

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Immuntherapie:
Zusammenhang zwischen
BMI und immunbezogenen
Nebenwirkungen

Adjuvante Chemotherapie
bei Urothelkarzinomen
des oberen Harntrakts

Prostatakrebs-Risiko für
Träger einer *BRCA1*-
oder *BRCA2*-Mutation

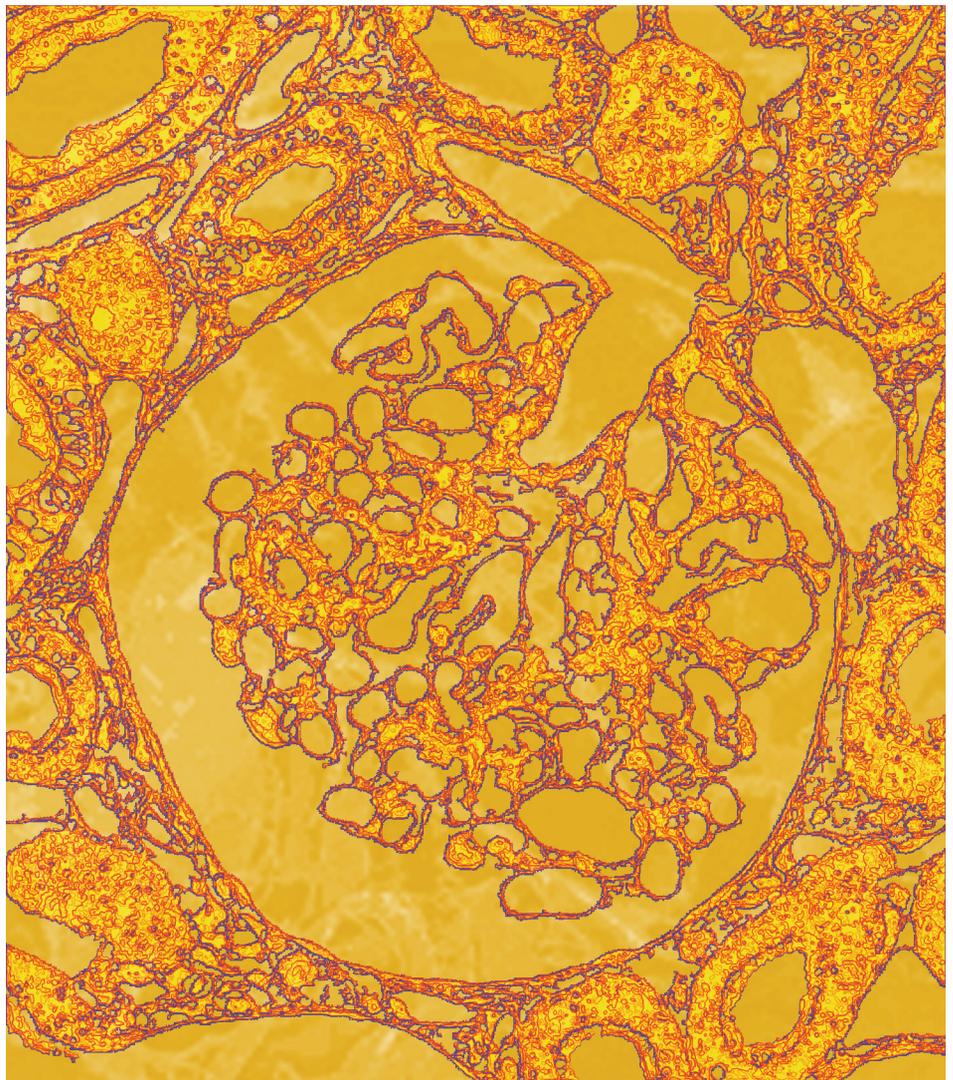
PARP-Inhibition beim
mCRPC

Urologie

Analysen des Mikrobioms
der Harnblase

Andrologie

Testosteron-Effekt auf
Herzhormone



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 40-49 Immuntherapie mit PD-(L)1-Inhibitoren
Zusammenhang zwischen BMI und immunbezogenen Nebenwirkungen
Prostatakrebs: Alleinige Prostata- versus Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie
Methylierung des *SRD5A2*-Promotors als Prädiktor bei CRPC-Patienten unter Androgendeprivationstherapie
Androgendeprivationstherapie
Muskuloskeletale Effekte bei sofortiger vs. verzögerter Aufnahme von Bewegungsübungen
Prostatakrebs-Risiko für Träger einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation
Bewertung von Hochrisiko-NMIBC-Patienten als Kandidaten für wiederholte TURB
Adjuvante Chemotherapie bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts
Urothelkarzinom: Enfortumab-Vedotin nach Platin- und Anti-PD-(L)1-Therapie
Pyelonephritis als klinischer Marker für Urothelkrebs bei Personen 50+?

UROLOGIE

- 50-54 Roboterassistierte Prostataadenomenukleation (RAPAE)
Prostata und Folgen einer Adipositas-assoziiertes Entzündung
Analysen des Mikrobioms der Harnblase bei Männern mit calciumhaltigen Nierensteinen

ANDROLOGIE

- 55-60 Testosteronsubstitution bei jüngeren Krebsüberlebenden
Testosteron(substitutions)therapie: Leitlinien-Exzerpt aus den Leitlinien führender internationaler medizinischer Gesellschaften
Testosteron-Effekt auf Herz hormone mit Einfluss auf geschlechtsspezifische Merkmale
Assoziation von Schädel-Hirn-Trauma mit Testosteronspiegeln und erektiler Dysfunktion bei ehemaligen US-Footballprofis
Thromboserisiko bei Klinefelter-Patