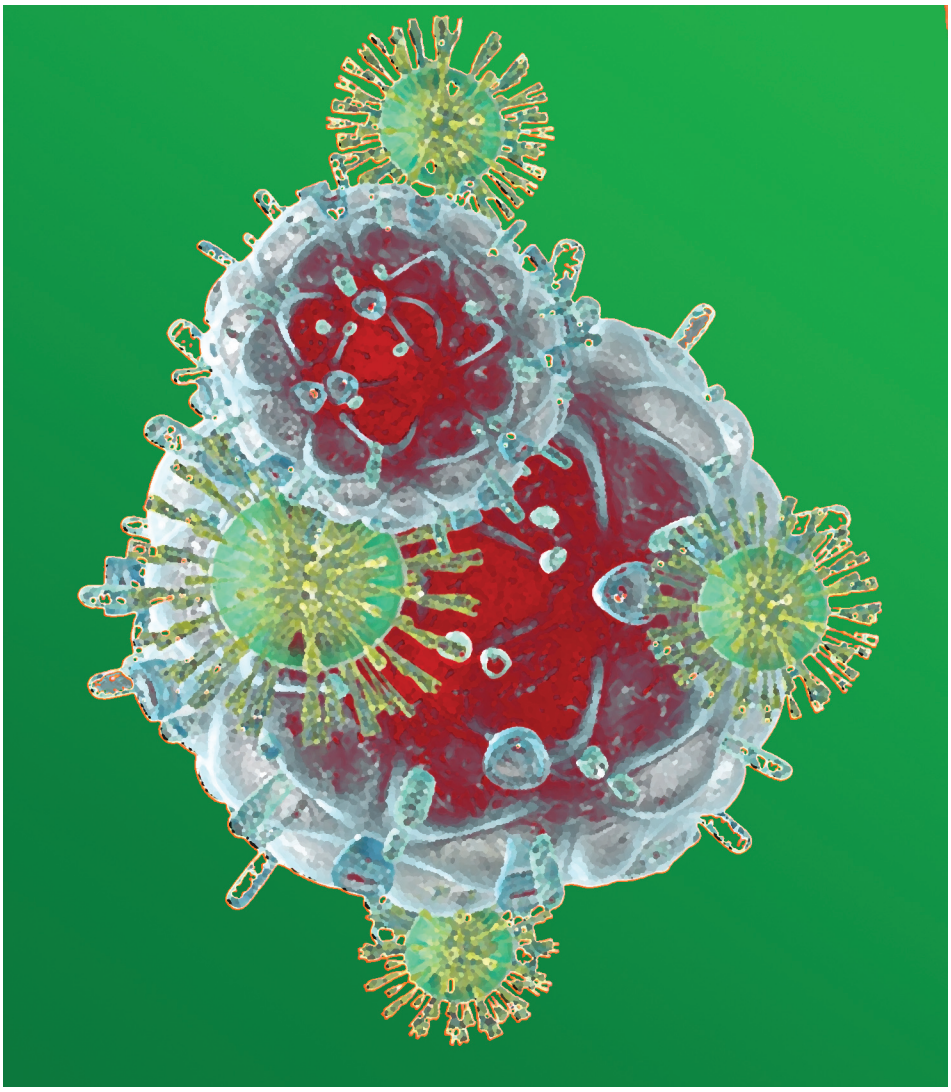
Die Krux mit Biomarkern

Muskelinvasiver Blasenkrebs
Tumormikroumgebung und Ergebnisse der trimodalen Therapie

Andrologie

Testosteronmangel
Symptome und gestörte Sexualfunktion

Testosterontherapie verhindert das Fortschreiten eines Prädiabetes



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

Anzeige

URO-ONKOLOGIE

108-133 **Immun-Checkpoint-Blockade in der Therapie des Urothelkarzinoms**

- Grundprinzip der Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockade
- PD-L1-Inhibitoren nach Platin-basierter Chemotherapie
- PD-(L)1-Inhibitoren als Erstlinientherapie bei Nichteignung für Cisplatin-basierte Regime
- Die Krux mit Biomarkern

Metastasierte Urothelkarzinome
Behandlungsergebnisse bei Zweitlinien-Chemotherapien

Nierenzellkarzinom
Expression von PD-1 und CTLA-4 als prognostische Marker

MRT-gestützte Prostatabiopsie
Kognitive vs. softwaregesteuerte Fusion von MRT und Ultraschall

Muskelinvasiver Blasenkrebs
Einflüsse der Tumormikroumgebung auf Ergebnisse der trimodalen Therapie

Prostatakarzinom
Fokale HIFU des Prostatakarzinoms: Indikation, Durchführung und Stellenwert

Androgendeprivationstherapie bei Prostatakrebs
Testosteronentzug induziert proteinkatabolen Effekt in der Leber

ANDROLOGIE

134-139 **Komorbiditätslast und/oder Testosterondefizit:**
Wie lassen sich die Symptome bei Männern mit gestörter Sexualfunktion zuordnen?

Testosteron-Therapie verhindert bei hypogonadalen Männern das Fortschreiten eines Prädiabetes zum Typ-2-Diabetes

Berichte vom ESHRE-Kongress / Reprofact-Symposium

- ICSI ohne männlicher Faktor schlechter als IVF
- Strangbrüche der Spermien-DNS: klinisch relevant?
- Spezielle Beratung für ältere Väter in spe
- Die biologische Uhr tickt auch bei Männern
- Das Erbe rauchender Väter
- Spermien mit großen Vakuolen deselektionieren
- HPV-Infektion: Hype oder kein Hype?

Pharmaforum / Meldungen / Impressum

140-145 Mögliche Therapieoptionen für fortgeschrittenes Urothelkarzinom und Prostatakarzinom

Metastasiertes PCa: Therapiesequenzen nach ADT-basierter Kombinationstherapie

Radium-223 in der Therapielandschaft des mCRPC

Impressum

Anzeige

Anzeige

Immun-Checkpoint-Blockade in der Therapie des Urothelkarzinoms

In der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (a/mUC) gilt die Cisplatin-basierte Chemotherapie nach wie vor als empfohlener Behandlungsstandard. Kommt es zum Progress besteht mit den bisherigen Therapieoptionen eine sehr begrenzte lebensverlängernde Perspektive. In nahezu 30 Jahren war kein wesentlicher therapeutischer Fortschritt erzielt worden. Diesbezüglich ist die Krebsimmuntherapie im Begriff den Stillstand mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu überwinden. Seit 2016 wurden von der Food and Drug Administration (FDA) fünf und von der European Medicines Agency (EMA) drei Anti-PD-(L)1-Antikörper für die Behandlung des a/mUC zugelassen. Insbesondere in der Zweitlinie nach Cisplatin-basierter Chemotherapie hat sich die Immun-Checkpoint-Blockade in den letzten Jahren bereits als fester Bestandteil der urologischen Onkologie etabliert. Ihre vorteilhaften Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprofile waren bislang unerreicht. Allerdings profitiert davon nur eine Minderheit der mit Immun-Checkpoint-Antikörpern behandelten Patienten. Deshalb wird neben der Entwicklung von Immuntherapie-Regimen zur Erhöhung des Anteils profitierender Patienten in klinischen Prüfungen auch der Identifizierung verlässlicher Biomarkern für das Ansprechen oberste Priorität eingeräumt [Reviews 1–5].

Grundprinzip der Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockade

Inwieweit es durch das Erkennen der vom MHC-I präsentierten Tumorantigene durch T-Zellen zu einer spezifischen Immunreaktion gegen Krebszellen kommt, wird ganz wesentlich von der Expression akzessorischer Membranproteine beeinflusst. Diese Immunmodulatoren fungieren über ko-inhibitorische Signale als Immun-Checkpoints, die die Intensität der Immunantwort regulieren (**Abb. 1**). Dabei handelt es sich um negative Feedback-Mechanismen, über die die Aktivierung der $CD8^+$ T-Zellen gebremst wird **[6]**. Diese Bremsfunktion ist essenziell, um einer uneingeschränkten Aktivierung der T-Zellen entgegenzuwirken und ganz allgemein die Toleranz gegenüber körpereigenem Gewebe sicherzustellen.

Andererseits gehört eine hochregulierte Expression von Immun-Checkpoints zu den Strategien, mit denen sich Tumore der Eliminierung durch das Immunsystem entziehen. Durch persistierende Antigenstimulation lassen sich die antigenspezifischen CD8 zytotoxischen T-Zellen in einen Zustand funktioneller Erschöpfung versetzen. Die chronischen Stimuli bewirken in den T-Zellen die Expression inhibitorischer Immun-Checkpoint-Rezeptoren wie PD-1, CTLA-4, TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-3) und andere **[7]**.

Die Aktivierung spezifischer T-Lymphozyten durch APC wird über die Interaktion des Ko-Rezeptors CD28 mit dem Liganden B7 verstärkt und über die Interaktion des Ko-Rezeptors CTLA-4 mit demselben Liganden verhindert **[8]**. Diese Hemmung kann durch Blockade mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab aufgehoben werden. Der in der Behandlung des a/mUC bedeutsame immunregulatorische Checkpoint ist das Membranprotein PD-1. Es wird von Antigen-aktivierten T- und B-Zellen wie auch NK-Zellen exprimiert.

Abkürzungen

a/mUC; Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom (locally advanced or metastatic urothelial carcinoma)
ADCC; Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
APC; Antigenpräsentierende Zelle (antigen-presenting cell)
CDC; Komplement-abhängige Zytolyse (complement dependent cytolysis)
CPS; Kombinierter Positiv-Score (combined positive score)
CR; Komplettremission (complete remission),
CTLA-4; Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
DoR; Dauer des Ansprechens (duration of response)
IHC; Immunhistochemie
MHC; Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
ORR; Objektive Ansprechrate (objective response rate),
OS; Gesamtüberleben (overall survival)
PD; Progression (progressive disease)
PD-1; Programmiertes Zelltod-Protein-1 (programmed cell death-1)
PD-L1; Programmierter Zelltod-Ligand-1 (programmed death-ligand 1)
PFS; Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PR; Partielle Remission (partial remission)
TMB; Tumor-Mutationslast (tumor mutation burden)
TRAE; Behandlungsbezogene Nebenwirkung (treatment-related adverse event)

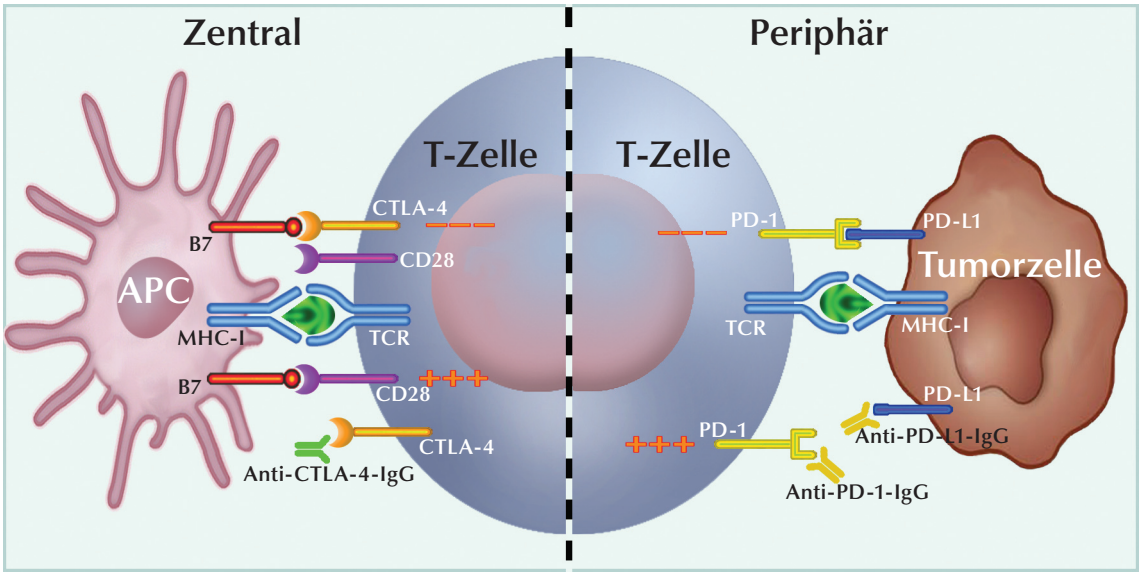


Abb. 1: Zentrale und periphere Immun-Checkpoints modulieren die Reaktion der T-Zellen auf das Erkennen der vom MHC-1 durch den T-Zell-Rezeptor (TCR) – Die zentrale Immunaktivierung wird infolge hochaffiner Bindung des ko-stimulatorischen Liganden B7 auf APCs an CTLA-4 inhibiert. Gegen CTLA-4 gerichtete Antikörper blockieren den Immun-Checkpoint-Rezeptor und begünstigen die T-Zell-aktivierenden Interaktionen des Ko-Rezeptors CD28 mit seinem Liganden B7. Die Inhibition der peripheren Immunaktivierung von T-Zellen erfolgt durch Binden von PD-L1 auf Tumorzellen an den Immun-Checkpoint-Rezeptor PD-1 auf T-Zellen. Diese Interaktion kann durch Anti-PD-(L)1-Antikörper blockiert werden **[8]**.

Der PD-1-Rezeptor ist ein Transmembranprotein der Immunglobulin-Superfamilie. Er bindet die Liganden PD-L1 und PD-L2. Ersterer Ligand, der alternativ auch als B7-H1 (B7 Homolog 1) bezeichnet wird, ist ein glykosyliertes Oberflächenprotein, das vorwiegend auf T-Zellen, B-Zellen und myeloischen Zellen exprimiert wird, während PD-L2 vorwiegend auf aktivierten Makropagen und dendritischen Zellen vorkommt. Mithilfe von PD-L1 kann der Tumor durch Bindung an PD1 die zytotoxische Funktion Tumor-infiltrierender peripherer Effektor-T-Zellen effektiv unterdrücken.

Für Blasenkrebs lag die Disposition für ein Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren aufgrund langjähriger positiver Erfahrungen mit der intravesikalen Instillation mit Bacillus Calmette-Guérin nahe. Das Urothelkarzinom gehört neben dem Melanom und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zu den hochgradig immunogenen Malignitäten **[9]**. Andererseits kommen neben Tumoren mit T-Zell-Infiltration auch Tumoren ohne T-Zell-Infiltration vor **[10]**.

Ziele für Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Behandlung des a/mUC sind insbesondere Checkpoint-Moleküle PD-1 und PD-L1 und in Kombinationen wird auch CTLA-4 geprüft.

Motor der Pathogenese des Urothelkarzinoms der Harnblase sind genomische und epigenomische Aberrationen in den Tumorzellen. Diesbezüglich mehren sich auch Hinweise, dass genomische Eigenschaften des Urothelkarzinoms für ein zufriedenstellendes Ansprechen auf PD-(L)1-Inhibitoren verantwortlich sind.

PD-L1-Inhibitoren nach Platin-basierter Chemotherapie

Atezolizumab

Atezolizumab (Tecentriq®) ist ein gentechnisch erzeugter, vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper vom IgG1-Isotyp, der selektiv an PD-L1 bindet. Dadurch wird die Interaktion des Liganden mit dem Rezeptor PD-1 blockiert und somit die T-Zell-Toleranz gegenüber Tumorzellen überwunden. Eine bei Atezolizumab gentechnisch veränderte Fc-Domäne verhindert eine T-Zell-Depletion durch Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC).

IMvigor 210: Atezolizumab bei Platin-refraktärem UC

In einer Prüfung auf Ebene 2 an 47 akademischen medizinischen Zentren und onkologischen Gemeinschaftspraxen in sieben Ländern Nordamerikas und Europas wurden Verträglichkeit und Effektivität des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab unabhän-

gig von der Höhe der PD-L1-Expression geprüft. Die teilnehmenden Patienten mit a/mUC bildeten zwei Kohorten: Patienten der Kohorte 1 kamen für eine Cisplatin-basierete Chemotherapie nicht in Frage bzw. verweigerten eine solche. Bei den Patienten in Kohorte 2 war es unter oder nach einer Cisplatin-basierten Chemotherapie zum Progress gekommen (**Abb. 2**).

Die PD-L1-Expression auf den Tumorproben wurde mittels IHC auf tumorinfiltrierenden IC (Makrophagen, dendritische Zellen und Lymphozyten) bestimmt und als Prozentsatz PD-L1-positiver ICs wie folgt klassifiziert: IC0 (<1%), IC1 (≥1% bis <5%) und IC2/3 (≥5%). Analysiert wurden zudem die PD-L1-Expression auf Tumorzellen und die $CD8^+$-Infiltration.

IMvigor-210-Ergebnisse der Kohorte 2

Rosenberg et al. (2016) berichteten zuerst Ergebnisse der Kohorte 2. Die Analysen umfassten bis zum Daten-Cutoff am 14. September 2015 ein medianes Follow-up von 11,7 Monaten. Dreihundertundzehn Patienten hatten zumindest eine Dosis Atezolizumab erhalten und wurden bei den Effektivitäts- und Sicherheitsbewertungen berücksichtigt. Ihre Bewertung erfolgte durch ein zentrales unabhängiges Überprüfungsgremium **[11]**.

Therapieansprechen: In der Primäranalyse für die im Voraus festgelegten Immunzell-Gruppen (IC1 ≥1% bis <5% und IC1/2/3 ≥5%) ergab die Behandlung mit Atezolizumab signifikant bessere ORR nach RECIST v1.1 als die 10% ORR aus historischen Kontrolldaten:

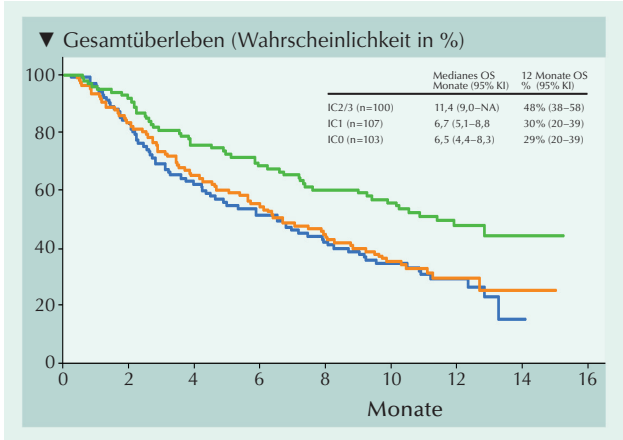


Abb. 3: IMvigor 210 (Kohorte 2) – Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in den Gruppen IC0, IC1, und IC2/3, deren Krankheit nach einer Platin-basierten Chemotherapie progredient geworden ist. IC=Immunzelle **[11]**.

(IC2/3: 27% [95% KI 19–37], *p<0,0001*, IC1/2/3: 18% [13–24]; *p=0,0004*) und alle Patienten 15% [11–20]; *p=0,0058*. Zunehmende ORR waren mit einem ansteigenden PD-L1 IHC-Status assoziiert. Allerdings wurde Therapieansprechen in allen PD-L1-Subgruppen festgestellt **[11]**.

Die auf dem ESMO 2016 Congress in Kopenhagen von Loriot et al. präsentierten aktualisierten Daten von IMvigor 210 erreichten für die ITT-Population der Kohorte 2 eine ORR von 16% nach RECIST v1.1-Kriterien und 20% für den ko-primären Endpunkt nach immunmodifizierten RECIST-Kriterien. Darin enthalten war eine CR-Rate von 6% **[12]**.

Überlebensdaten: Nach einem medianen Follow-up von 1,7 Monaten betrug das mediane PFS in der gesamten Kohorte 2,1 Monate nach RECIST v1.1 – vergleichbar in allen IC-Gruppen. Das vom Untersucher bestimmte mediane PFS nach immunmodifiziertem RECIST betrug in der IC2/3-Gruppe 4,0 Monate, 2,9 Monate in der IC1/2/3-Gruppe und 2,7 Monate bei allen Patienten.

Das mediane OS betrug in der IC2/3-Gruppe 11,4 Monate (**Abb. 3**), 8,8 Monate in der IC1/2/3-Gruppe und 7,9 Monate in der gesamten Kohorte.

Eine aktualisierte Analyse zeigte, dass 71% der Patienten, die auf die Therapie mit Atezolizumab angesprochen hatten, auch nach einem medianen Follow-up von 17,5 Monaten weiterhin ansprachen, und die mediane

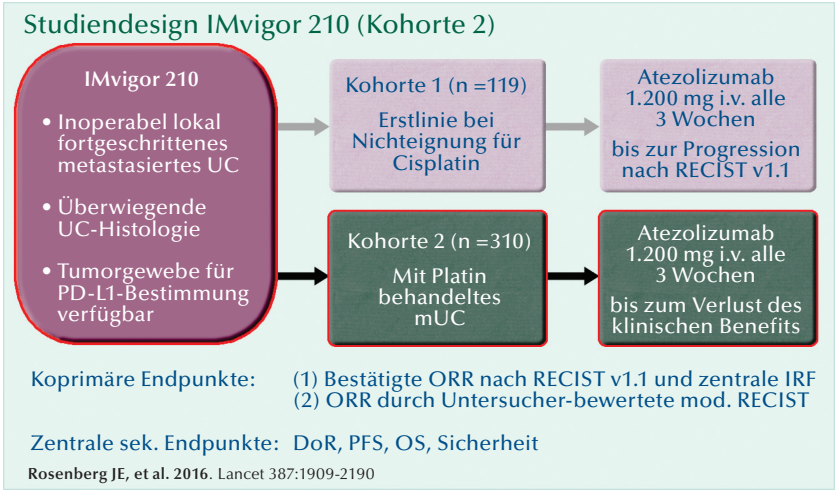


Abb. 2: In der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie wurden in Kohorte 2 massiv vorbehandelte a/mUC-Patienten, die unter oder nach einer Erstlinien-Behandlung mit Cisplatin-basierter Chemotherapie progredient geworden sind, mit Atezolizumab. IC, Tumor-infiltrierende Immunzelle; IRF, independent review facility (unabhängiges Überprüfungsgremium).

Anzeige

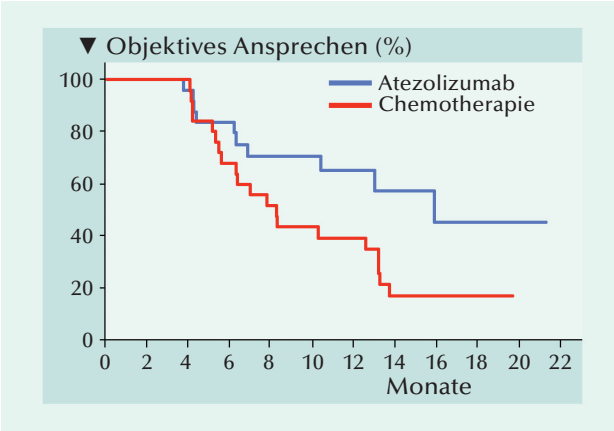


Abb. 4: IMvigor 211 – In der Subgruppe Patienten mit objektivem Ansprechen auf Atezolizumab erreichte die DoR 21,7 Monate und war signifikant länger als die DoR im Chemotherapie-Arm (7,4 Monate) **[15]**.

Ansprechdauer noch nicht erreicht war **[13]**. Die Anzahl vorausgegangener Therapielinien hatte in einer gesonderten Analyse nach 21,1 Monaten Follow-up keinen Einfluss auf dauerhaftes Ansprechen **[14]**.

Sicherheitsbewertung: Die mediane Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Nebenwirkungen jedweder Ursache und jedweden Grades wurden bei 300 (97%) Patienten registriert. In 50 Fällen (16%) waren es TRAEs der Grade 3–4. Am häufigsten litten Patienten unter Fatigue (2%).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Grade 3–4 betrafen 5% der Patienten. Darunter waren Pneumonitis, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase, Hautausschlag und Dyspnoe am häufigsten.

Zulassung: Die Resultate der Studie IMvigor 210 veranlassten die US-Zulassungsbehörde FDA das beschleunigte Zulassungsverfahren für Atezolizumab zu gewähren. Der PD-L1-Inhibitor wurde zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom zugelassen, deren Erkrankung während oder innerhalb von 12 Monaten nach einer platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten war. Von der EMA folgte die Zulassung von Atezolizumab in selbiger Indikation.

IMvigor 211: Atezolizumab versus Chemotherapie

In der multizentrischen Open-label-Studie IMvigor 211 wurde Atezolizumab unter Phase-3-Bedingungen bei a/mUC-Patienten mit Progress nach Cisplatin-basierter Behandlung mit Chemotherapien nach Ermessen des behandelnden Arztes (Vinflunin 320 mg/m^2, Paclitaxel 175 mg/m^2, oder Docetaxel 75 mg/m^2) verglichen.

Als primärer Endpunkt war OS – definiert als das Zeitintervall von der Randomisierung bis zu Tod – gewählt worden. Sekundäre Endpunkte für Effektivität waren vom Untersucher bestimmte ORR, PFS und DoR nach RECIST v1.1. Exploratorisch wurden zudem die bestätigte ORR ermittelt **[15]**.

Überlebensdaten: Der primäre Endpunkt einer verbesserten OS wurde mit Atezolizumab verfehlt. Zuerst wurde die Effektivität bei den Patienten mit IC2/3 analysiert. Zwischen der Atezolizumab-Gruppe und der Chemotherapie-Gruppe bestand bei der OS-Dauer kein signifikanter Unterschied (median 11,1 Monate vs. 10,6 Monate **[15]**.

Therapieansprechen: In der IC2/3-Subkohorte waren bestätigte ORR in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Von den Respondern auf Atezolizumab hielt das Ansprechen in 16 von 26 Fällen (62%) an. Im Chemotherapie-Arm waren es fünf von 25 (20%). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus IMvigor 210 wurde ein dauerhaftes Ansprechen mit Atezolizumab registriert: Die mediane DoR von Atezolizumab war gegenüber Chemotherapie signifikant verlängert (21,7 vs. 7,4 Monate; **Abb. 4**) **[15]**.

Verträglichkeit: In der Intention-to-Treat-Population traten TRAEs der Grade 3–4 bei den mit Atezolizumab behandelten Patienten deutlich seltener auf als bei den mit Chemotherapie behandelten (20% vs. 43%). Zudem führten weniger unerwünschte Ereignisse zum Behandlungsabbruch (7% vs. 18%) **[15]**.

Avelumab

Avelumab (Bavencio®) ist ein vollhumaner IgG1-Antikörper, der selektiv gegen den PD-L1 gerichtet ist und die PD-1/PD-L1-Interaktionen inhibiert. Der PD-1-PD-L2-Signalweg wird durch den Anti-PD-L1-Antikörper dagegen nicht tangiert. Als möglicherweise hinzukommender Mechanismus der gegen den Krebs gerichteten Aktivität von Avelumab wurde die Induktion der In-vitro-Lyse von Tumorzellen via ADCC interpretiert. Das ermöglichte der Erhalt einer nativen Fc-Region. Andererseits soll der Anti-PD-L1-Antikörper keinen signifikanten Effekt auf Immunzellen haben.

Im Rahmen der JAVELIN-Solid-Tumor-Studie wurde mit Avelumab auf 1b-Ebene bei Patienten

Anzeige

mit Platin-refraktärem a/mUC klinisch bedeutsame Antitumor-Aktivität nachgewiesen. Als bestätigte ORR wurden 17% (6% CR und 11% PR) berichtet. Dieser Anteil erhöhte sich bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression (definiert als ≥5% IHC-positive Tumorzellen) auf 24%. Das mediane OS erreichte 6,5 Monate **[16]**.

Avelumab wurde von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA beschleunigt für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms, einem seltenen und aggressiven Hautkrebs, sowie bei Patienten mit a/mUC, deren Tumorerkrankung unter oder nach platinhaltiger Chemotherapie fortgeschritten war. Die Europäische Kommission hat die Marktzulassung für Avelumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom erteilt.

Durvalumab

Durvalumab (Impfinzi®) is ein hochaffiner gegen PD-L1 gerichteter humaner monoklonaler IgG1-κ-Antikörper. Es induziert keine Tumor- oder Immunzell-Lyse via ADCC.

In einer Open-label-Studie der Phase 1/2 mit 191 UC-Patienten, deren Tumor lokal fortgeschritten oder metastasiert war, wurde untersucht, inwieweit sich bei diesen Patienten mit Durvalumab als Zweitlinientherapie ein klinischer Benefit einstellt. Primäre Endpunkte waren Sicherheit und bestätigte ORR nach RECIST v1.1 durch ein verblindetes unabhängiges Überprüfungsgremium **[17]**.

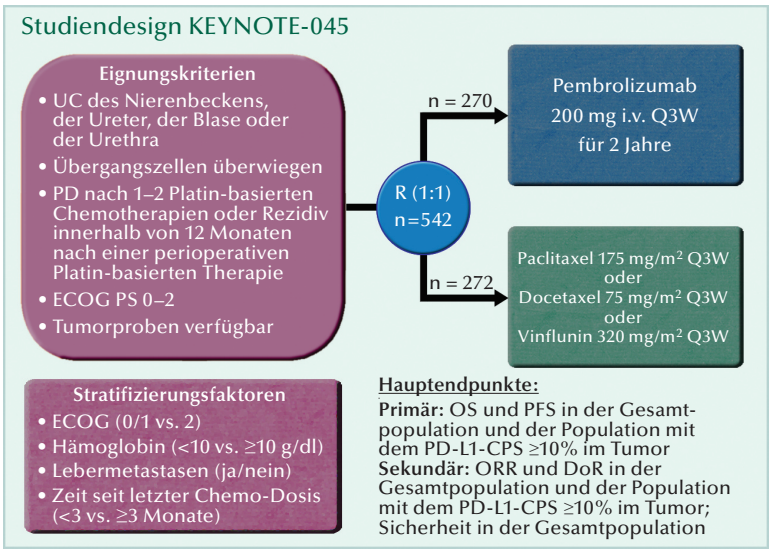


Abb. 5: Multinationale Open-Label-Studie der Phase III. PD-L1-CPS (kombinierter Positiv-Score als prozentualer Anteil der PD-L1–exprimierenden Tumor- und infiltrierenden Immunzellen relativ zur Gesamtzahl Tumorzellen.

In der UC-Kohorte traten TRAEs jedweden Grades bei 60,7% der Patienten auf. Im Nebenwirkungsprofil von Durvalumab dominierten Fatigue (19,4%), Appetitlosigkeit (9,4%), Diarrhö (8,4%) und Hautausschlag (7,3%). Bei 13 Patienten (6,8%) traten TRAEs der Grade 3/4 auf. Vier Patienten hatten immun-vermittelte TRAEs der Grade 3/4. Bei drei Patienten führten die Nebenwirkungen zum Therapieabbruch – zwei davon waren immun-vermittelt und führten zum Tod (Autoimmun-Hepatitis und Pneumonitis) **[17]**.

Die bestätigte ORR mit Durvalumab 10 mg/kg Q2W betrug 17,8% (enthalten waren 7 CR). Das Ansprechen trat frühzeitig ein und war anhaltend. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,41 Monate. Für das mediane PFS und OS wurden 1,5 bzw. 18,2 Monate berichtet **[17]**.

Durvalumab hat im Februar 2016 von der FDA den Breakthrough-Status bei Patienten mit einem UC der Harnblase erhalten, das während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie progredient geworden ist. Im Mai 2017 ist Durvalumab von der FDA im beschleunigten Zulassungsverfahren für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder mUC genehmigt worden.

PD-1-Inhibitoren nach Platin-basierter Chemotherapie

Pembrolizumab

Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom IgG4-κ-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Fc-Region. Seine Herstellung erfolgt mittels rekombinanter DNA-Technologie in chinesischen Hamster-Ovarialzellen. Der PD-1-Inhibitor verstärkt die Antitumor-Immunität indem er die Interaktionen des Immun-Checkpoint-Rezeptors mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und damit inhibitorische Signale an die T-Zellen unterbindet.

KEYNOTE-045: Anti-PD-1-Blockade bei Platin-refraktärem UC

In der internationalen Open-Label-Studie der Phase 3 (KEYNOTE-045) wurden 542 Patienten mit nach Platin-basierter Chemotherapie rezidiviertem oder progredientem Urothelkarzinom im Verhältnis 1:1 mit Pembrolizumab oder einer Chemotherapie nach Ermessen des Studienarztes (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) behandelt (**Abb. 5**).

Überlebensdaten: Das mediane OS in der Pembrolizumab-Gruppe betrug 10,3 Monate im

Anzeige

Vergleich mit 7,4 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe (**Abb. 6**). Für die Subgruppe Patienten mit einem PD-L1-CPS ≥10 betrug das Verhältnis 8,0 Monate zu 5,2 Monate. Die 12-Monats-OS-Rate erreichte 43,9% in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 30,7% in der Chemotherapie-Gruppe. **[18]**.

In der Intention-to-treat-Population traten insgesamt 437 Ereignisse (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Zwischen der Pembrolizumab- und Chemotherapie-Gruppe bestand hinsichtlich PFS kein signifikanter Unterschied. Das traf sowohl auf die Gesamtpopulation (**Abb. 7**) als auch auf die Subgruppe mit einem PD-L1-CPS ≥10 zu **[18]**.

Therapieansprechen: Die Gesamtansprechrate war in der Pembrolizumab-Gruppe mit 21,1% gegenüber 11,4% in der Chemotherapie-Gruppe signifikant höher (*p=0,001*). Komplettes und partielles Ansprechen war im Pembrolizumab-Arm bei 7% bzw. 14% und im Chemotherapie-Arm bei 3 bzw. 8% der Patienten registriert worden. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in beiden Behandlungsgruppen 2,1 Monate **[18]**.

Bei Patienten mit bestätigtem komplettem oder partiellem Ansprechen war die mediane DoR in der Pembrolizumab-Gruppe zum Analysezeitpunkt noch nicht erreicht und betrug in der Chemotherapie-Gruppe 4,3 (1,4–15,4) Monate. Ein ≥12-monatiges Ansprechen erlebten 14 (68%) bzw. 3 (35%) der Patienten. Bei 41 von 57 der Patienten mit Therapieansprechen im Pembrolizumab-Arm (78%) und bei 11 von 31 der entsprechenden Patienten im Chemotherapie-Arm (35%) hielt das Ansprechen zum Analysezeitpunkt an **[18]**.

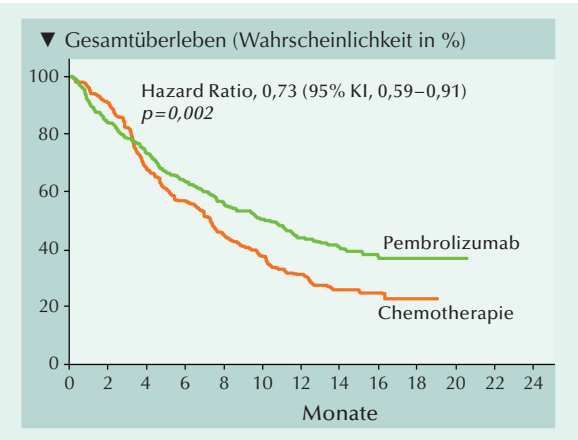


Abb. 6: KEYNOTE-045 – Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensdaten unter Pembrolizumab versus Chemotherapie in der Intention-to-Treat-Population (alle randomisierten Patienten) **[18]**.

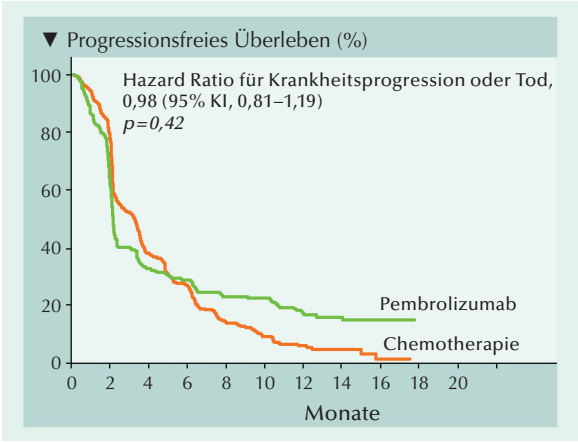


Abb. 7: KEYNOTE-045 – Kaplan-Meier-Kurven des PFS unter Pembrolizumab versus Chemotherapie in der Intention-to-Treat-Population (alle randomisierten Patienten) **[18]**.

Zulassung: Am 18 Mai 2017 erteilte die FDA Pembrolizumab regulär die Zulassung für unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie progredient gewordenen Patienten mit a/mUC. Kurz darauf folgte die EU-Zulassung für dieselbe Indikation. Jeweils ausschlaggebend waren die Ergebnisse aus KEYNOTE-045, die zum ersten Mal in einer randomisierten Phase-3-Studie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor einen OS-Benefit in dieser Indikation nachgewiesen haben.

Nivolumab

Nivolumab (Opdivo®) ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antiköper des IgG4-Subtyps, der mit hoher Affinität (~3nM) an PD1 bindet und somit dessen Interaktion mit den spezifischen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Sowohl ADCC als auch CDC werden nicht aktiviert.

Der IgG4-Isotyp zeichnet sich durch eine verminderte Bindung an Fc-Rezeptoren aus, wodurch Komplement-abhängige und Antikörper-abhängige zelluläre zytolytische Funktionen minimiert werden **[19]**. Dies reduziert das Risiko einer ungewollten Depletion aktivierter, PD-1-positiver aktivierter Lymphozyten durch NK-Zellen oder Makrophagen.

CheckMate 032: Nivolumab als Monotherapie und in Kombination mit Ipilimumab

In der multizentrischen, Open-label-Studie der Phase 1/2 wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab alleine und in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren geprüft (**Abb. 8**). Die Patienten aller drei Kohorten der Blasenkrebs-

Sektion (Nivo3, Nivo3+IPI1 und Nivo1+IPI3) waren mehrheitlich Männer und hatten ein medianes Alter von 63 bis 66 Jahren.

Berichterstattungen: Sharma et al. (2016) berichteten zunächst über den mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Arm **[20]**: Der Follow-up-Zeitraum zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff am 24 März 2016 umfasste median 15,2 Monate.

Auf dem ESMO 2018 Congress berichteten Rosenberg et al. über einen erweiterten (Nivo1+IPI3)-Arm in CheckMate-032 und präsentierten aktualisierte Analysen. Die Daten im Behandlungsarm mit Nivolumab-Monotherapie (Nivo3) beruhen auf einem Follow-up von 37,7 Monaten, die mit Nivo3+IPI1 auf 38,8 Monaten und die mit Nivolumab Nivo1+IPI3 auf 7,9 Monaten Follow-up. Die relativ kurze Nachbeobachtungszeit im Nivo1+IPI3-Arm rührt daher, dass die Anzahl Patienten erst kürzlich von 26 auf 92 erhöht worden ist **[21]**. Aktuell erschien dazu die ausführliche Publikation **[22]**.

Patientencharakteristika: Im Nivo3-Arm (n=78; 69% Männer) betrug das mittlere Alter der Patienten 65,5 Jahre. Von ihnen hatten 78% viszerale Metastasen und bei 26% lagen Lebermetastasen vor. Bei 67% der Patienten war mit ≥2 Therapieregimen vorbehandelt worden. In 51% der Fälle lag die PD-L1-Expression unter 1% **[20]**.

Therapieansprechen: Die ORR erreichte in der primären Analyse 25,7% im Nivo3-Arm (19 von 74 bewertbaren Patienten [5 CR und 14 PR]). Die mediane DoR betrug 9,4 Monate und die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,5 Monate. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff hielt das Ansprechen bei 12 der 19 Responder an (**Abb. 9**) **[20]**.

Die aktualisierten Daten weisen die ORR in den drei Behandlungsarmen Nivo3, Nivo3+IPI1 und Nivo1+IPI3 nach Beurteilung der Untersucher mit 26%, 27% bzw. 38% aus. Vom unabhängigen Überprüfungsgremium wurde im (Nivo1+IPI3)-Arm eine ORR von 37,0% anerkannt **[21]**. Für die Patienten mit einer Expression von PD-L1 ≥1% wur-

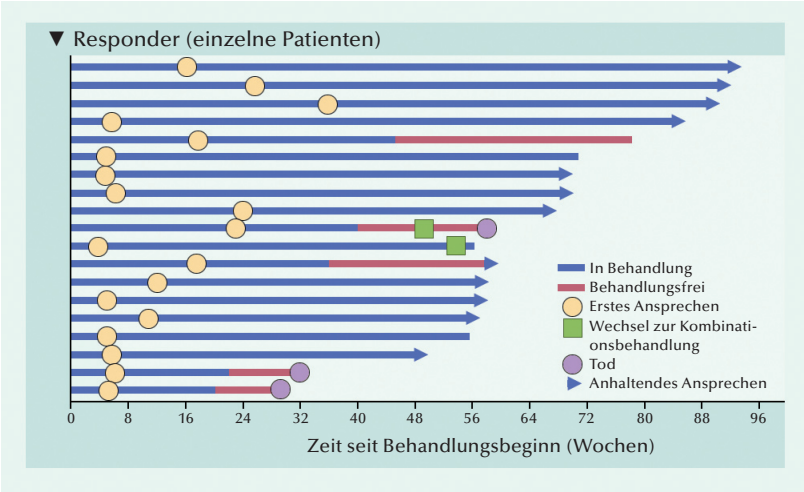


Abb. 9: CheckMate 032 Nivolumab-Monotherapie (Nivo3-Arm) – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens **[20]**.

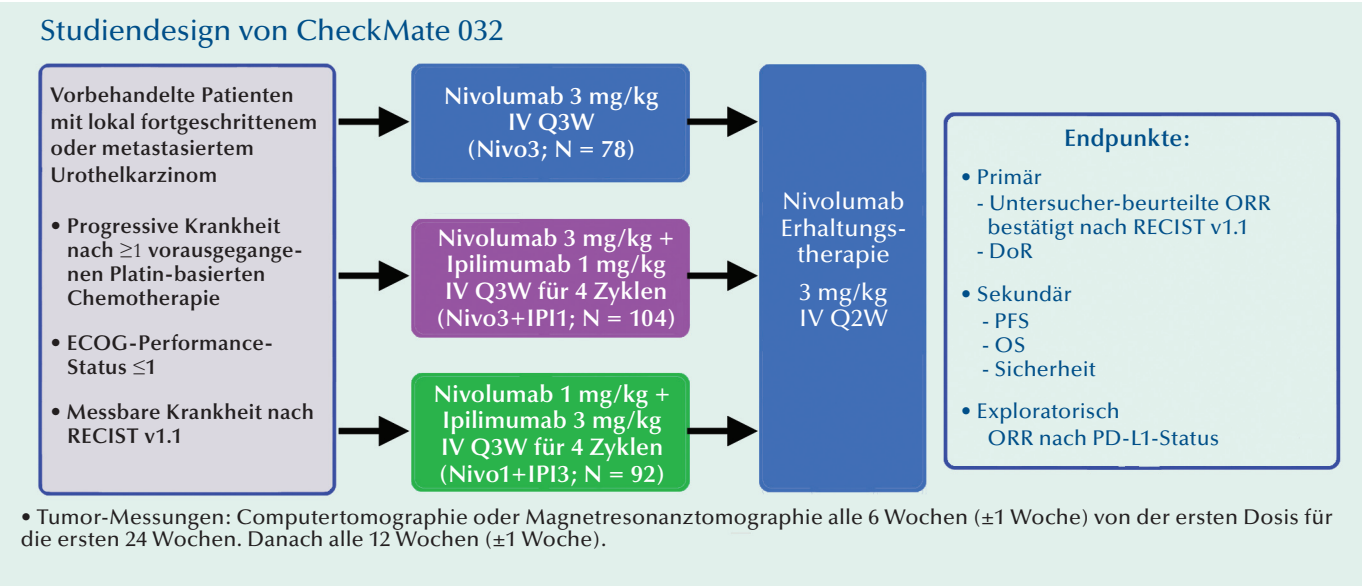


Abb. 8: In der multizentrischen, Open-label-Studie der Phase 1/2 werden Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab alleine oder in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren geprüft.

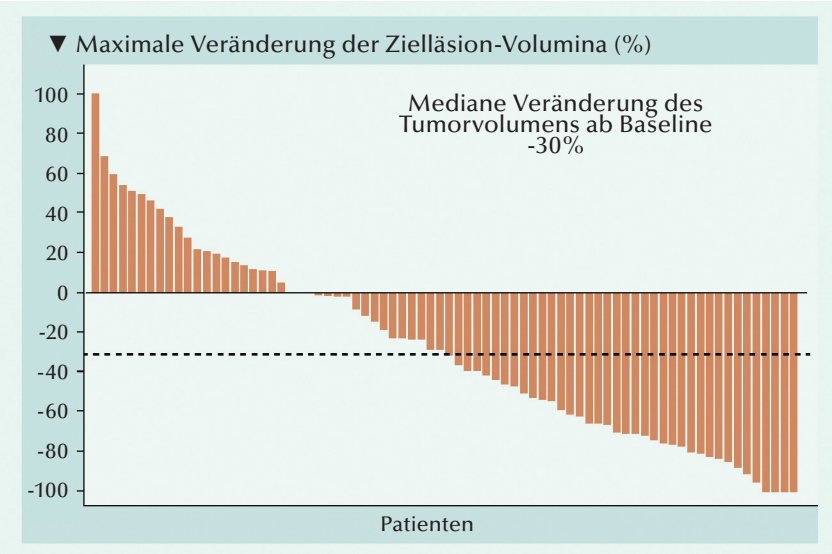


Abb. 10: CheckMate 032 (Nivo1+IPI3)-Arm – Beste Veränderung des Tumorvolumens in der Zielläsion ab Baseline gemäß Untersucher **[22]**.

de die ORR von den Untersuchern mit 58% bestimmt und mit 24% bei den Patienten mit PD-L1 <1% **[21]**.

Die mediane DoR betrug 30,5 Monate im Nivo3-Arm, 22,3 Monate im Nivo3+IPI1-Arm und 22,9 Monate im Nivo1+IPI3-Arm **[21]**.

Die mediane Veränderung des Tumorvolumens ab Baseline betrug im Nivo3-Arm +1,9%, im (Nivo3+IPI1)-Arm 0% und im (Nivo1+IPI3)-Arm 30,0% (**Abb. 10**) **[22]**.

Überlebensdaten: Das mediane PFS in der Nivo3-Kohorte betrug 2,8 Monate, 2,6 Monate in der Kohorte mit Nivo3+IPI1 und erreichte 4,9 Monate in der Kohorte mit Nivo1+IPI3.

Der OS-Benefit war in den drei Behandlungsarmen ähnlich wie beim PFS verteilt. Mit Nivo3, Nivo3+IPI1 und Nivo1+IPI3 wurde ein medianes OS von 9,9, 7,4 bzw. 15,3 Monaten erreicht **[21]**.

Die herausstechenden Ergebnisse im (Nivo1+IPI3)-Arm rechtfertigten die Initiierung der laufenden Phase-3-Studie CheckMate 901, in der Nivo1+IPI3 im Vergleich zur Chemotherapie bei zuvor unbehandelten Patienten mit mUC geprüft wird.

CheckMate 275: Nivolumab-Monotherapie in einarmiger Phase-2-Prüfung

In CheckMate 275 wurde Nivolumab bei Patienten mit a/mUC untersucht, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie oder innerhalb von 12 Monaten nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie zum Progress gekommen war. Es wurden 270 Patienten intravenös mit Nivolumab (3 mg/kg Q2W) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität behandelt. Primäre Endpunkte waren die ORR und die DoR. Die sekundären Endpunkte umfassten PFS und OS.

Patientencharakteristika: Etwa die Hälfte der gesamten Patientenpopulation (46,0%) der Studie CheckMate-275 wies eine Tumor-PD-L1-Expression von ≥1% auf **[23]**.

Therapieansprechen: In der Studie sprachen 20,0% (54/270) der Patienten auf die Behandlung mit Nivolumab an (8 CR und 46 PR). Wirksamkeit wurde sowohl bei Patienten mit PD-L1-Expression als auch bei Patienten ohne PD-L1-Expression festgestellt. Die Ansprechrate betrug 25,0% bei Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥1% und 15,8% bei Patienten mit einer PD-L1-Expression <1% **[23]**.

Nach einem Follow-up von zumindest 33,7 Monaten betrug die ORR nach unabhängigem zentralen Überprüfungsgremium 20,7% (18 (7%) CR) **[24]**.

Überlebensdaten: Bei allen behandelten Patienten betrug das mediane PFS 2,0 Monate. Die OS-Rate lag nach 12 Monaten bei 41,0% und das mediane OS betrug 8,6 Monate **[23]**.

Sicherheitsprofil: Die am häufigsten gemeldeten TRAEs jeden Grades waren Fatigue (16,7%) , Pruritus (9,3%), Diarrhö (8,9%), Appetitlosigkeit (8,1%). Die häufigsten TRAEs der Grade 3 oder 4 waren Fatigue (1,9%), Diarrhö (1,9%), Asthenie (1,5%) und Hautausschlag (1,1%). Behandlungsbedingte Todesfälle traten bei vier Patienten aufgrund von Pneumonitis oder kardiovaskulärem Versagen auf **[23]**.

Zulassung: Basierend auf den Ergebnissen von CheckMate 275 wurde Nivolumab von der FDA am 2. Februar 2017 im beschleunigten Verfahren als Zweitlinien-Therapie für Patienten mit a/mUC und progredientem Krankheitsverlauf nach/während/innerhalb von 12 Monaten neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung mit einer Platin-enthaltenden Chemotherapie zugelassen. Im Juni 2017 wurde Nivolumab auch in der EU als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren a/mUC bei Erwachsenen nach Versa-

gen einer vorherigen platinhaltigen Therapie zugelassen. Für die EMA waren die Ergebnisse der beiden Studien CheckMate 032 und CheckMate 275 ausschlaggebend.

PD-(L)1-Inhibitoren als Erstlinientherapie bei Nichteignung für Cisplatin-basierte Regime

Urothelkrebs ist ein aggressiver, bösartiger Tumor, mit dem bis zu zwei Drittel der Betroffenen aufgrund beeinträchtigtem Performance Status oder Komorbidität (z.B. Nierenfunktionsstörung) für den Behandlungsstandard mit Cisplatin nicht geeignet sind. Inwieweit solche Patienten für die Erstlinien-Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren geeignet sind, wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab und mit Pembrolizumab geprüft.

Atezolizumab

Die Kohorte 1 der multinationalen Phase-2-Studie IMvigor 210 (**Abb. 11**) umfasste 119 Patienten mit a/mUC, die ≥1 der folgenden Einschränkungen aufwiesen: Glomeruläre Filtrationsrate >30 und <60 ml/min (Cockcroft-Gault-Formel), Gehörverlust Grad ≥2, periphere Neuropathie oder ECOG Performance Score 2. Die Patienten wur-

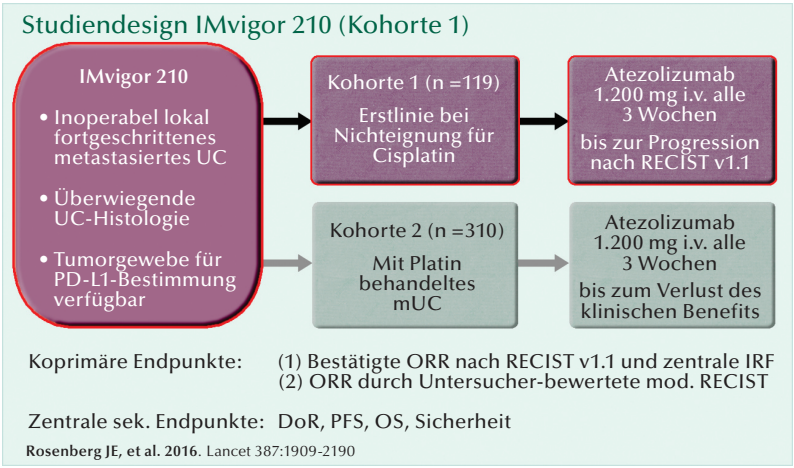


Abb. 11: In der einarmigen Phase-II-Prüfung wurden 119 Patienen in Kohorte 1 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Platin-basierte Chemotherapie nicht in Frage kam. IC, Tumor-infiltrierende Immunzelle; IRF, independent review facility (unabhängiges Überprüfungsgremium).

Anzeige

Anzeige
210 x 135

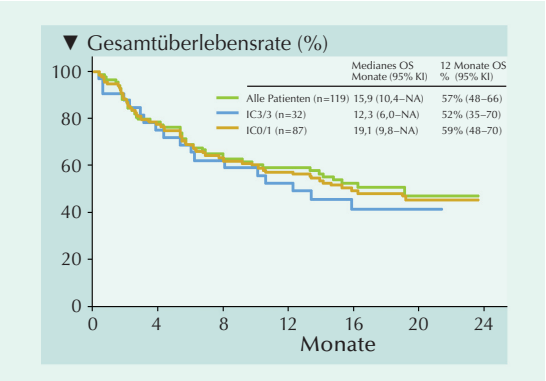


Abb. 12: IMvigor Kohorte 1 – OS nach PD-L1-Status auf den Tumor infiltrierenden Immunzellen (IC). Bis zum Daten-Cutoff am 4. Juli 2016 traten im Gesamtkollektiv insgesamt 59 Ereignisse auf (18 bei Patienten mit IC2/3; 41 bei Patienten mit IC0/1). NA=nicht abschätzbar **[25]**.

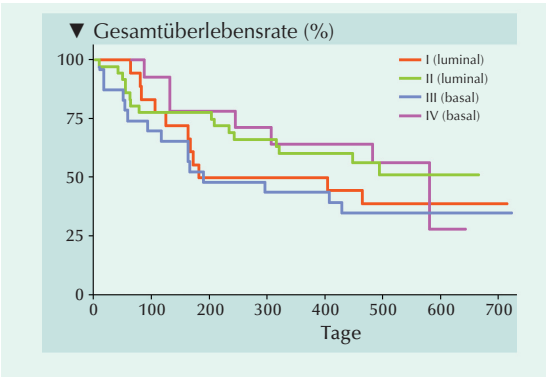


Abb. 13: IMvigor Kohorte 1 – Kaplan-Meier-Plot des OS nach The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Subtypen (luminal I, papillärartig; luminal II; basal III, plattenepithelartig; und basal IV) **[25]**.

den entsprechend denen in Kohorte 2 nach ihrer IHC PD-L1-Expression in mit IC0 (<1%), IC1 (≥1% bis <5%) und IC2/3 (≥5%) klassifiziert.

Therapieansprechen: Nach einem Follow-up von 17,2 Monaten erreichte die mediane Ansprechrate im Gesamtkollektiv 23%. Damit überstieg die untere Konfidenzintervallgrenze der Ansprechrate den vorgegebenen Effektivitätsanspruch von 10%. Auch die ORR nach PD-L1-Subgruppen erreichte 28% bei den IC2/3-, 24% bei den IC1/2/3-, 21% bei den IC1- und 21% bei den IC0-Patienten **[25]**.

Nach 29 Monaten Follow-up wurden die ORR mit 24%, die CR-Rate mit 8% und die mediane DoR mit nicht erreicht registriert (95% KI: 30,4 Monate bis nicht ermittelbar; 19 von 28 Ansprechen anhaltend). Bei älteren Patienten ≥80 Jahre (n=25) betrug die ORR 28% und CR-Rate 12% **[26]**.

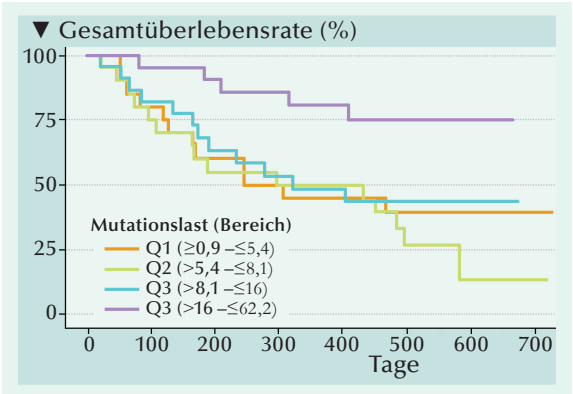


Abb. 14: IMvigor Kohorte 1 – Assoziation twischen Mutationslast und klinischer Aktivität: Voraussichtliche Gesamtüberlebensdauer in Abhängigkeit von der Mutationslast (per Megabase) in Quartilen **[25]**.

Überlebensdaten: Das mediane OS in der Gesamtkohorte betrug 15,9 Monate (**Abb. 12**). In der IC2/3-Gruppe waren es 12,3 Monate und in der IC0/1-Gruppe 19,1 Monate. Die 12-Monats-OS war mit 57% aller Patienten beachtenswert hoch **[25]**.

Aktualisierte Überlebensdaten für Kohorte 1 mit einem medianen Follow-up von 29 Monaten zeigten einen leichten Anstieg des OS auf 16,3 Monate, eine 1-Jahres-OS-Rate von 58% und eine 2-Jahres-OS-Rate von 41% **[26]**.

Biomarker-Korrelate des Ansprechens und Überlebens: In einer exploratorischen Bewertung der TCGA (The Cancer Genome Atlas)-Subtypen als Biomarker wurden Responder bei allen Subtypen registriert. Am häufigsten waren sie bei Patienten mit dem luminal-II-Subtyp in Verbindung verlängerter Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (**Abb. 13**). Auch die Mutationslast war mit OS assoziiert: Patienten im oberen Quartil (Q4) der Mutationslast hatten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten in den Quartilen 1 bis 3 (**Abb. 14**) **[25]**.

Sicherheitsprofil: Bei insgesamt 114 Patienten (96%) wurden Nebenwirkungen registriert. In 79 Fällen (66%) kam es zu TRAEs. Diejenigen mit ≥10% betroffenen Patienten waren Fatigue, Diarrhö und Pruritus. Bei 19 Patienten (16%) traten schwerwiegende TRAEs der Grade 3 und 4 auf. Am häufigsten waren Fatigue (n=4), erhöhte Alanin-Aminotransferase (n=4) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (n=3). Eine von fünf unerwünschten Grad-5-Ereignissen wurde als behandlungsbedingt gewertet. Die PD-L1-Subgruppen wichen im Sicherheitsprofil kaum voneinander ab.

Bei 41 Patienten (35%) führten Nebenwirkungen zur Dosierungsunterbrechung. Neun Patienten (8%) beendeten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Die Progression im Krankheitsverlauf war für die meisten Therapieabbrüche (77/102) und Todesfälle (52/59) ursächlich.

Immun-vermittelte Nebenwirkungen jeden Grades traten bei 14 Patienten (12%) auf. Davon waren acht Patienten mit Grad-≥3-Ereignissen. Am häufigsten war Hautausschlag. Für immun-vermittelte Ereignisse kamen keine Nicht-Kortikosteroid-Immunmodulatoren zum Einsatz. Bei 36 Patienten wurden Kortikosteroide verabreicht.

Zulassung: Die Ergebnisse von Kohorte 1 der IMvigor 210-Studie führten zur beschleunigten FDA-Zulassung von Atezolizumab in Erstlinien-Behandlung von nicht für eine Cisplatin-enthaltende Chemotherapie taugliche Patienten mit a/mUC. Dem folgte auch die Europäische Zulassungsbehörde.

Pembrolizumab

In der multizentrischen, einarmigen Phase-2-Studie KEYNOTE-052 wurden Aktivität und Sicherheit von Pembrolizumab bei nicht für Cisplatin-Regime geeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem UC untersucht (**Abb. 15**). Es sollte über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren nach Aufnahme des letzten Teilnehmers nachverfolgt werden. Die Behandlung wurde bis zum bestätigten Progress, bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität, bis zur Widerrufung der Teilnahmeeinwilligung durch den Arzt/Patienten oder nach komplettierter 24-monatiger Behandlungsdauer fortgesetzt.

Die PD-L1-Expression wurde anhand des kombinierten Positiv-Scores (CPS) dichotom in <10 und ≥10 eingeteilt. Es handelt sich um den Anteil PD-L1-markierter Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen) bezogen auf die Gesamtzahl viabler Tumorzellen.

Diejenigen 370 Patienten, denen zumindest eine Dosis Pembrolizumab appliziert worden war, bildeten die Population für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen.

Endpunkte: Primärer Endpunkt war die ORR nach RECIST v1.1 (radiologische Beurteilung durch unabhängiges Überprüfungsgremium).

Sekundäre Endpunkte waren DoR, PFS, OS sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden jeweils in der Gesamtkohorte und gesondert nach PD-L1-Expressionsstatus bestimmt. Als PD-L1-positiv galt ein kombinierter Positiv-Score (CPS) ≥10 **[27]**.

Berichterstattungen: Balar et al. publizierten nach einem Daten-Cutoff am 1. September 2017 noch im gleichen September primäre Ergebnisse von KEYNOTE-052 online **[27]**. Die primären Analysen erfolgten nach einem medianen Follow-up von fünf Monaten. Aktualisierte Auswertungen der Studie nach einem medianen Follow-up von 11,5 Monaten (Daten-Cutoff am 30. November 2017) wurden von Vuky et al. auf dem ASCO 2018 **[28]** und nach einem mehr als zwei Jahre seit der Rekrutierung des letzten Pa-

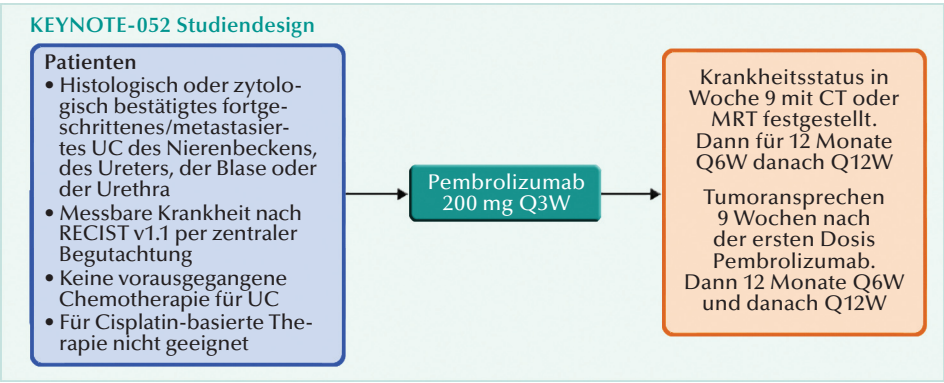


Abb. 15: Multizentrische einarmige Phase-II-Prüfung von Pembrolizumab als Erstlinien-Therapie von fortgeschrittenem/metastasiertem UC bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind.

tienten umfassenden Follow-up (Langzeitdaten, Daten-Cutoff am 26. September 2018, medianes Follow-up 15,3 Monate) von O´Donnell et al. auf dem ASCO 2019 präsentiert **[29]**.

Baseline-Charakteristika: An 91 akademischen Zentren in 20 Ländern waren zwischen 24. Februar 2015 und 8. August 2016 insgesamt 374 Patienten rekrutiert worden. Die Patienten waren im Median 74 Jahr alt, 38% waren in einem Alter zwischen 75 und 84 Jahren und 11% waren 85 Jahre und älter. 42% der Patienten hatten einen schlechten Allgemeinzustand (ECOG PS 2) und 85% Viszeralmetastasen. Bei 49% der Patienten waren renale Störungen und bei 9% ein ECOG PS 2 plus renale Störungen der Grund für das Aussetzen der Cisplatin-haltigen Chemotherapie. Die PD-L1-Expression wurde in Tumorgewebe und entzündlichen Zellen gemessen, die aus Tumorbiopsien zu Studienbeginn gewonnen wurden **[27]**.

Therapieansprechen: Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff am 1. September 2016 hatten 63% der Patienten die Studienmedikation während einer medianen Nachbeobachtungszeit von fünf Monaten abgebrochen. Bei 89 von den 137 weiterhin mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde vom unabhängigen Überprüfungsgremium ein objektives Ansprechen festgestellt. Das entspricht einer ORR von 24% der 370 behandelten Patienten. Bei 23% wurde stabile Erkrankung beobachtet **[27]**.

Von 307 Patienten, die wenigstens 4 Monate vor der vorliegenden Auswertung in die Studie eingeschlossen wurden, zeigten 27% ein Ansprechen, davon 6% ein CR, sowie 19% eine Stabilisierung der Erkrankung. Die mediane Dauer des Ansprechens war zur Zeit der Auswertung noch nicht erreicht. Bei 83% Patienten mit Ansprechen hielt dieses zumindest sechs Monate an **[27]**.

Nach 11,5 Monaten Follow-up wurden noch 118 (32%) Patienten weiterhin mit Pembrolizumab behandelt. Die ORR betrug 29% (8,1% CR und 21% PR). Bei 47% der Patienten wurde Krankheitskontrolle verzeichnet. Eine mediane Ansprechdauer war noch nicht erreicht worden (**Abb. 16**) **[28]**.

Die Langzeitdaten weisen eine ORR von 28,6% (8,9% CR und 19,7% PR) aus. Bei den Patienten mit einem CPS <10 lag die ORR bei 20,3%, und bei denen mit einem CPS ≥10 waren es 47,3%. Insbesondere bei den Patienten mit alleinigen Metastasen in den Lymphknoten (n=51) lag die ORR mit 49% sehr hoch. Beim Vorliegen von viszeralen Metastasen (n=315) erreichte die ORR hingegen nur 25,1% **[29]**.

Die mediane DoR in der Gesamtkohorte ist bei den Langzeitdaten mit 30,1 Monaten vermerkt. In der Subgruppe Patienten mit PD-L1 CPS <10 sind es 18,2 Monate und in der Subgruppe Patienten mit PP-L1 CPS ≥10 war der Wert weiterhin nicht erreicht (**Abb. 17**) **[29]**.

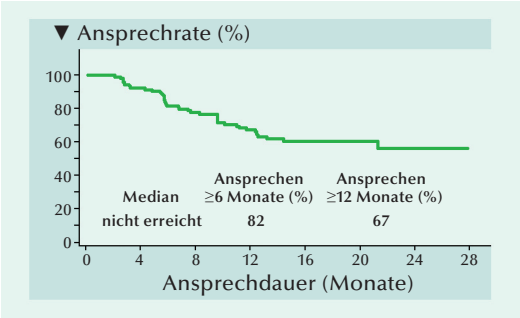


Abb. 16: KEYNOTE-052 – Kaplan-Meier-Kurven der Ansprechdauer bei 107 Patienten mit objektivem Ansprechen nach einem medianen Follow-up von 11,2 Monaten **[28]**.

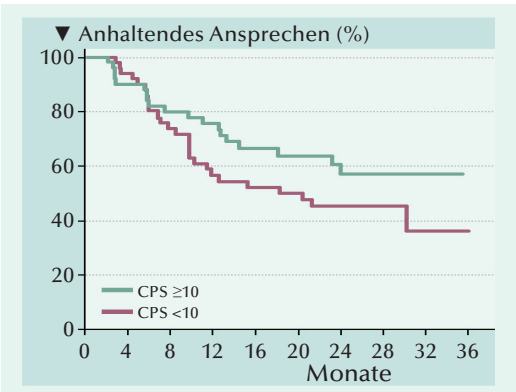


Abb. 17: KEYNOTE-052 – Dauer des Ansprechens (DoR) nach einem medianen Follow-up von 15,3 Monaten gesondert nach kombiniertem positivem Score (CPS) ≥10 und <10 **[29]**.

Überlebensdaten: Für das mediane PFS wurden in der primären Analyse zwei Monate und für die 6-Monats-PFS-Rate 30% ermittelt **[27]**. Bei den Langzeitdaten werden die 6- und 12-Monats-PFS-Raten mit 33,4% bzw. 22,0% angegeben **[29]**.

Es waren 130 Patienten verstorben und die 6-Monats-OS-Rate betrug 67% **[27]**.

Das mediane OS nach 15,3 Monaten Follow-up wurde in der Gesamtpopulation mit 11,3 Monaten bestimmt. Die 6- und 12-Monats-OS-Raten betrugen 67% bzw. 48% (**Abb. 18**) **[29]**. Gesondert nach den Patientengruppen mit einem PD-L1 CPS ≥10 und einem PD-L1 CPS <10 wurde ein medianes OS von 18,5 Monaten bzw. 9,7 Monaten ana-

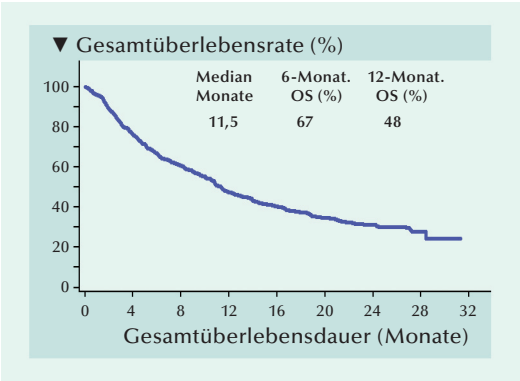


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensdauer mit 247 Ereignissen **[29]**.

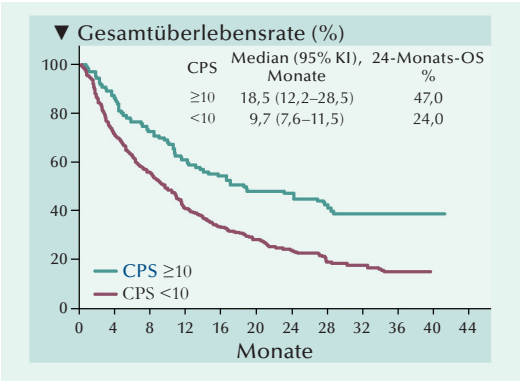


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensdauer gesondert nach **[29]**.

lysiert. Nach 24-Monaten waren noch 47,0% bzw. 24,0% der Patienten am Leben (**Abb. 19**) **[29].**

Sicherheit und Verträglichkeit: Von den 370 für Sicherheitsanalysen heranziehbaren Patienten hatten 229 (62%) TRAEs gleich welchen Grades. In 16% der Fälle waren sie vom Grad ≥3.

Immun-vermittelte Nebenwirkungen hatten 63 Patienten. Häufiger waren Hypothyroidismus (24), Hyperthyroidismus (9), Colitis (8), Pneumonitis (7) und Nebenniereninsuffizienz (5). Die meisten immun-vermittelten Nebenwirkungen vergingen mit Kortikosteroid-Behandlung ohne Folgeerscheinungen.

Neunzehn Patienten (5%) brachen die Studie aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen ab – 14 davon aufgrund gravierender TRAEs wie insbesondere Colitis (2). Von 18 gestorbenen Patienten wurde der Tod in einem Fall einem TRAE (Myositis) zugeschrieben **[27]**.

Die Nachbeobachtungsdaten von KEYNOTE-052 bestätigen die vorteilhafte Verträglichkeit von Pembrolizumab **[28, 29]**.

Zulassung: Pembrolizumab erhielt auf Grundlage der Ergebnisse aus der Phase-2-Studie KEYNOTE-052 im Mai 2017 die beschleunigte FDA-Zulassung zur Behandlung von nicht Cisplatin-geeigneten Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem UC. Dieselbe Zulassung wurde von der EMA erteilt.

Zulassungsbeschränkung für Atezolizumab und Pembrolizumab als Erstlinien-Therapie

Von der EMA wurde die Anwendung von Atezolizumab- und Pembrolizumab-Monotherapien als Erstlinien-Therapie von a/mUC auf Patienten mit hohen Spiegeln an PD-L1 beschränkt. Damit wird von der EMA – wie auch von der FDA – die positive PD-L1-Testung vor Beginn einer Therapie gefordert. Zu beachten ist hierbei die jeweilige substanzspezifische Auswertungsmethodik, d. h. basierend auf den Zulassungsstudien wurde die Erstlinien-Zulassung von Atezolizumab auf Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren und einer PD-L1-Expression >5% und bei Pembrolizumab auf Patienten mit einem CPS ≥10 beschränkt **[30]**.

Anti-CTLA-4-Antikörper

Ipilimumab

Ipilimumab (Yervoy®) ist ein gegen CTLA-4 gerichteter vollständig humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper der spezifisch an CTLA-4 auf aktivierten T-Zellen bindet. CTLA-4 ist ein zentraler inhibitorischer Rezeptor, der die T-Zell-Funktion beeinträchtigt und in der Priming-Phase des Immunansprechens eine zentrale Rolle spielt **[30]**. Ipilimumab blockiert die durch die CTLA4-B7-Interaktion vermittelten hemmenden Signale in der Antigen-, Erkennungs- und T-Zell-Aktivierungsphase (Priming) und kann die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort verstärken **[31]**.

Ipilimumab war bereits 2011 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zur Behandlung des Melanoms zugelassen worden. Am 31. Oktober 2013 folgte die Zulassung von Ipilimumab durch die Europäische Kommission als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

Zytotoxizität kombiniert mit Immunaktivierung: Immunmodulatorische Effekte einer Chemotherapie könnten bei einer Kombination mit der Immun-Checkpoint-Blockade eine verstärkte Anti-

tumoraktivität bewirken. Um dies zu testen, wurden in einer multizentrischen, einarmigen Phase-2-Studie Gemcitabin und Cisplatin (GC) plus Ipilimumab bei Chemotherapie-naiven Patienten mit mUC hinsichtlich Sicherheit und Effektivität geprüft. Die Intervention erfolgte mit zwei Zyklen GC gefolgt von vier Zyklen GC plus Ipilimumab. **[32]**.

Mit der Kombination GC + Ipilimumab wurde der primäre Endpunkt einer >60% unteren Grenze des 90%-Konfidenzintervalls für die 1-Jahres-OS nicht erreicht. Andererseits erwies sich die Verabreichung von GC plus Immun-Checkpoint-Blockade als durchführbar. Das Nebenwirkungsspektrum entsprach dem beider Arzneistoffklassen, ohne dass sich Anzeichen einer synergistischen Toxizität bemerkbar machten **[32]**.

Tremelimumab

Tremelimumab ist ein gegen CTLA-4 gerichteter vollständig humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper. Das Prüfpräparat wird in einer randomisierten, unverblindeten, multizenterischen, globalen Studie der Phase 3 als Erstlinientherapie in Kombination mit Durvalumab gegenüber Durvalumab als Einzelwirkstoff und der Standard-Chemotherapie bei Patienten mit inoperablem Grad-4-Urothelkarzinom bewertet **[33]**.

Die Krux mit Biomarkern

Mit den gegen PD-(L)1 gerichteten Checkpoint-Inhibitoren wurde die Behandlung des a/mUC revolutioniert. Im Vergleich mit den vorangegangenen systemischen Therapien werden langanhaltende Remissionen beobachtet. Allerdings sind die Ansprechraten mit 15-24 % unbefriedigend (**Abb. 20**). Bei unselektionierter Behandlung von a/mUC-Patienten mit Immuntherapie, werden somit gut drei Viertel von ihnen ohne zu erwartenden Benefit dem Risiko immun-vermittelter Toxizität ausgesetzt. Doch wie soll zwischen Patienten mit und ohne zu erwartenden Benefit unterschieden werden? Zu diesem Zweck konzentrierten sich die Anstrengungen auf die identifizierung von Biomarkern, die das Ansprechen auf die Immun-Checkpoint-Inhibitoren richtig vorhersagen können. Die Suche nach klinisch anwendbaren Biomarkern war zugleich auch Bestandteil aller bislang durchgeführten Studien zur Effektivität und Sicherheit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Dennoch hat sich kein einzelner Biomarker mit nachweislichem prädiktivem Wert herauskristallisiert **[4]**. Deshalb werden zur Realisierung von Präzisionsimmuntherapie kollaborative Anstrengungen zur Vereinigung des diversen Datenmaterials gefordert. Zur Festlegung multifaktorieller Biomarker-Algorithmen müssen neue Herangehensweisen und Methodiken beschritten werden, die sich eines tiefen molekularen und zellulären Profilings der Tumor-Mikroumgebung bedienen **[34]**.

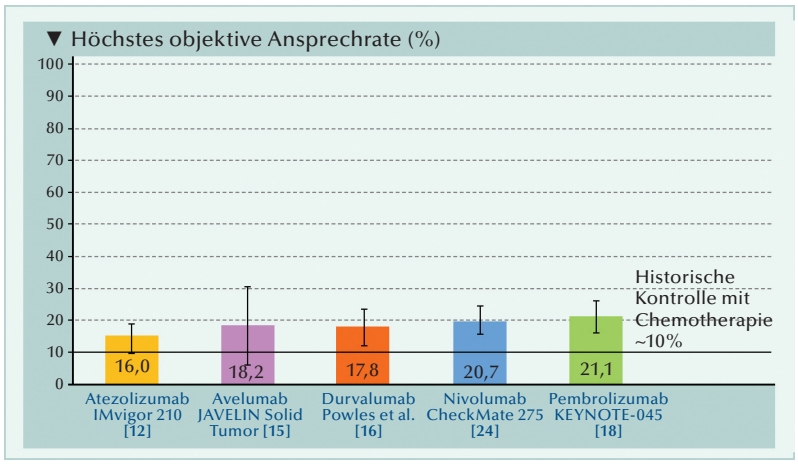


Abb. 20: Gesamtansprechen unselektierter Patienten auf PD-1/PD-L1-Checkpoint-inhibitoren beim Urothelkrebs nach Platin [3].

PD-L1-Expression

Der am umfangreichsten und genauesten untersuchte Biomarker ist die mittels IHC bestimmte PD-L1-Expression auf Tumorzellen und/oder Immunzellen. In den zulassungsrelevanten Studien IMvigor 210, CheckMate-275 und KEYNOTE-052 der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab ließ sich eine strenge Assoziation zwischen Gesamtansprechen und der PD-L1-Expression erkennen. Keine solche Korrelation bestand hingegen in der IMvigor 210-Kohorte 1 (Atezolizumab) und in KEYNOTE-045 (Pembrolizumab). Widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des prognostischen und/oder prädiktiven Werts der IHC-bestimmten PD-L1-Expression in den einzelnen Studien lassen sich auch auf unterschiedliche verwendeten Assays zurückführen.

Burgess et al. (2019) argumentierten, dass die an einer einzelnen archivierten Tumor-Gewebeprobe bestimmte PD-L1-Expression nicht den Status der PD-L1-Expression zum Zeitpunkt der therapeutischen Intervention akkurat wiedergeben könnte **[35]**. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom stimmt eine hohe PD-L1-Expression im Immunzell-Kompartiment zwischen Pri-

märtumor 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 **[35]**.

Tumor-Mutationslast

Eine Minderheit somatischer Mutationen in der Tumor-DNA wird als Neoantigen-enthaltende Peptide transkribiert und translatiert. Diese Moleküle unterliegen dann der zellulären Antigenprozessierung und ihre Epitope werden von MHC-I auf der Zelloberfläche präsentiert. Es gelangt allerdings nur eine Minderheit der Mutationen eines Tumors zur Präsentation an den MHC-I-Komplex und noch weniger werden von den T-Zellen als Fremdantigene erkannt. Andererseits können umso mehr Neoantigene gebildet werden, je mehr somatische Mutationen im Tumor vorhanden sind. Anhand der gesamten Tumor-Mutationslast (TMB) lässt sich daher die neoantigene Last und damit die Immunogenität nutzbringend abschätzen **[36]**.

Die TMB kann anhand einer ganzen Genomsequenzierung bestimmt werden. Für das UC ließ sich in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen erhöhter TMB und dem Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren feststellen **[37, 38]**.

Defekte DNA-Mismatch-Reparatur/ Mikrosatelliteninstabilität/Mutationen in den Schadensantwort-Genen

Mismatch-Reparatur (MMR)-Gene beseitigen Veränderungen in der DNA-Struktur. Für solche Schäden sind die über das gesamte Genom verstreuten repetitiven Sequenzen (Mikrosatelliten) besonders anfällig. MMR-defiziente Tumore weisen eine erhöhte Neoantigenlast auf.

Mutationen in den Genen der DNA-Schadensantwort (DNA damage response; DDR) stehen mit einer erhöhten Mutationsrate in Verbindung. Hierdurch kann sich die Tumor-Immunogenität durch vermehrt entstehende Tumorantigene erhöhen.

Anhand von 60 mUC-Patienten aus prospektiven Studien ermittelten Teo et al. (2018) eine Assoziation zwischen DDR-Status zu Baseline und dem Ansprechen auf PD-(L)1-Blockade mit Atezolizumab oder Nivolumab (**Abb. 21**). Sie schließen daraus, dass Patienten mit Alterationen in DNA-Reparaturgenen wahrscheinlicher auf eine Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren ansprechen und günstigere Überlebensparameter erwarten können als Patienten mit Wildtyp-DNA-Reparaturgenen. Diesbezüglich erwies sich die Mutationslast anstelle der untersuchten DNA-Reparaturgen-Mutationen als weniger aussagekräftig **[39]**.

Aktivierung des PPARγ/RXRα-Heterodimers

Powles et al. (2014) berichteten, dass das Ansprechen von Patienten mit metastasiertem Blasenkrebs auf den Anti-PD-L1-Antikörper MPDL3280A (Atezolizumab) mit der PD-L1-Expression auf Tumor-infiltrierenden Immunzellen assoziiert ist. Sie erreichten bei ausgesuchten Patienten mit PD-L1-Expression der Immunzellen im Tumormikromilieu mit Atezolizumab eine ORR von 52% **[40]**. Allerdings erreichte die ORR bei den PD-L1-negativen Patienten gerade einmal 11%. Auch in der nachfolgenden klinischen Studie IMvigor 210 (Kohorte 2) mit Atezolizumab war unter anderem eine hohe $CD8^+$ T-Zell-Infiltration mit verbessertem klinischem Ansprechen der Patienten assoziiert **[11]**. Die präexistierende T-Zellinfiltration des Tumors gilt daher als wesentliche Voraussetzung für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapien. Aus Bioinformatik-Studien ließ sich auf eine negative Korrelation zwischen der T-Zell-Infiltration und der PPARγ-Expression von Tumoren schließen **[41]**.

Korpal et al. (2017) wiesen an einem syngenen Maus-Blasenkrebsmodell nach, dass S427F/Y-Hot-

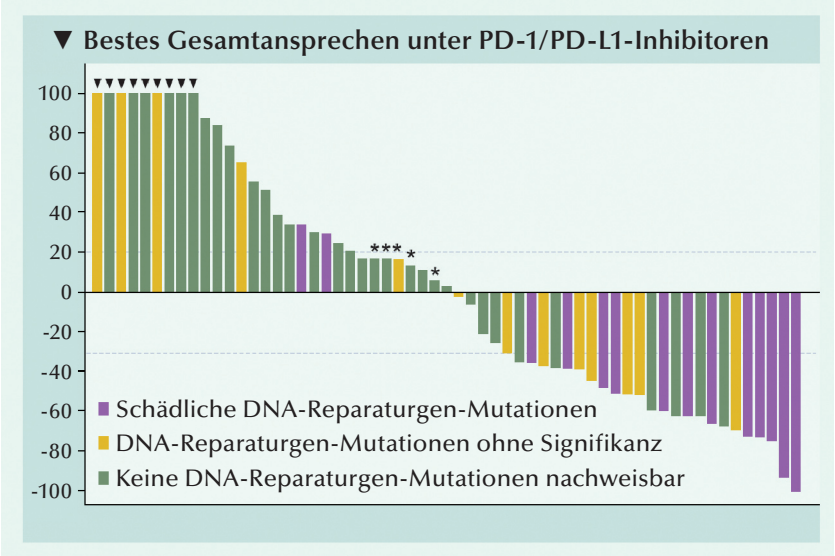


Abb. 21: Bestes Ansprechen unter PD-1/PD-L1-Inhibitoren bei schädlichen DNA-Reparaturgen-Mutationen, DNA-Reparaturgen-Mutationen ohne Signifikanz sowie bei Patienten ohne nachweisbare DNA-Reparaturgen-Mutationen. ▼ = Progression >100%.
* = Stabile Krankheit gemäß Kriterien der Tumorgröße aber progressive Krankheit bei Auftreten neuer Läsionen **[39]**.

spot-Mutationen des Retinoid-X-Rezeptors-α (RXRα) und PPARγ-Überexpression die ligandenunabhängige Aktivierung des PPARγ/RXRα-Heterodimers in Blasenkrebs-Zelllinien verursachen. Die damit verbundene Herunterregulierung einiger pro-inflammatorischer Zytokine und verminderte chemotaktische Attraktion von CD8-T-Zellen bewirkt die Umprogrammierung in eine weniger entzündete Tumormikroumgebung, die den Tumor resistenter gegenüber Immuntherapien macht **[42]**.

Fazit

Das Behandlungsparadigma des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms hat sich innerhalb relativ kurzer Zeit durch die Einsatzfähigkeit der von der European Medicines Agency zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren gewandelt. Die zytotoxische Chemotherapie und die Immun-Checkpoint-Blockade sind jetzt die zwei unabhängigen Säulen der systemischen Therapie in der Behandlung des Urothelkarzinoms. In einer Reihe von mehrheitlich Phase-2-Studien stellten Nivolumab, Atezolizumab und Pembrolizumab unter unabhängiger Begutachtung ihre Fähigkeit unter Beweis, langanhaltende Remissionen zu bewirken. In langfristigen Aktualisierungen der grundlegenden Prüfungen imponieren die Checkpoint-Inhibitoren bei einzelnen Patienten mit bis dato nicht für möglich gehaltener Ansprechdauer. Mit den neuen Immuntherapien besteht in erster Linie für Patienten mit einen nach oder unter Cisplatin-Chemotherapie progredient gewordenen Urothelkarzinom eine chancenreiche Behandlungsoption. Aber auch diejenigen Patienten, deren Gesundheitszustand keine Behandlung mit Cisplatin-haltigen Regimen zulässt, können mit gewissen Einschränkungen bereits in erster Therapielinie mit Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden. Nach fast 30-jähriger Stagnation im Hinblick auf eine Verbesserung der onkologischen Ergebnisse bei fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinomen waren die mit Immun-Checkpoint-Blockade erreichten Ergebnisse für die US-Zulassungsbehörde FDA derart beeindruckend, dass die unmittelbar erfolgte Zulassung mehrheitlich im beschleunigten Verfahren erfolgte.

Nach gegenwärtigem Stand wird die Mehrheit, der mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor behandelten Patienten, aber nicht davon profitieren. In den zulassungsrelevanten Prüfungen wurden bei unselektierten Patientenpopulationen objektive Ansprechraten von 15–25 erreicht. Denn obwohl in jeder der klinischen Studien neben dem Effektivitätsnachweis des Prüfmedikaments auch der Identifizierung Biomarker Priorität eingeräumt wurde, konnte bislang kein einzelner verlässlicher prädiktiver Marker empfohlen werden. *jfs.* ◄

[1] **Gopalakrishnan D, Koshkin VS, Ornstein MC, 2018.** Immune checkpoint inhibitors in urothelial cancer: recent updates and future outlook. Ther Clin Risk Manag 14:1019-1040.

[2] Kim HS, Seo HK, 2018. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. Investig Clin Urol 59:285-296.

[3] Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack E, 2018. Approved checkpoint inhibitors in bladder cancer: which drug should be used when? Ther Adv Med Oncol 10: 1758835918788310.

[4] Lavoie JM, Black PC, Eigl BJ, 2019. Predictive biomarkers for checkpoint blockade in urothelial cancer: A systematic review. J Urol 202:49-56.

[5] Zhu J, Armstrong AJ, Friedlander TW, 2018. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. J Immunother Cancer 6:4.

[6] Petrausch U, Pestalozzi BC, 2014. Der Krebs auf dem Bremspedal des Immunsystems. Schweiz Med Forum 14:32-34.

[7] Thommen DS, Schumacher TN, 2018. T cell dysfunction in cancer. Cancer Cell 33:547-562.

[8] Su MY, Fisher DE, 2016. Immunotherapy in the precision medicine era: Melanoma and beyond. PLOS Medicine DOI: 10.1371/journal.pmed.1002196.

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

[10] Gakis G, 2014. The role of inflammation in bladder cancer. Adv Exp Med Biol 816:183-196.

[11] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. 2016. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 387:1909-1920.

[12] Loriot Y, Rosenberg JE, Powles TB, et al. 2016. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. Ann Oncol 27(Suppl 6):vi270-vi271

[13] Hoffman-Censits J, Grivas P, Van-der-Heijden M, et al. 2016. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). J Clin Oncol 34(2_suppl):355-355.

[14] Perez-Gracia J, Loriot Y, Rosenberg J, 2017. Atezolizumab (atezo) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): outcomes by prior therapy. J Clin Oncol 35(6 Suppl.):323.

[15] Powles T, Durán I, Van der Heijden MS, et al. 2018. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 391(10122):748-757.

[16] Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. 2017. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. J Clin Oncol 35:2117-2124.

[17] Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. 2017. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. JAMA Oncol 3:e172411.

[18] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. 2017. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 376:1015-1026.

[19] Wong RM, Scotland RR, Lau RL, et al. 2007. Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. Int Immunol 19: 1223-1234.

[20] Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. 2016. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 17: 1590-1598.

[21] Rosenberg JE, P. Sharma PS, de Braud FGM, et al. 2018. Nivolumab (N) alone or in combination with ipilimumab (I) in patients (pts) with platinum-pretreated metastatic urothelial carcinoma (mUC), including the expansion from CheckMate 032. Ann Oncol 29(suppl_8):mdy424.038.

[22] Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, et al. 2019. Nivolumab alone and with Ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg Plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. J Clin Oncol 37: 1608-1616.
[23] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. 2017. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 18:312-322.
[24] Siefker-Radtke AO, Baron AD, Necchi A, et al. 2019. Nivolumab monotherapy in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: Efficacy and safety update from CheckMate 275. J Clin Oncol 37(15_suppl): 4524-4524.
[25] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. 2017. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 389:67-76.
[26] Balar AV, Dreicer R, Loriot Y, et al. 2018. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long-term efficacy from phase 2 study IMvigor210. J Clin Oncol 36(15_suppl):4523-4523.
[27] Balar AV, Castllano D, O´Donnell PH, et al. 2017. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 18:1483-1492.
[28] Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. 2018. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: a single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 36 15 suppl:4524.
[29] O´Donnell PH, Balar AV, Vuky J, et al. 2019. KEYNOTE-052 phase 2 study evaluating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer. Updated response and survival results. J Clin Oncol 37(15_suppl): 4546-4546.
[30] Suzman DL, Agrawal S, Ning YM, et al. 2019. FDA approval summary: atezolizumab or pembrolizumab for the treatment of patients with advanced urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy. Oncologist 24:563-569.
[31] Buchbinder E, Hodi FS, 2015. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. J Clin Invest 125:3377-3383.
[32] Galsky MD, Wang H, Hahn NM, et al. 2018. Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer and impact of DNA damage response gene mutations on outcomes. Eur Urol 73:751-759.
[33] Baldini C, Champiat S, Vuagnat P, Massard C, 2019. Durvalumab for the management of urothelial carcinoma: a short review on the emerging data and therapeutic potential. Onco Targets Ther 12:2505-251.
[34] Spencer CN, Wells DK, LaVallee TM, 2019. It is a capital mistake to theorize who to treat with checkpoint inhibitors before one has data. Trends Cancer 5:79-82.
[35] Burgess EF, Livasy C, Hartman A, et al. 2019. Discordance of high PD-L1 expression in primary and metastatic urothelial carcinoma lesions. Urol Oncol 37:299.e19-299.e25.
[36] Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. 2019. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: Utility for the oncology clinic. Ann Oncol 30:44-56.
[37] Galsky MD, Saci A, Szabo PM et al. 2017. Impact of tumor mutation burden on nivolumab efficacy in second line urothelial carcinoma patients: exploratory analysis of the phase II checkmate 275 study. Ann Oncol 28(suppl_5):v295-v329.
[38] Powles T, Loriot Y, Ravaud A et al. 2018. Atezolizumab (atezo) vs. chemotherapy (chemo) in platinumtreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): immune biomarkers, tumor mutational burden (TMB), and clinical outcomes from the phase III IMvigor211 study. J Clin Oncol 36:(6_suppl):409-409.
[39] Teo MY, Seier K, Ostrovnaya I, et al. 2018. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. J Clin Oncol 36: doi.org/10.1200/JCO.2017.75.7740.
[40] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. 2014. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 515(7528):558–562.
[41] Sweis RF, Spranger S, Bao R, et al. 2016. Molecular drivers of the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment in urothelial bladder cancer. Cancer Immunol Res 4:563-568.
[42] Korpal M, Puyang X, Jeremy Wu Z, et al. 2017. Evasion of immunosurveillance by genomic alterations of PPARγ/RXRα in bladder cancer. Nat Commun 8:103.

Metastasierte Urothelkarzinome

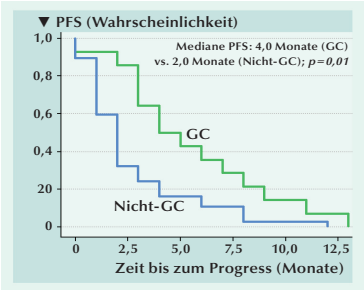
Behandlungsergebnisse bei Zweitlinien-Chemotherapien

Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) werden standardgemäß mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt. Kommt es darunter zum Progress haben die Patienten eine schlechte Prognose. Da es kaum so genannte „Real-World Data“ zur zytotoxischen Behandlung in der Zweitlinie gibt, sollten Therapien und Ergebnisse von Patienten mit mUC analysiert werden, die mehr als eine systemische Therapie erhalten hatten.

Anhand der BC Cancer Pharmazie-Datenbank wurden 51 Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom identifiziert, bei denen mehr als eine Linie systemischer Therapien zur Anwendung gekommen war. Deren Daten zur Behandlung und dem onkologischen Ergebnis wurden den Krankenakten entnommen.

Das mediane Alter in der Kohorte (82% Männer) betrug 65 Jahre (38–81 Jahre). Metastasenorte waren in den Lymphknoten (n=30), den Knochen (n=7), den Lungen (n=9), der Leber (n=6) und dem Peritoneum (n=2).

Als Zweitlinien-Chemotherapie wurde in 14 Fällen Gemcitabin-Cisplatin (GC) und in 37 Fällen ein Nicht-GC-Regime (Paclitaxel [24] Docetaxel [12]) gegeben. Die mittlere Dauer der Zweitlinien-Chemotherapie war in der GC-Kohorte länger als in der Nicht-GC-Kohorte (3,54 Monate vs. 2,15 Monate, *p = 0,006*). Die mediane progressionsfreie Zeit (PFS) der Zweitlinien-Behandlung war mit GC länger als mit einem Nicht-GC-Regime (4,0 Monate vs. 2,0 Monate, *p = 0,01*; **Abb.**). Die mediane Gesamtüberlebensdauer unterschied sich nicht signifikant zwischen der GC- und der Nicht-GC-Kohorte (9,6 Monate vs. 5,6 Monate, *p = 0,26*). *Red.* ◄



Tsang ES, Forbes C, Chi KN, et al, 2019. Second-line systemic therapies for metastatic urothelial carcinoma: a population-based cohort analysis. Curr Oncol 26:e260-e265.

• Patienten mit mUC, die in der Zweitlinie erneut GC erhielten, hatten eine längere Zeit bis zur Progression aber kein längeres Gesamtüberleben.

• Die schlechten Überlebensdaten mit konventionellen Chemotherapien in der Zweitlinie verdeutlichen, dass dringender Bedarf nach neuen Behandlungsoptionen wie Immuntherapien besteht.

Nierenzellkarzinom:

Expression von PD-1 und CTLA-4 als prognostische Marker

- Bei NZK-Patienten stand die kombinierte Expression von PD-1 und CTLA-4 auf TIMC mit verschlechterten Ergebnissen hinsichtlich des krebsspezifischen- und Gesamtüberlebens im Zusammenhang.
- Anhand der kombinierten Expression von PD-1 und CTLA-4 auf TIMC könnten Patienten mit Hochrisiko-NZK erkannt werden.

Nicht erst seit Immun-Checkpoint-Moleküle als therapeutische Ziele in der Immunonkologie zu innovativen Behandlungsstrategien geführt haben, ist ihre Expression auf Tumorzellen und tumorinfiltrierenden mononukleären Zellen (TIMC) als prognostische und prädiktive Biomarker ins Blickfeld gerückt. Im Vordergrund stand überwiegend die in der Tumormikroumgebung durch PD-1/PD-L1-Interaktion herunterregulierte T-Zell-Aktivität. Beim NZK steht die Expression PD-L1 auf Tumorzellen mit höheren Tumorstadien, einem verminderten Ansprechen auf Tyrosin-Kinase-Inhibition und ungünstiger Prognose in Verbindung. Eine Charakterisierung des zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Proteins (CTLA-4) als prognostischer Marker beim NZK wurde bislang noch nicht beschrieben. In einem Kollektiv nicht mit Immun-Checkpoint-Inhibition behandelter NZK-Patienten sollte der prognostische Wert von Immun-Checkpoint-Molekülen anhand ihrer Expression in den archivierten Tumorproben ermittelt werden.

Die Expression von PD-1, PD-L1, CD3 und CTLA-4 wurde mittels Immunhistochemie auf 3 µm-Schnitten von mit Formalin fixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebemicroarray-Blöcken bestimmt. Ihre Beurteilung erfolgte semiquantitativ anhand des immunreaktiven Scores (IRS). Ein IRS von 0 galt als negativ und ein IRS >0 als positiv. Auf TIMC wurde die PD-1-Färbung analysiert, während die PD-L1-Färbung auf Tumorzellen und auf TIMC separat bestimmt wurde.

Patienten-Charakteristika: 342 Tumorproben wurden analysiert – davon 64,6% von männlichen Patienten. Ihr medianes Alter bei der Operation betrug 66 Jahre (23–92 Jahre). Bei der Diagnosestellung lag in 10,8% der Fälle eine metastatische Krankheit vor, und innerhalb eines medianen Follow-up von 38 Monaten entwickelten sich bei 12,6% der Patienten Metastasen.

Histopathologien und Expression der immunologischen Marker: Die histopathologische Beurteilung ergab 78,9% klarzellige, 12,0% papilläre, 7,0% chromophobe und 2% andere histopathologische NZK-Subtypen.

Eine Expression von PD-1 auf TIMC, PD-L1 auf Tumorzellen, PD-L1 auf TIMC und CTLA-4 auf TIMC wurde bei 9,4%, 12,3%, 4,8% bzw. 6,3% der Proben nachgewiesen. Auf TIMC ist die Expression von PD-1 mit einem hohen Tumorgrad assoziiert (G3, $p < 0{,}001$. Auf Tumorzellen deutet eine PD-L1-Färbung auf einen papillären Subtyp ($p < 0{,}001$), einem hohen Tumorgrad (G3, $p = 0{,}029$) oder sekundäre Metastasierung ($p = 0{,}030$) hin. Die CTLA-4-Expression auf TIMC ist mit primärer Metastasierung assoziiert ($p = 0{,}006$).

Überlebensdaten: Für Patienten deren TIMC PD-1-negativ waren, ergab die Überlebensanalyse gegenüber PD-1-positiven Patienten ein signifikant verlängertes OS (109,7 vs. 55,8 Monate; $p = 0{,}002$). Beim krebsspezifischen Überleben (CSS) zeigte sich der entsprechende Trend (142,1 vs. 84,5 Monate; $p = 0{,}072$). Die CTLA-4-Expression auf TIMC war signifikant mit verkürztem OS und CSS assoziiert (84,1 vs. 107,76 Monate; $p = 0{,}013$) bzw. (125,5 vs. 140,6 Monate; $p = 0{,}019$). Insbesondere innerhalb des ersten Jahres nach einer Resektion schnitten CTLA-4-positive Patienten schlechter ab. In einer kleinen Subgruppe mit sowohl PD-1- als auch CTLA-4-Expression auf TIMC sind die OS-Erwartung (29,8 vs. 108,8 Monate; $p < 0{,}001$) (**Abb.**) und die CSS-Erwartung (39,3 vs. 142,4 Monate; $p < 0{,}001$) deutlich reduziert.

Bei gesonderter Analyse der Patienten mit klarzelliger Histologie resultierten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des prognostischen Werts der PD-1- und CTLA-4-Expression.

Im Gesamtkollektiv blieb die CTLA-4-Expression auf TIMC auch nach Adjustierungen für Alter, Geschlecht, Tumorgrad, Tumorstadium und ECOG Performance-Status in Analysen des OS und des CSS unabhängig prognostisch signifikant. Gleiches galt für Analysen der Subgruppen mit klarzelligem NZK und mit primär nicht-metastasiertem NZK. In multivariater Cox Regressionsanalyse ist die PD-1-Expression auf TIMC alleine und in Kombination mit der CTLA-4-Expression auf TIMC kein unabhängiger prognostischer Faktor. *Red.* ◀

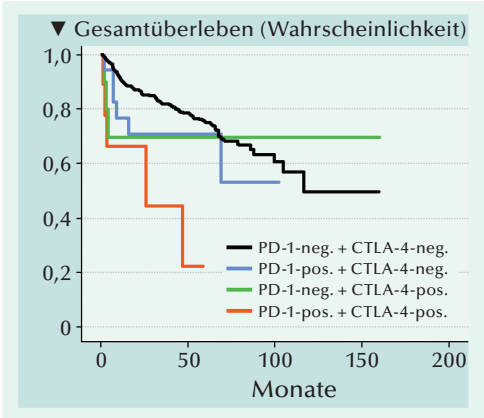


Abb.: Assoziation einer kombinierten PD-1- und CTLA-4-Expression mit OS in der gesamten Studienpopulation.

Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, et al. 2019. Expression of PD-1 and CTLA-4 are negative prognostic markers in renal cell carcinoma. J Clin Med 8:743.

MRT-gestützte Prostatabiopsie

Kognitive vs. softwaregesteuerte Fusion von MRT und Ultraschall

Zielgerichtete Prostatabiopsien mit transrektalem Ultraschall (TRUS) haben unter Zuhilfenahme der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) eine deutlich erhöhte prognostische Sensitivität bei der Früherkennung klinisch signifikanter Prostatakarzinome erreicht. Zur Durchführung einer mpMRT-gestützten Biopsie existieren aktuell mehrere Möglichkeiten: Die In-bore-Biopsie, die softwarebasierte MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie und die Biopsie mit kognitiver Bildfusion von MRT und TRUS. In der Biopsie-Studie sollten die von der am University College London (UCL) entwickelten Software SmartTarget unterstützte MRT-Ultraschall-Bildfusion und die kognitive Bildfusion von MRT und TRUS verglichen werden.

In der prospektiven verblindeten Validierungsstudie wurden die teilnehmenden Männer mit jeweils beiden Strategien intrapersonal randomisiert biopsiert. Es waren vom 2014 bis 2016 Männer rekrutiert worden, die sich zuvor einer Biopsie mit transrektalem Ultraschall (TRUS) (positiv oder negativ) unterzogen hatten und bei denen ein distinkter Herd auf dem mpMRT (Score 3–5) eine zielgerichtete transperineale Biopsie erforderlich machte. Beiden Biopsie-Strategien unterzogen sich 129 Männer. Der Anteil klinisch relevanter Prostatakarzinome vom Gleason-Grad ≥3+4=7 und einer maximalen Tumorkerngröße ≥4 mm (UCL-Definition 2) bzw. ≥6 mm (UCL-Definition 1) waren als primärer und sekundärer Endpunkt festgelegt worden.

Mit beiden Biopsie-Strategien kombiniert ließ sich bei 93 von 129 Männern ein Prostatakarzinom entsprechend der UCL-Definition 2 entdecken. Auf jede Methode entfielen 80 Karzinome, aber 13 wurden jeweils nur mit einer der beiden Strategien erfasst. Mit der Kombination beider Methoden resultierte eine um 14% (13/93 Fälle) verbesserte Detektionsrate der klinisch signifikanten Prostatakarzinome.

Nach der UCL-Definition 1 wurde bei 66/129 (51%) Männern ein Prostatakarzinom entdeckt. Von ihnen wurden 52 (79%) mit kognitiver Bildfusion identifiziert und 48 (73%) mit softwareunterstützter Bildfusion. Vierzehn in den Biopsien mit kognitiver Bildfusion verpasste Karzinome der UCL-Definition 1 wurden mit MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie entdeckt. Umgekehrt wurden mit ersterer Methode 18 Karzinome der Definition 1 erkannt, die der MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie entgangen waren.

Eine Post-hoc-Analyse bei Männern mit ≥Gleason 3+4=7 ergab eine ähnliche Verteilung. Mit der kognitiven Methode wurden 71/83 (86%) der Definition-1-Karzinome aufgefunden und mit softwaregestützter Bildfusion 70/83 (84%). Insgesamt betrug die Entdeckungsrate 83/129 (64%). *Red.* ◄

Hamid S, Donaldson IA, Huc Y, et al. 2019. The SmartTarget BIOPSY trial. Eur Urol 75: 733-740.

- **Die kognitive und softwarebasierte Fusionsbiopsie hatten kombiniert die höchste Detektionsrate an klinisch signifikanten Prostatakarzinomen.**
- **Beide Strategien übersahen klinisch signifikante Tumoren, die mit der jeweils anderen Strategie allein entdeckt wurden. Zur optimierten Krebsentdeckung könnten beide in Kombination angewandt werden.**

kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e.V.
LA-MED
Wir stehen für Qualität.

Ihre Meinung zählt!

Deshalb befragen wir Sie zur **Qualität in der medizinischen Fachpresse** in den nächsten Wochen zusammen mit ifak

Machen Sie mit!

Muskelinvasiver Blasenkrebs

Einflüsse der Tumormikroumgebung auf Ergebnisse der trimodalen Therapie

Muskelinvasiver Blasenkrebs (MIBC) wird standardgemäß mit radikaler Zystektomie (RC) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) behandelt. Allerdings wird die NAC vielfach übergangen. Alternativ kann bei sorgsam selektierten Patienten die blasenerhaltende trimodale Therapie (TMT) erwogen werden. Diesbezüglich wird nach Biomarkern gefahndet, an denen sich die Auswahl für die TMT geeigneter Patienten orientieren kann. Anhand der aktuellen Analyse sollte der prognostische Wert von Immun- und stromalen Signaturen im Genexpressionsprofil des Primärtumors von MIBC-Patienten ermessen werden, die mit der TMT behandelt worden waren.

- **Sofern in der klinischen Praxis molekulare Subtypisierung bei MIBC-Patienten zur Anwendung kommt, lassen sich daraus signifikante Zusammenhänge der Immunaktivität im Tumormikromilieu mit krebsspezifischen Ergebnissen ableiten.**
- **Bei mit TMT nicht aber bei mit NAC und nachfolgender RC behandelten MIBC-Patienten, war eine verringerte Immuninfiltration des Tumors mit verkürztem DSS assoziiert.**
- **Vorbehaltlich der Validierung in prospektiven Studien könnten Transkriptomprofile helfen, Patienten auszuwählen, die am ehesten von der trimodalen Therapie profitieren können.**

Es wurden transkriptomweite Genexpressionsanalysen archivierter Primärtumore von 136 MIBC-Patienten durchgeführt, die mit trimodaler Therapie behandelt worden waren. Anhand des GSC (genomic subtyping classifier) erfolgte die Klassifizierung der Tumore in vier genomischen Subtypen (Claudin-niedrig, basal, luminal-infiltriert und luminal). Zum Vergleich wurden Expressionsprofile einer weiteren zuvor veröffentlichten Kohorte mit 223 MIBC-Patienten analysiert, die mit neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Zystektomie behandelt worden waren (NAC-Kohorte). Die Assoziation des krankheitsspezifischen Überlebens (DSS) und des Gesamtüberlebens (OS) wurden in der TMT- und NAC-Kohorte mittels Kaplan-Meier-Schätzung und Log-rank-Test jeweils gesondert nach Stratifizierung in hohe und niedrige Immunzell-Infiltration ermittelt.

Molekulare Subtypen in der TMT-Kohorte: Zur Verfügung standen Expressionsprofile des ganzen Transkriptoms von 136 MIBC-Patienten der TMT-Kohorte und von 223 MIBC-Patienten der NAC-Kohorte. Erstere hatten ein höheres medianes Alter und ein niedrigeres medianes T-Stadium. Mittels Clusteranalyse wurde die TMT-Kohorte in die Subtypen luminal (n=40), luminal-infiltriert (n=26), basal (n=54) und Claudin niedrig (n=16) klassifiziert. Der molekulare Subtyp hatte bei den TMT-Patienten keinen Einfluss auf das DSS und das OS ($p = 0{,}8$ bzw. $p = 0{,}5$). Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit Claudin-niedrig-Tumor in der NAC-Kohorte ein deutlich ungünstigeres DSS als Patienten mit anderen Subtypen ($p = 0{,}01$).

Überlebensanalysen der TMT- und NAC-Kohorte: In der TMT-Kohorte hatten Patienten, deren Tumor einen hohen Score der Immunzell-Infiltration hatte, eine signifikant längere DSS-Wahrscheinlichkeit als Patienten, deren Tumor eine geringe Immunzell-Infiltration aufwies (**Abb. 1**). Hinsichtlich der OS-Wahrscheinlichkeit bestand kein signifikanter Unterschied.

Im Gegensatz dazu war in der NAC-Kohorte ein höherer Score der T-Zell-Infiltration mit einer verkürzten DSS-Wahrscheinlichkeit assoziiert (**Abb. 2**).

Expressionssignaturen des Immuninfiltrats stehen mit verbesserten Ergebnissen nach TMT in Verbindung: Signaturen der T-Zell-Aktivierung und der IFN-γ-Signalwegs waren mit verlängertem DSS in der TMT-Kohorte ($p = 0{,}002$ für T-Zellen), aber nicht in der NAC-Kohorte assoziiert. Dagegen war eine stromale Signatur mit verkürzter DSS in der NAC-Kohorte ($p = 0{,}006$), aber nicht in der TMT-Kohorte assoziiert. *Red.* ◀

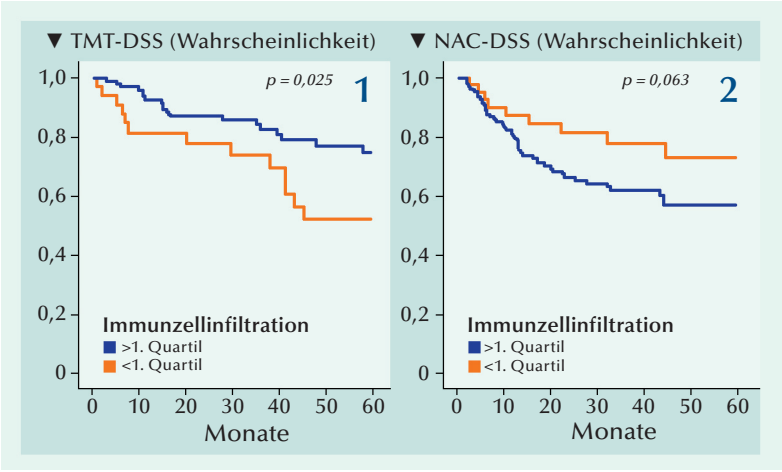


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven der TMT-Kohorte für krankheitsspezifisches Überleben (DSS) gesondert nach dem 1. Quartil und den höheren Quartilen des Scores für Immunzell-Infiltration.
Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven der NAC-Kohorte für krankheitsspezifisches Überleben (DSS) gesondert nach dem 1. Quartil und den höheren Quartilen des Scores für Immunzell-Infiltration.

Efstathiou JA, Mouwb KW, Gibb EA, et al. 2019. Impact of immune and stromal infiltration on outcomes following bladder-sparing trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 76:59-68.

Fokale HIFU des Prostatakarzinoms: Indikation, Durchführung und Stellenwert

Einleitung

Fokale Therapiemaßnahmen beim Prostatakarzinom waren bis vor wenigen Jahren die absolute Ausnahme. Durch die zunehmend bessere Bildgebung und bessere Biopsieverfahren und der dadurch resultierenden genaueren Kenntnis über die Tumorlokalisation innerhalb der Prostata ändert sich dies. Aber bei welchen Patienten kommt eine fokale HIFU als Therapieoption in Betracht?

Rationale der fokalen Therapie

Da das Prostatakarzinom in sehr vielen Fällen multifokal lokalisiert ist, stellt die Ganzdrüsenbehandlung bei den meisten Patienten eine optimale onkologische Strategie dar. Bei Anwendung von nekrotisierenden Verfahren wie hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) oder auch der Kryotherapie verbleibt das nekrotisierte Gewebe in situ und muss vom Körper resorbiert oder durch die Harnröhre ausgeschieden werden. Dieses führt häufig zu passageren Blasenentleerungsstörungen, teilweise mit sehr langen Verläufen. Bei der Ganzdrüsen-HIFU war es daher üblich, vor der HIFU eine transurethrale Resektion mit weiter Resektion des Blasenauslasses durchzuführen, um das zu behandelnde Gewebe zu reduzieren. Trotzdem treten bei der Ganzdrüsen-HIFU nicht selten deutliche Nebenwirkungen auf. Insbesondere die Blasenhalssklerose ist eine gefürchtete und für den Patienten sehr belastende und oft rezidivierende Komplikation.

Auch die klassischen Verfahren wie radikale Prostatektomie und externe Radiatio der Prostata weisen bekanntermaßen mögliche negative Auswirkungen auf die Kontinenzsituation oder die erektile Funktion auf.

Bei einem kleineren Teil der Patienten lässt sich der Karzinomnachweis nur einseitig oder nur an einzelnen Stellen der Prostata führen. Bei diesen Patienten, insbesondere bei Wunsch nach Erhalt der erektilen Funktion, kann dann eine fokale Therapie in Erwägung gezogen werden.

Indikationsstellung

Vor einer fokalen HIFU-Behandlung sollte zunächst ein multiparametrisches Prostata-MRT durchgeführt werden. Auffällige Läsionen werden dann mittels perinealer Fusionsbiopsie gezielt biopsiert, gleichzeitig soll ein dreidimensionales Prostatamapping erfolgen. Bei fokalem oder einseitigem Tumornachweis kann dann bei Patienten mit niedrig bis mittlerem Risikoprofil eine fokale oder Hemi-HIFU diskutiert werden. Die schlechtere Datenlage zu Langzeitergebnissen im Vergleich zu den etablierten Verfahren ist zu diskutieren. Die Ergebnisse von HIFU-Therapien sollen leitlinienkonform in Studien erfasst werden. Hierfür gibt es in Deutschland ein entsprechendes Register. Tumoren, die ausschließlich im anterioren Bereich lokalisiert sind, sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht therapierbar, kritisch sind Läsionen die sehr apikal gelegen sind oder Läsionen bei denen der Verdacht auf eine Samenblaseninfiltration besteht.

Therapieverlauf und postoperative Kontrollen

Die Behandlung kann stationär oder ambulant sowohl in Teil- als auch in Vollnarkose durchgeführt werden. Fokale und Hemi-HIFU sind mit einem niedrigen Nebenwirkungsprofil verbunden, Inkontinenzprobleme treten in deutlich weniger als 10% der Fälle auf und die erektile Funktion wird in nur ca. 10% der Fälle negativ beeinflusst. Postoperativ soll nach 6-12 Monaten ein erneutes multiparametrisches Prostata-MRT gefolgt von einer perinealen Fusionsbiopsie durchgeführt werden. In der Literatur werden negative Re-Biopsieergebnisse für signifikante Prostatakarzinome in bis zu 87% der Fälle berichtet.

Optionen bei Therapieversagen

Mikolaj A. Mendrek
Antonius-Hospital, Gronau.

Salvagetherapien sind häufig komplex und mit einem hohen Nebenwirkungsprofil verbunden. Dies ist bekannt für Salvagetherapien nach externer oder interner Bestrahlung oder auch nach nekrotisierenden Ganzdrüsenbehandlungen. Erfahrungen aus unserer Klinik mit der roboterassistierten Salvage-Prostatektomie nach fokaler oder Hemi-HIFU zeigen, dass sich das operative Vorgehen häufig nicht wesentlich von einer primären radikalen Prostatektomie unterscheidet. Sowohl die Ergebnisse bezogen auf die Kontinenz als auch auf die erektile Funktion weichen nicht wesentlich von den primär roboterassistiert prostatektomierten Patienten ab. Hier besteht also ein deutlicher Unterschied zu Salvage-Prostatektomien nach anderen Vorbehandlungen.

Fazit

Die fokale HIFU-Therapie stellt eine Therapieoption für Patienten mit einem niedrigen Risikobereich, die keine aktive Überwachung wünschen oder für Patienten im mittleren Risikobereich dar. Voraussetzung ist der fokale oder maximal einseitige Tumornachweis im posterioren oder lateralen Bereich der Prostata. Ein postoperatives Monitoring mittels MRT und Re-Biopsie ist erforderlich. Sollten im weiteren Verlauf weitere Therapiemaßnahmen erforderlich werden, sind diese erheblich besser möglich als nach vorausgegangenen Ganzdrüsenbehandlungen. Die langfristigen onkologischen Resultate sind ausstehend. ◄

Verfasser: Mikolaj Aleksander Mendrek
Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, EBU Certified Training and Sub-speciality Centre, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möllenweg 22, 48599 Gronau.

Literatur beim Verfasser.

Androgendeprivationstherapie bei Prostatakrebs

Testosteronentzug induziert proteinkatabolen Effekt in der Leber

Die Verfasser der aktuellen Studie hatten in einer vorausgegangenen Arbeit einen proteinanabolen Effekt von Testosteron in der Leber charakterisiert. Bei hypogonadalen Männern führte Testosteronsubstitution über signifikant herunterregulierte Harnstoffsynthese zu vermindertem Proteinverlust. Sie schlossen daraus, dass Testosteron den Proteinmetabolismus des Gesamtorganismus durch Supprimierung des Harnstoffzyklus reguliert (Lam T, et al. 2017). In Anlehnung an diese Befunde wurde hypothetisiert, dass sich unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) die oxidativen Proteinverluste infolge gesteigerter hepatischer Harnstoffproduktion erhöhen. Primäres Ziel der aktuellen Studie war es zu untersuchen, ob die erhöhte hepatische Harnstoffproduktion unter den Bedingungen des drastischen Testosteronentzugs bei einer ADT als bestimmender Faktor für oxidative Proteinverluste fungiert. Als sekundäres Ziel sollte ermittelt werden, ob die Einleitung eines progressiven Widerstandstrainings (PWT) beim Beginn der ADT Veränderungen im Proteinstoffwechsel abmildern und damit den beschleunigten Muskelkatabolismus kompensieren kann.

- **Bereits sechs Wochen nach Einleitung einer ADT führt die Testosteronsuppression durch erhöhte hepatische Harnstoffproduktion zu gesteigertem Proteinverlust.**
- **Die Einleitung von progressivem Widerstandstraining beim Beginn der ADT vermag den Verlust an Muskelmasse, höchstwahrscheinlich durch direkte Effekte am Muskel zu kompensieren.**

In der prospektiven Studie wurden 24 Männer zu Baseline und sechs Wochen nach Einleitung einer ADT untersucht. Als hauptsächliche Endpunktmessung war die Rate der hepatischen Harnstoffsynthese vorgesehen. Weitere Endpunktmessungen erfassten die Leucin-Erscheinungsrate (LRa; Maßstab des Proteinabbaus) und die Leucinoxidation (Lox), den Energieverbrauch, die Körperzusammensetzung und verschiedene andere biochemische Marker wie den Serum-Testosteronspiegel, Harnstoff, das Sexualhormon-bindendes-Globulin (SHBG) und das Prostata-spezifisches Antigen (PSA).

Der Gesamtkörper-Proteinmetabolismus wurde anhand des Leucinumsatzes gemessen. Hierzu wurde den Probanden 1-[^{13}C]-Leucin infundiert, das entweder oxidiert oder in Protein inkorporiert wird. Die Aufteilung zwischen beiden Wegen wurde aus dem Anteil des infundierten Isotops bestimmt, der im Atem auftaucht. Die Anteile des Leucinauftretens (LRa) und der Leucinoxidation (Lox) wurden berechnet. Die Harnstoff-Produktionsrate wurde anhand des Harnstoffumsatzes unter Verwendung des stabilen Isotopentracers $^{15}N_2$-Harnstoff bestimmt.

Um zu bestimmen, ob die negativen ADT-Effekte durch ein Trainingsprogramm abgemildert werden können, wurden die Teilnehmer auf zwei Arme randomisiert: Dreizehn Männer absolvierten vom Beginn der ADT an ein progressives Widerstandstraining (PWT-Gruppe) und elf Männer blieben ohne Intervention (OI-Gruppe).

Das mittlere Alter der 24 Teilnehmer betrug 70,4 Jahre. Sie hatten überwiegend lokalisierten Prostatakrebs. Die Baseline-Spiegel an Testosteron und SHBG waren in der OI-Gruppe höher als in der PWT-Gruppe ($p < 0{,}05$ bzw. $p < 0{,}01$). Das berechnete freie Testosteron unterschied sich jedoch nicht signifikant ($p = 0{,}1$). Auch die anhand wöchentlicher Schrittzählung ermittelte körperliche Aktivität unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Nach sechswöchiger ADT wurde keine signifikante Veränderung des Proteinumsatzes (bestimmt als LRa) registriert. Es resultierte aber eine 12,6 ± 4,9%ige Erhöhung an oxidiertem Leucin (Lox/LRa als Maßstab des Anteils irreversibel verlorengegangener Aminosäuren; **Abb.**). Dagegen war die Rate des Einbaus von Leucin in Protein nach der ADT signifikant gesunken.

Im gesamten Studienkollektiv betrug die Rate der Harnstoffproduktion zu Baseline 427,6 ± 18,8 µmol/l. Nach der sechswöchigen ADT wurde 14,8 ± 4,1%iges Wachstum der hepatischen Harnstoffproduktion auf 486,5 ± 21,3 µmol/min registriert (**Abb.**; $p < 0{,}01$).

In beiden Gruppen nahm der als Lox/LRa gemessene Netto-Proteinverlust zu. Er erreichte allerdings nur in der OI-Gruppe statistische Signifikanz ($p < 0{,}05$). Die Harnstoffproduktion war sowohl in der OI- als auch der PWT-Gruppe signifikant erhöht ($p < 0{,}05$).

Im Gegensatz zur PWT-Gruppe war die fettfreie Körpermasse in der OI-Gruppe signifikant verringert. Das HDL-Cholesterin und die Triglyceride nahmen in beiden gruppen zu. Signifikanz wurde aber nur in der OI-Gruppe erreicht.

Red. ◀

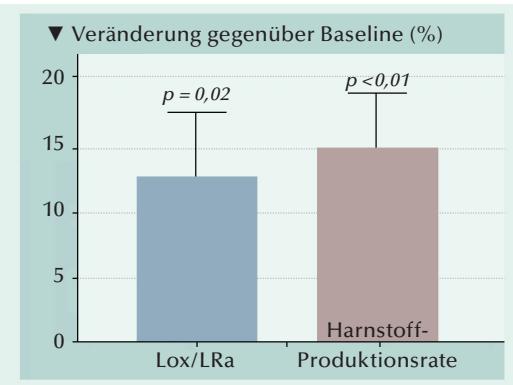


Abb.: Prozentuale Veränderung des Lox/LRa-Verhältnisses (Anteil irreversibel verlorener Aminosäuren nach Adjustierung für Veränderungen des Proteinumsatzes) und der Harnstoff-Produktionsrate nach sechswöchiger ADT.

Lam T, Poljak A, McLean M, et al. 2017. Testosterone prevents protein loss via the hepatic urea cycle in human. Eur Jf Endocrinol 176:489-496.

Lam T, McLean M, Hayden A, et al. 2019. A potent liver-mediated mechanism for loss of muscle mass during androgen deprivation therapy. Endocr Connect 8:605-615.

Komorbiditätslast und/oder Testosterondefizit:

Wie lassen sich die Symptome bei Männern mit gestörter Sexualfunktion zuordnen ?

- **Sowohl CDS als auch T waren in unterschiedlichem Ausmaß unabhängig mit sexuellen Symptomen assoziiert.**
- **Unter den Symptomen der sexuellen Domäne des Testosterondefizits tritt die sexuelle Appetenzstörung als authentischstes Merkmal des Testosteronmangels in den Vordergrund.**
- **Eine ED kann bei hypogonadalen chronisch kranken Männern durch Testosteronausgleich in Ergänzung zu Lifestyle-Interventionen synergistisch gebessert werden.**

Männer mit chronischen Krankheiten weisen häufig auch niedrige Testosteronspiegel auf. Das bedingen Überlappungen der Klinik des Testosteronmangels mit der bei chronischen Beschwerden. Insbesondere bei sexuellen Symptomen wird davon ausgegangen, dass sie auf höchst spezifische Weise mit Androgenmangel in Beziehung stehen. Sie gelten neben den Serum-Testosteronspiegeln als eine diagnostische Säule für Late-onset-Hypogonadismus (LOH). Aber auch bei einem hohen Anteil chronisch kranker Männer findet sich unabhängig vom Testosteronspiegel eine Korrelation des Chronic Disease Score (CDS) mit sexuellen Symptomen. Es sollte die anteilmäßige Mitwirkung des CDS und niedriger Testosteronspiegel am Vorliegen vermeintlicher Testosteronmangel-Symptome evaluiert werden.

Die Untersuchungen wurden mit 3.862 aufeinanderfolgenden Patienten durchgeführt, die sich aufgrund von Sexualstörungen an die Einheit für Sexualmedizin und Andrologie der Universität in Florenz gewandt hatten. Die vermeintlichen Symptome des Testosterondefizits wurden anhand strukturierter Interviews, ANDROTEST, bewertet. Auf Grundlage der jeweils verschriebenen Medikation wurde für jeden Patienten der CDS als Maßstab für Komorbidität bestimmt. Für die Analyse des Verhältnisses von Testosteron, chronischer Krankheit und sexuellen Symptomen wurden vier Gruppen gebildet: Testosteronspiegel <10,4 nmol/l oder ≥10,4 nmol/l jeweils mit oder ohne chronische Krankheiten (CDS = 0 vs. ≥1).

CDS und biochemische Parameter: Unabhängig vom Alter korrelierten abnehmende Spiegel an Gesamttestosteron wie auch an freiem Testosteron mit höherem CDS. Ein höherer CDS war mit kleinerem Hodenvolumen und höheren FSH-Spiegel assoziiert. Für LH wurden keine signifikant erhöhten Spiegel bestimmt.

Sexuelle Appetenzstörung: Im Gegensatz zu Männern mit Testosterondefizit ohne chronische Krankheiten berichteten eugonale Männer mit höherer CDS seltener von hypoaktivem sexuellem Verlangen. Insofern bestätigte sich die Einordnung reduzierter Libido in der European Male Aging Study als eines der spezifischsten Korrelate des Androgenmangels.

Erektile Funktion: Ein höherer CDS stand ausgeprägter mit verminderten spontanen Erektionen und häufigerem Ausbleiben der Erektion während des Geschlechtsverkehrs in Verbindung.

Spontanerektionen: Hypogonadale Männer mit chronischen Krankheiten erfahren die deutlichste Verminderung morgendlicher Erektionen. Andererseits war die Beeinträchtigung bei gesunden Männern mit niedrigem Gesamttestosteron geringer als bei eugonadalen Männern mit chronischen Krankheiten (**Abb. A**). Keine signifikanten Unterschiede bezüglich erektiler Dysfunktion (ED) bestanden zwischen gesunden hypogonadalen Männern und chronisch kranken eugonadalen Männern. Andererseits war die erektile Funktion bei hypogonadalen Männern mit chronischen Krankheiten deutlich am stärksten beeinträchtigt (**Abb. B**).

Risikobewertung: Das relative Risiko einer beeinträchtigten erektilen Funktion (spontan oder sexuell angeregt) scheint durch einen hohen CDS stärker als durch niedrige Testosteronspiegel befeuert zu werden. Wenn berücksichtigt wird, dass ein gewichtiger Anteil des CDS auf Herzerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren beruht, überrascht es kaum, dass höhere CDS mit der Entwicklung arteriogener ED assoziiert sind. Auch wenn dadurch die Bedeutung einer geschwächten erektilen Funktion als spezifisches Symptom des Androgenmangels relativiert wird, zeigen randomisierte kontrollierte Studien übereinstimmend, dass eine Testosteron-Therapie bei Männern mit Testosterondefizit zu einer klinisch signifikanten Verbesserung der erektilen Funktion (2 bis 3 Punkte in der IIEF-EF-Domäne) führen kann (Corona G, et al. 2017. Eur Urol 72: 1000–11). *Red.* ◄

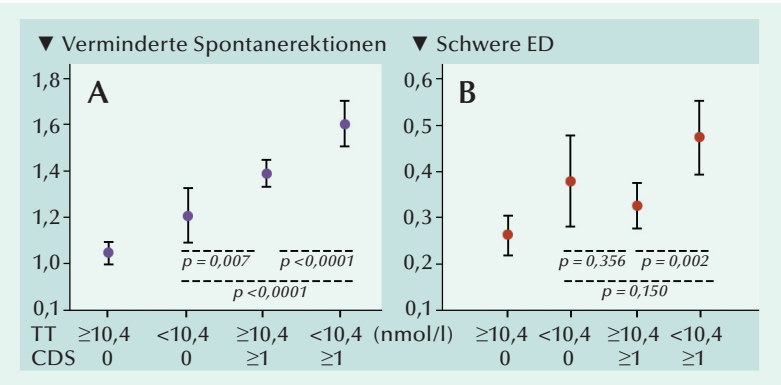


Abb.: (**A**) Die Reduktion morgendlicher Erektionen wird durch Testosteronmangel und in höherem Maße durch chronische Krankheiten bedingt. (**B**) Keine signifikanten Unterschiede bezüglich ED bestanden zwischen gesunden hypogonadalen Männern und chronisch kranken eugonadalen Männern. Andererseits war die erektile Funktion bei hypogonadalen Männern mit chronischen Krankheiten am stärksten beeinträchtigt. Die Veränderungen in der Bewertung sexueller Symptome beziehen sich auf die ANDROTEST-Scores.

Rastrelli G, Corona G, Maggi M, 2019. Both comorbidity burden and low testosterone can explain symptoms and signs of testosterone deficiency in men consulting for sexual dysfunction. Asian J Androl doi: 10.4103/aja.aja_61_19. [Epub ahead of print].

Testosteron-Therapie verhindert bei hypogonadalen Männern das Fortschreiten eines Prädiabetes zum Typ-2-Diabetes

Testosteronmangel steht bei Männern mit dem erhöhten Risiko in Verbindung, Insulinresistenz und einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Doch bevor sich Diabetes manifestiert besteht ein prädiabetisches Stadium, das als Zeitfenster für Maßnahmen zur Abwendung eines Typ-2-Diabetes genutzt werden kann. Ausgehend von der Erkenntnis, dass Testosteron bei Typ-2-Diabetikern die glykämische Kontrolle verbessern kann, sollte in einer Real-life-Beobachtungsstudie untersucht werden, ob eine Testosteron-Therapie bei hypogonadalen Männern mit Prädiabetes, die Progression zum Typ-2-Diabetes verhindert.

Das Studienkollektiv bestand aus 316 prädiabetischen Männern (HbA1c 5,7–6,4%) mit einem Spiegel an Gesamttestosteron ≤12,1 nmol/l und Symptomen eines Hypogonadismus. Von ihnen wurden 229 Männer mit Testosteronundecanoat (1000 mg i. v. alle 12 Wochen nach einem initialen sechswöchigen Intervall) behandelt (T-Gruppe).

Baseline-Charakteristika: Zu Baseline unterschieden sich die BMI- und die HBA1c-Wert in beiden Studiengruppen nicht signifikant. Dagegen waren die Männer der T-Gruppe deutlich jünger und hatten einen größeren Bauchumfang, niedrigere HDL-Spiegel, höhere LDL-Spiegel wie auch schlechtere Aging Males' Symptoms (AMS)-Scores.

Glykämische Parameter: Die Therapie mit Testosteron führte zu kontinuierlichen, klinisch bedeutsamen Verbesserungen der glykämischen Parameter. Sowohl die Blut-Glukosespiegel als auch der HBA1c-Wert reduzierten sich in der T-Gruppe und stiegen bei den unbehandelten Kontrollen an. Nach acht Jahren war der HBA1c-Wert um 0,39±0,03% gefallen bzw. um 0,63±0,1% angestiegen (**Abb.**; *p <0,0001*).

Anthropometrische Parameter: Zu Baseline waren in der Gesamtkohorte 161 Männer adipös und 136 übergewichtig. Nur 19 der Teilnehmer hatten Normalgewicht. Während der achtjährigen Testosteron-Behandlung verzeichnete die T-Gruppe zu einem Gewichtsverlust von 8,8±0,4%. Bei den unbehandelten Männern stellte sich hingegen eine Gewichtszunahme um 9,1±1,3% ein (*p <0,0001*). Absolut handelte es sich um „abgespeckte" 9,2±0,4 kg bzw. um „zugelegte" 8±1,3 kg.

Metabolische Parameter: Unter der Testosteron-Therapie kam es zur Abnahme des Gesamt- wie auch LDL-Cholesterins und der Triglyceridspiegel. Das HDL stieg an.

Der TyG-Index (Produkt aus Triglyceriden und Glukose) nahm in der T-Gruppe um 0,24±0,03 ab und stieg in der Kontroll-Gruppe um 0,33±0,1 an.

Auch das Lipid Accumulation Product (LAP = Bauchumfang [cm] × Triglyceride [nmol/l]), ein weiterer Biomarker für metabolische Störungen, nahm in der T-Gruppe ab (33,3±2,6 cm·mmol/l) während es in der Kontroll-Gruppe zunahm (41,2±8,4 cm·mmol/l).

Das Gesamtcholesterin reduziert um das HDL-Cholesterin (bezeichnet als Non-HDL) nahm in der T-Gruppe um 2,2±0,2 mmol/l ab und erhöhte sich bei den Kontrollen um 1,7±0,5 mmol/l. Sämtliche metabolischen Parameter waren hochsignifikant (*p <0,0001*). *Red.* ◄

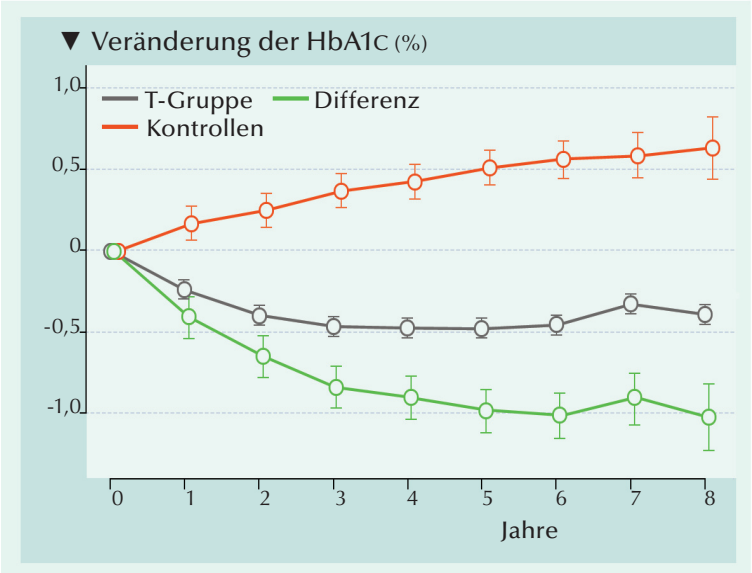


Abb.: Veränderungen des HbA1c-Werts bei 229 hypogonadalen, prädiabetischen Männern unter langfristiger Behandlung mit TU und bei 87 unbehandelten Kontrollprobanden sowie die errechneten adjustierten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Daten sind Kleinste-Quadrat-Mittelwerte ±SD nach Adjustierungen für Alter, Bauchumfang, Körpergewicht, Nüchternblutzucker, systolischem/diastolischem Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceriden und AMS-Score.

Yassin A, Haider A, Haider KS, et al. 2019. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight year data from a registry study. Diabetes Care 42:1104-1111.

- **Durch langfristige Behandlung mit Testosteron lässt sich bei hypogonadalen Männern mit Prädiabetes das Fortschreiten zum Typ-2-Diabetes komplett verhindern.**
- **Von den mit Testosteron behandelten Männern erreichte die Mehrheit Normoglykämie und einen HbA1c <5,7%.**
- **Als Zusatz-Benefit reduzierte sich in der T-Gruppe das kardiovaskuläre Risiko infolge Abnahme des Körpergewichts, des Bauchumfangs, der Glykämie und Besserung der Dyslipidämie.**
- **Die Compliance bei der achtjährigen Behandlung mit TU-Injektionen war ausgezeichnet – ohne behandlungsbedingte Aussteiger.**

ICSI ohne männlicher Faktor schlechter als IVF

Die direkte Injektion eines Spermiums in die Eizelle (ICSI) wird sehr häufig eingesetzt, wenn keine männliche Unfruchtbarkeit vorliegt. Der postulierte Nutzen für die Kinderwunschpaare wurde jetzt mit großen Fallzahlen „zu Fall gebracht": Die Methode schneidet bei fehlender männlicher Indikation nicht besser ab als die In-vitro-Fertilisation (IVF), sondern schlechter. Dies gilt auch für Paare, bei denen nach ovarieller Stimulation der Frau nur wenige Eizellen gewonnen wurden.

In einer retrospektiven Analyse von fast 1.000 Zyklen lag die Geburtenrate pro Embryotransfer nach einer IVF-Therapie signifikant höher als nach einer ICSI (24,7 versus 18,9%). Der Vorteil der höheren Lebendgeburtenrate bei IVF blieb auch in der multivariat adjustierten Analyse bestehen (OR 1,55, 95% CI 1,09 – 2,19), wenn die Vorteile der ICSI – weniger Fertilisationsversager und abgebrochene Zyklen – berücksichtigt wurden. Auch bei der Subgruppe der Frauen mit schlechter Ovarialantwort (Poor Responder) blieb der Unterschied signifikant, bei höherem maternalem Alter (>40 Jahre) nur noch als Trend bestehen.

Das Team hat deshalb „umgeschwenkt" und setzt bei fehlendem männlichem Faktor wieder systematisch auf eine IVF, berichtete Kainna Lattes.

Der fehlende Nutzen einer ICSI bestätigte sich in der großen, populationsbasierten Studie mit fast 5.000 Paaren in Belgien und Spanien: Ohne männlichen Faktor eingesetzt, verbesserten sich die Lebendgeburtenraten nicht – selbst in Fällen, in denen nur ein bis drei Eizellen zur Befruchtung vorlagen, so Dr. Panagiotis Drakapoulos aus Brüssel.

Strangbrüche der Spermien-DNS: klinisch relevant?

Mit erheblichen Fragezeichen behaftet bleibt die prognostische Aussagekraft von Einzel- und Doppelstrangbrüchen der Spermien-DNS hinsichtlich der Schwangerschaftschancen. Ursächlich sind unter anderem methodische Probleme bei der Bestimmung des DNS-Fragmentierungs-Index (DFI).

Die Ergebnisse der Studien sind nicht einheitlich – und wohl zudem abhängig von der Analysemethode, so Dr. Madelon van Wely aus Amsterdam mit Verweis auf die jüngste Metaanalyse (56 Studien, *Simon L et al., Asian Journal of Andrology 2017; 19, 80–90*). Danach resultierten verminderte Schwangerschaftsraten bei IVF und ICSI, wenn der DFI mit Comet, TUNel und Sperm Chromatin Dispersion (SCD) bestimmt wurden – aber nicht mit SCSA (Sperm chromatin structure assay). Die vorausgegangene Metaanalyse hatte bei allen Bestimmungsmethoden außer dem SCD verminderte Geburtenraten bei hohem DFI ergeben (*Osman A et al., Reproductive BioMedicine Online 2015; 30, 120*).

Als zu experimentell angesichts der Risiken stufte die Referentin den Ansatz ein, anstelle der ejakulierten Samenzellen mit hohem DFI besser testikuläre Spermatozoen zu verwenden, die weniger DNS-Schäden aufweisen.

Mehr Widersprüchliches zum DFI

Ist ein höherer DFI ein Marker für schlechtes Fertilisationsvermögen? Dazu hat eine Team aus Kapstadt bei ICSI-Patienten eine signifikante Beziehung gefunden, New Yorker Forscher dagegen erzielten mit ejakulierten (DFI 32,9 ± 20%) und testikulären (DFI 11,5 ± 5,7%) jeweils gleiche Befruchtungsraten (68 versus 67%) bei ICSI-Versagern. Bei testikulären Spermien resultierten allerdings signifikant (*p=0,001*) höhere klinische Schwangerschaftsraten (40 versus 20%).

Als praktische Konsequenz ist für Professor Michael Zitzmann aus Münster bei ICSI-Versagern ein Versuch mit Spermien aus dem Hoden eine Überlegung wert, auch wenn die Fallzahlen noch klein sind.

"Donor-Detektive" – ein steigender Trend

Informationen über den Samenspender (oder die Eizellspenderin) zu gewinnen, dieses Anliegen wird durch den Wegfall der Anonymisierung einerseits und die kommerziell angebotenen „genealogischen" Gentests andererseits gefördert. „Erstaunlicherweise ist dieser Wunsch auch bei fester Basis in der Familie und bei früher Aufklärung über die heterologe Befruchtung stärker ausgeprägt", berichtete die Soziologin Dr. Astrid Indeken aus Leuven. Von den Spenderkindern in Hetero-Familien sind Mädchen deutlich interessierter als Jungen (75 zu 25%), mehr über das biologische Elternteil zu erfahren. In lesbischen Familien dagegen suchen eher die Jungen nach Informationen als die Mädchen.

Anonyme Spender sind sich des steigenden Interesses der Spenderkinder bewusst, so die Soziologin. Vier von fünf der Spender haben ihre Partnerin informiert, weniger als die Hälfte der eigenen Kinder wissen „Bescheid".

Hausgemachte Hypes und ihre Helfershelfer

„Hypes" in der Reproduktionsmedizin entbehren oft einer sauberen Grundlage sie wecken bei Patienten große Hoffnungen. An ihrer

Entstehung sind forschende Wissenschaftler nicht unbeteiligt, so Professor Timothy Caulfield aus dem kanadischen Alberta: Die Ergebnisse von Projekten werden über die tatsächlichen Erkenntnisse hinaus interpretiert, um an Fördergelder und Sponsoren zu kommen. Die Presse springt bei entsprechender Werbung „auf" und übertreibt noch weiter – und soziale „Wildwest-Medien" sorgen für entsprechenden Wirbel. ◀

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

REPROFACTS 2019
Highlights des ESHRE Jahreskongresses

05. Juli 2019, Frankfurt

Spezielle Beratung für ältere Väter in spe

Ernährung, Lebensstil und Alter der Väter gehen an den Nachkommen – Söhne sind besser untersucht – wohl nicht spurlos vorbei. Für Professor Michael Zitzmann aus Münster sind die Beweise zwar noch nicht „wasserdicht", doch epigentische Veränderungen erfordern seiner Ansicht nach zumindest bei älteren Vätern in spe eine spezielle Beratung.

Die biologische Uhr tickt auch bei Männern

Junge Eizellen können bei der Fertilisation Mängel im Spermium kompensieren – aber wohl nur zu einem gewissen Grad. Im Eizellspende-Programm in Sao Paulo (427 Zyklen, 321 Patientinnen) wirkte sich ein höheres Alter des Vaters trotz ICSI und Adjustierung auf weibliche Faktoren negativ auf Befruchtungsrate, Embryoqualität und Implantationsrate aus.

Zu vergleichbaren Ergebnissen führte eine Studie in Melbourne, in der 22.670 IVF/ICSI-Zyklen und 2.425 Zyklen mit idiopathischer Infertilität analysiert wurden: Die Lebendgeburtenrate war signifikant nicht nur mit dem maternalen, sondern auch mit dem paternalen Alter vermindert.

Für alle weiblichen Alterskategorien wurde eine Schwangerschaft mit einem Partner im Alter von 51 Jahren und mehr um 35% (OR 0,655, 95% CI 0,477-0,927) unwahrscheinlicher, berechnete ein Londoner Team.

Das Erbe rauchender Väter

Rauchende Väter vermindern die Spermienqualität ihrer männlichen Nachkommen um 15 bis 21% (Konzentration, Dichte, Motilität) - unabhängig von anderen epigenetischen Einflussfaktoren wie Alter, BMI und unabhängig davon, ob die Mutter vor oder während der Gravidität auch geraucht hat. „Dingfest" gemacht wurden epigenetische Veränderungen, die zur veränderten Expression von Genen führen, die in die Entwicklung von Diabetes Typ 2 bzw. der Blutgerinnung involviert sind.

Mütterlicher Nikotinkonsum wirkt sich zwar sehr viel stärker aus (-46 % Spermiendichte) – aber meist rauchen nur die Männer von schwangeren Frauen. „Das Ergebnis unserer Follow-up-Studie von 778 Söhnen (median 19 Jahre) kann praktische Konsequenzen haben, wenn bereits ein grenzwertiges Spermiogramm vorliegt", erklärte Dr. Sandra Tottenberg aus Kopenhagen. Bei der Analyse wurden Störfaktoren (Alter von Mann und Frau, Alkohol- und Kaffeekonsum, Beruf etc.) berücksichtigt, die in der 16. Schwangerschaftswoche abgefragt wurden.

Spermien mit großen Vakuolen deselektionieren

Bei der Auswahl von Samenzellen zu einer geplanten ICSI sollten Spermien mit großen Vakuolen deselektioniert werden. Denn große Vakuolen sind nicht DNS-frei, wie bisher angenommen, sondern enthalten Kernproteine (Protamine, Histon H3). „Sie scheinen ein unausgereiftes Chromatin wie Spermatiden aufzuweisen", kommentierte Professor Zitzmann französische Befunde. Untersucht wurden jeweils 200 vitale Spermien mit und ohne Vakuole (>15% des Spermienkopfes) von 20 infertilen Männern. Die Wissenschaftler fanden bei Spermien mit großen Vakuolen zudem Veränderungen bei acht epigenetischen Markern, die die Embryonalentwicklung negativ beeinflussen könnten.

HPV-Infektion: Hype oder kein Hype?

Humane Papillomaviren (HPV) wirken sich nur dann negativ auf die Samenparameter (Motilität, DFI) aus, wenn Hochrisiko-Typen vorliegen. Das hat eine retrospektive Querschnitts-Studie bei 729 primär infertilen Männern ergeben. Bei 113 (15,5%) fiel der HPV-Test positiv aus, in 78 Fällen (10,7%) lagen Hochrisiko-Typen, meist HPV-16 vor. Verglichen mit seronegativen Männern waren die Motilität signifikant ($p=0,007$) vermindert und der DFI signifikant ($p=0,003$) erhöht. Der hypothetische Mechanismus: Die HPV-Infektion bewirkt über eine Inflammation oxidativen Stress, der die Spermien-DNS schädigen kann. ◀

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Mögliche Therapieoptionen für fortgeschrittenes Urothelkarzinom und Prostatakarzinom

Erdafitinib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, Apalutamid zur Behandlung des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit Risiko zur Metastasenentwicklung – zwei neue Substanzen in der Pipeline der Firma Janssen. Jede soll die Proliferation von Tumorzellen verhindern und die Apoptose steigern. Beide Präparate sind noch nicht in der EU bzw. in Deutschland zugelassen.

Harnblasenkrebs: Erdafitinib bei FGFR-Veränderungen

Das Urothelkarzinom zählt zu den weltweit häufigsten malignen Tumorerkankungen und – wegen seiner hohen Rezidivrate – zu einer der kostspieligsten. In Deutschland kommt es jährlich zu etwa 13.000 bis 15.000 Neuerkrankungen mit höherem Erkrankungsrisiko bei Männern als bei Frauen. Neben einer gewissen genetischen Disposition hängt die Entstehung des Urothelkarzinoms mit Umweltbelastungen bzw. dem Einfluss von Karzinogenen (z.B. aromatische Amine, Nitrosamine, *Escheria coli*) zusammen. Auch Strahlentherapie allein oder in Kombination mit systemischer Chemotherapie sind Risikofaktoren. Als wichtigster kanzerogener Faktor gilt allerdings das Rauchen.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom werden in den USA bereits mit Erdafitinib (Balversa™) **[1]** behandelt, jedoch nur jene mit einer nachgewiesenen Mutation im Gen für den Fibroblasten-Wachstumsrezeptor FGFR2 oder FGFR3, und wenn die Erkrankung während oder nach (innerhalb von 12 Monaten) einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist. Zeitgleich mit der Zulassung hat die FDA einen Test-Kit (Therascreen® FGFR Test von Qiagen) zum Nachweis der FGFR-Mutationen genehmigt.

Erdafitinib ist ein oraler pan-FGFR-Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor, der direkt und hoch selektiv an die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (FGFR) 1, 2, 3 und 4 bindet. So werden zellwachstumsfördernde Signalwege, die sich normalerweise selbst aktivieren, unterdrückt, erklärte Prof. Margitta Retz (München). In der Phase-II-Studie (multizentrisch, international, offen, einarmig) BLC2001 **[2]** wurden 99 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung unter ≥1 vorhergehenden systemischen platinhaltigen Chemotherapien oder innerhalb von 12 Monaten einer (neo)adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie progredient geworden war. Chemotherapie-naive Patienten konnten teilnehmen, wenn sie nicht für Cisplatin geeignet waren, ebenso nach vorheriger Therapie mit einem Anti-PD-L1/PD-1-spezifischen Antikörper. Die Patienten mit mindestens einer genomischen FGFR-Veränderung (FGFR3-Genmutationen bzw. FGFR-Genfusionen) erhielten zunächst eine Dosis von 8 mg Erdafitinib/Tag, die dann in Abhängigkeit von den Serum-Phosphatwerten bzw. der Verträglichkeit nach ca. 2 Wochen auf 9 mg/Tag erhöht wurde. Die objektive Ansprechrate lag bei 40,4%, das komplette Ansprechen bei 3%. Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,8 Monate gegenüber vormals ca. 5 Monaten **[3]**.

Apalutamid – eine Substanz für Patienten mit metastasiertem PCa

Der selektive Androgensignalinhibitor (ASI) Apalutamid (Erleada®) blockiert den Androgen-Signalweg in Prostatakrebszellen bzw. deren Wachstum auf mehrere Arten: Er verhindert, dass das Androgen an die Androgenrezeptoren (AR) bindet, sodass sie nicht mehr in die Krebszellen gelangen und an die DNA der Krebszelle binden können, und er steigert die Apoptose. Apalutamid wird zur Behandlung von Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. Apalutamid sei, so Prof. Axel Merseburger (Kiel) eine Substanz für alle Patienten mit metastasiertem PCa, und stellte dazu die TITAN-Studie vor **[4]**. Basierend auf deren Ergebnissen hat Janssen Pharmaceutical die Indikationserweiterung für Apalutamid in der EU und den USA beantragt. An der multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie nahmen 1.052 Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem PCa teil, bei denen ≥1 Läsionen in der Skelettszintigraphie nachgewiesen wurden. Als Vorbehandlung waren Docetaxel oder ADT erlaubt; Abschluss der Lokaltherapie ≥1 Jahre vor Randomisierung.

Die Patienten erhielten Apalutamid 240 mg/Tag + ADT oder Placebo + ADT. Unter dem selektiven Androgensignalinhibitor reduzierte sich das Risiko, einen radiographischen Progress zu erleiden oder zu versterben um 52%. Die Zweijahres-Überlebensrate betrug 82% (vs. 74%). Insgesamt gab es unter Apalutimid einen bislang 33%igen Benefit für das Gesamtüberleben, so Merseburger, „die Erkrankung wird gestoppt, aber nicht geheilt". ◀

Helga Vollmer, M. A., München

[1] Prescribing Information Balversa® https://accessdata.fdadocs/label/2019/2120118s000lbl.pdf; Stand April 2019.
[2] NCT02365597
[3] für die US-Zulassung wurden die Daten von 87 Studienteilnehmern ausgewertet.
[4] TITAN: Akronym für Targetes Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen.

Quelle: Pipeline-Presseworkshop „Janssen in der Onkologie: Aktuelle Daten zu Apalutamid und Erdafitinib vom ASCO Annual Meeting 2019" am 27. Juni 2019 in München.

OptiVision

Jetzt neu im Dornier Delta® III!

OptiVision: See the stone – break the stone

Verbesserte Bildgebung in komplexen klinischen Szenarien und zur Kontrolle des Steinzertrümmerungsgrades – ohne zusätzliche Strahlenbelastung. Die Dornier OptiVision Software jetzt im Dornier Delta® III.

OptiVision verwendet einen intelligenten Algorithmus, um Rauschen, Helligkeit und Kontrast sowie Details im verfügbaren Bild zu analysieren und zu optimieren.

OptiVision wurde in Zusammenarbeit mit über 20 führenden Urologen aus der ganzen Welt entwickelt und geprüft.

Weitere Informationen finden Sie unter dgu.dornier.com. Besuchen Sie uns auf dem DGU-Kongress in Hamburg in **Halle B4 Stand 415**.

Dornier MedTech

Metastasiertes Prostatakarzinom

Therapiesequenzen nach ADT-basierter Kombinationstherapie

Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) sollten im Therapieverlauf alle lebensverlängernden Therapieoptionen erhalten, lautete das Fazit der Experten auf der 10. Expertise Prostata in Berlin.

Im hormonnaiven Stadium der metastasierten Erkrankung hat sich die Kombinationstherapie aus Androgendeprivation (ADT) plus Docetaxel oder plus AR-gerichtete Wirkstoffe Abirateron/Enzalutamid (ARTAs) etabliert. Jedoch sprechen nicht alle Patienten auf eine endokrine Therapie an. Ein Hinweis auf eine primäre endokrine Resistenz sei ein nur kurzes Ansprechen auf die ADT (<12 Monate) im hormonnaiven Stadium. In diesem Fall sollten Patienten eine Therapie mit Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel erhalten. Für die beiden Taxane Docetaxel (Taxotere®) und Cabazitaxel (Jevtana®) ist in randomisierten Phase-III-Studien eine lebensverlängernde Wirkung belegt. Besteht eine Chemotherapie-Indikation, sollte diese rechtzeitig eingesetzt werden, so lange die Patienten noch Chemotherapie-fit sind, betonte PD Dr. med. Maria De Santis (Berlin). Laut Referentin besteht eine Chemotherapie-Indikation im mCRPC-Stadium bei symptomatischen Patienten, bei tumorbedingt schlechtem Allgemeinzustand sowie bei Nachweis von Lebermetastasen. In der Therapieplanung sollte auch daran gedacht werden, dass zwischen den ARTAs Kreuzresistenzen bestehen. In Studien hat sich gezeigt, dass Therapieansprechen auf die zweite ARTA gering und nur von kurzer Dauer sei, so De Santis.

Zeichnet sich unter oder nach Docetaxel ein Progress ab, sollte mit Cabazitaxel weiter behandelt werden. Denn Cabazitaxel ist eine wirksame Therapieoption und wurde speziell für die Situation nach Docetaxel-Versagen entwickelt. Retrospektive Studiendaten zur Sequenztherapie beim mCRPC zeigen, dass Patienten, die nach Docetaxel zunächst mit Cabazitaxel gefolgt von einer ARTA behandelt werden, in der dritten Linie länger überleben, als jene, die nach Docetaxel eine ARTA gefolgt von Cabazitaxel erhalten.

Die Chemotherapie erhält bzw. verbessert zudem die Lebensqualität von Patienten mit mPCa, ergänzte Dr. med. Stefan Machtens (Bergisch Gladbach). Prospektive Daten aus dem klinischen Alltag bestätigen dies: In der CAPRISTANA-Studie konnten Schmerzen unter Cabazitaxel bei 53,6% der Patienten gelindert werden und bei 32,2% verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Score). Laut QoLiTime-Studie hatten Patienten mit einem PSA-Abfall >50% eine deutliche Schmerzreduktion. In der prospektiven Registerstudie SEQOND hatten Patienten unter Cabazitaxel eine vergleichbare Lebensqualität wie jene, die Abirateron erhalten hatten. Die randomisierte Phase-III-Studie CABADOC unterstreiche die bessere Verträglichkeit von Cabazitaxel versus Docetaxel, so Machtens: Von 195 Patienten mit mCRPC präferierten 43% Cabazitaxel und 27% Docetaxel; die restlichen Patienten hatten keine Präferenz. Die empfundene Lebensqualität korreliere primär mit dem Behandlungserfolg und nicht mit den Nebenwirkungen, resümierte Machtens. Besteht eine Chemotherapie-Indikation, sei es wichtig, die Chemotherapie frühzeitig einzusetzen, die Akzeptanz des Patienten gegenüber dieser zu stärken und über ihre Chancen als lebensverlängernde Therapie aufzuklären. *mk* ◄

Quelle: Fachpresse-Workshop „10. Expertise Prostata", am 3. Juli 2019 in Berlin. Veranstalter: Sanofi Genzyme

Literatur beim Verlag und online unter http://www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa_2019_juli_sanofi_expertise_prostata.php

COOK MEDICAL - führend in der Urologie mit den Schwerpunkten Steinmanagement und urologische Onkologie

Als familiengeführtes Unternehmen entwickelt Cook Medical innovative Produkte gemeinsam mit Ärzten und stellt immer den Nutzen für den Patienten in den Mittelpunkt.

Cook Medical fokussiert seine Kompetenzen zusammen mit der Expertise führender Spezialisten auf Fortschritte im Bereich Diagnostik und Therapie urologischer Erkrankungen. Die Schwerpunkte sind das Steinmanagement und urologische Onkologie. Mit der kompletten Zubehörlinie an innovativen und kosteneffizienten Produkten konnte Cook medical über die Jahre hinweg Prozeduren vereinfachen und verkürzen.

Weitere Informationen unter www.cookmedical.eu

Besuchen Sie uns auf dem DGU-Kongress in Hamburg! Sie finden uns **in Halle B1, Stand 129**.

Lösungen für die Enukleation und Morcellation von Richard Wolf

Neben etablierten Methoden zur Behandlung der Benignen Prostatahyperplasie (BPH) gewinnen in der Urologie neue Methoden immer mehr an Bedeutung und ein Trend in Richtung einer endoskopischen Enukleation der Prostata (EEP) ist in den letzten Jahren zu beobachten. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen EAU-Leitlinien (2018) wider. Hier wird die EEP als erste Wahl zur Behandlung der BPH bei Prostata > 80 ml genannt.

Richard Wolf bietet dem Anwender sowohl im Bereich der Laserchirurgie als auch in der HF-Chirurgie eine Vielfalt an Produkten, so dass der Urologe unabhängig von der jeweils bevorzugten Energiequelle sein komplettes Instrumentarium inklusive dem hoch effizienten Gewebemorcellator PIRANHA aus einer Hand beziehen kann.

Besuchen Sie Richard Wolf auch beim DGU in Halle B3 an Stand 314. Wir beraten Sie gerne!

Isiris®α
Lösung für die Stententfernung

Aus dem endourologischen Alltag sind JJ-Stents nicht mehr wegzudenken. In der Regel werden sie mittels Zystoskopie entfernt. Die häufigste Indikation zur Einlage von JJ-Stents sind urologische Steinleiden. Mit **Isiris®** hat Coloplast eine innovative Lösung auf den Markt gebracht, die das komplette Prozedere der JJ-Stententfernung deutlich vereinfacht.

*Bedienerfreundlich und flexibel: Das flexible Einmal-Zystoskop **Isiris®** wird mit einem tragbaren Monitor verbunden.*

Größte Sicherheit gegen das Risiko einer Kreuzkontamination

Isiris® ist ein steriles Einmal-Zystoskop. Die einmalige Anwendung bietet die größte Sicherheit gegen das Risiko einer Kreuzkontamination. Durch die Einmal-Anwendung werden auch umfangreiche Desinfektions- und Sterilisationsverfahren vermieden, die vor jeder Zystoskopie durchgeführt werden müssen.

Das Verfahren zur Reinigung eines Zystoskops ist manuell und kann Fehler verursachen, die das Infektionsrisiko erhöhen.

Einfach in der Anwendung und schont Ressourcen

Da die Fasszange bereits im Instrument integriert ist und der Bediener alle Funktionalitäten am Griff des Instruments hat, wird keine dritte Hand mehr benötigt. Das heißt, mit **Isiris®** lassen sich JJ-Stents von einem Operateur allein entfernen.

Während der JJ-Entfernung kann der behandelnde Arzt nicht nur den Ablauf auf dem Monitor kontrollieren, zusätzlich lässt sich der Eingriff durch die Möglichkeit der Bild- und Videoaufnahmen auch dokumentieren.

Isiris® ist immer sofort verfügbar, einsatzfähig und einfach aufzubauen. Das Instrument hat eine immer gleichbleibende Qualität und Sterilität. Es sind keine verschiedenen Schritte zur Aufbereitung erforderlich, für die nicht nur Zeit, sondern auch ausgebildetes Fachpersonal benötigt wird. Bei wiederverwendbaren Zystoskopen muss man darüber hinaus noch beachten, welche zusätzlichen Kosten für die Wiederaufbereitung (Desinfektion, Sterilisation usw.) entstehen.

Angenehm für die Patienten

Patienten profitieren bei **Isiris®** nicht nur von mehr Sicherheit, sondern auch von mehr Komfort. Da es sich bei **Isiris®** um ein flexibles Zystoskop handelt, ist es weniger traumatisch und schmerzhaft und dadurch angenehmer für den Patienten.

Besuchen Sie uns auf dem DGU-Kongress in Hamburg - in Halle B2, Stand 238.

Radium-223 in der Therapielandschaft des mCRPC

Dr. Lukas Manka, Leitender Oberarzt am Klinikum für Urologie und Uroonkologie Braunschweig, und Dr. Carsten Körber, Praxis für Nuklearmedizin Fulda, erläutern in einem Interview, welchen Stellenwert die Therapie mit Radium-223 (Xofigo®) hat und wann sie zum Einsatz kommen sollte, insbesondere vor dem Hintergrund der sich ändernden Therapielandschaft des mCRPC.

? Herr Dr. Manka, es wurde in Studien dokumentiert, dass die Behandlung mit Radium-223 das Gesamtüberleben von Patienten mit mCRPC signifikant verlängert [a]. Welchen Stellenwert hat der Alphastrahler aus Ihrer Sicht bei der Erkrankung?

Dr. Manka: Radium-223 ist angezeigt bei erwachsenen Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Die Patienten müssen entweder vorher zwei systemische Therapielinien des mCRPC erhalten haben oder aber für keine andere systemische mCRPC-Therapie geeignet sein. Liegt ein solcher Fall vor, so sollten wir die Chancen der Radium-223-Behandlung keinesfalls verpassen. Denn Radium-223 hat einen einzigartigen Wirkmechanismus, der sich von allen sonstigen beim mCRPC verfügbaren Therapieoptionen unterscheidet. Zudem wurde in der pivotalen Studie ein signifikanter lebensverlängernder Effekt dokumentiert mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um etwa 30 Prozent. Das ist ein beeindruckend gutes Ergebnis bei dieser Patientengruppe.

Wann sollte Radium-223 Ihrer Meinung nach eingesetzt werden?

Dr. Manka: Mit dem Alphastrahler wird behandelt, wenn die mCRPC-Patienten zum Beispiel bereits eine Chemotherapie und eine Antihormontherapie erhalten haben und sich ein Progress zeigt. Radium-223 ist auch eine Option, wenn der Patient bereits eine systemische Therapie des mCRPC erhalten hat und einer (weiteren) Chemo-, oder Antihormontherapie nicht zugänglich ist, sei es weil eine Kontraindikation besteht oder weil die Therapie nicht vertragen wird. Das ist nicht selten der Fall, denn wir behandeln häufig ältere Patienten mit beeinträchtigtem Gesundheitszustand, also beispielsweise einer ausgeprägten Komorbidität oder einer limitierten Mobilität. Darüber hinaus müssen wir bei der Therapiesequenz berücksichtigen, welches Regime in früheren Therapielinien schon zur Anwendung gekommen ist und wie der Patient darauf reagiert hat. Insbesondere jetzt, wo die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms im Wandel ist und Therapieoptionen des mCRPC weiter nach vorne in frühere Stadien rutschen. Wenn der Patient zum Beispiel auf neuartige Antihormontherapien (NAH) nicht angesprochen hat oder wenn er unter der vorherigen Therapie unter Nebenwirkungen gelitten hat, die sich bei einer Chemotherapie oder NAH verstärken können, kann Radium-223 aufgrund der allgemein guten Verträglichkeit eine echte Alternative sein. Es kann zudem sein, dass der Patient zum Beispiel eine Chemotherapie generell ablehnt. Auch dann kann ihm Radium-223 angeboten werden, wenn er für keine andere systemische mCRPC-Therapie geeignet ist. Wir müssen einfach dafür sorgen, dass der Patient die bestmögliche Behandlung erhält.

Herr Dr. Körber, warum ist es so wichtig, das optimale Zeitfenster für Radium-223 nicht zu verpassen?

Dr. Körber: Wir können mit Radium-223 eine Prognosebesserung und eine Verlängerung des Lebens der Patienten erwirken. Diese Chance sollten wir unbedingt nutzen, müssen dazu aber die Behandlung früh genug starten, also wenn bereits ossäre Metastasen, aber noch keine viszeralen Metastasen vorliegen. Ist die Erkrankung zu einem mCRPC fortgeschritten, weisen die meisten Patienten Knochenmetastasen auf. Wenn sich viszerale Metastasen ausbilden, ist die Chance für eine Therapie mit Radium-223 vertan.

In der pivotalen Studie ergab sich eine Überlebensverlängerung von 3,6 Monaten [1]. Welche Erfahrungen machen Sie im klinischen Alltag?

Dr. Körber: Es gibt viele Patienten, die sehr gut auf Radium-223 ansprechen. Wir sehen in nicht wenigen Fällen, dass die Knochenmetastasen kleiner werden und dass wir die Erkrankung für eine erstaunlich lange Zeit zurückdrängen können. Zugleich kommt es oftmals zu einer deutlich verbesserten Lebensqualität der Patienten.

Wie erklärt sich das?

Dr. Körber: Die Therapie ist gut verträglich und bedingt weit weniger Nebenwirkungen als beispielsweise eine Chemotherapie. Sie bewirkt außerdem durch den Rückgang der Knochenmetastasen eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität. Wir können zum Beispiel Schmerzmedikamente und insbesondere die Gabe von Opioiden reduzieren. Damit ersparen wir den Patienten zugleich Opioid-Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, eine Sedierung sowie eine Obstipation. Auch das spricht dafür, Radium-223 so früh wie möglich in die Therapiesequenz beim mCRPC einzuplanen. Wir wissen aus der pivotalen Studie ferner, dass die Behandlung mit dem Alphastrahler die mediane Zeit bis zum Auftreten eines ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses, kurz SSE, signifikant verlängert und so einen weiteren wichtigen Beitrag zum Erhalt der Lebensqualität leistet [1]. ◀

Herr Dr. Manka und Herr Dr. Körber, haben Sie vielen Dank für das Gespräch.

Referenz:
[1] Parker C, et al. 2013. N Engl J Med 369:213-223

Bericht: Christine Vetter, Köln

[a] Für Patienten mit <6 Knochenmetastasen oder tALP-Werten <220 U/l zeigte sich kein statistisch signifakanter Überlebensvorteil. Eine Xofigo®-Therapie bei Patienten mit nur gering osteblastischen Knochenmetastasen wird nicht empfohlen.

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH, Leverkusen PP-XOF-DE-0244-1 86838354

71. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

Zweitmeinung für jede Diagnose?

Auf Patienten-Betreiben übernimmt ein Großteil der Krankenkassen die Kosten einer ärztlichen Zweitmeinung. In der Urologie gibt es bereits ein online-basiertes kostenfreies Zweitmeinungsverfahren für Patienten mit Hodentumoren.

Das Zweitmeinungsprojekt Hodentumor (***www.hodentumor.zweitmeinung-online.de***) startete vor gut zehn Jahren unter der Leitung von Prof. Dr. Mark Schrader (Berlin). Die Ergebnisse nach zehn Jahren Laufzeit und über 6.000 Zweitmeinungen zeigen, dass jede 5. Zweitmeinung die Therapieplanung verbessert. Im Jahre 2018 wurde jeder dritte Patient mit neu diagnostizierten Hodentumoren im Nationalen Netzwerk vorgestellt. Das Portal hat sich auch in anderen Fachdisziplinen durchgesetzt. In der Urologie ist eine Ausweitung auf andere Erkrankungen in die Wege geleitet. Vor allem bei Krebstherapien ist laut einer Bertelsmann-Studie eine zweite Instanz gefragt. Das medizinische Wissen zu Krebs wächst immer schneller, verdoppelt sich nach Expertenmeinung derzeit alle zwei Jahre. Diagnostik und Therapie werden zunehmend komplexer, und rund ein Drittel aller Krebspatienten wünscht sich eine ärztliche Zweitmeinung, um sich abzusichern.

Ideal für die Patienten ist eine kostenfreie kompetente Erstmeinung, die in einem multidisziplinären Tumorboard gemeinsam mit verschiedenen Experten für den jeweiligen Tumor getroffen wurde. Eine Zweitmeinung, unabhängig von der Tumorentität, ist nur dann hilfreich, wenn sie von hochkompetenten Experten abgegeben wird. Aber für die verschiedenen auch kommerziellen Angebote ärztlicher Zweitmeinung gibt es noch keine verbindlichen Standards

Besonders wichtig ist eine zweite Expertise bei seltenen Tumoren, bei denen die einzelnen Ärzte in der Regel über sehr wenig Erfahrung verfügen. Das betrifft in der Urologie zweifellos den seltenen Peniskrebs. Für diese Entität wird in Kürze ein weiteres Zweitmeinungsverfahren starten, sagt DGU- und Kongresspräsident Prof. Dr. Oliver W. Hakenberg. Der Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie am Universitätsklinikum Rostock hat das deutsche Peniskarzinomregister in der Hansestadt angesiedelt und den Prototyp für das nationale Zweitmeinungsverfahren Peniskarzinom entwickelt. ◀

Mehr über die Zweitmeinungs-Thematik und weitere Zweitmeinungsprojekte in der Urologie erfahren Sie auf dem 71. DGU-Kongress in Hamburg.

Quelle: DGU

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 Zugor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600

Lektorat:
Martin Werner

Anzeigenpreise:
Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2018

Druck:
Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:
6 x im Jahr

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

Hinweis
Angaben zu Dosierungen, 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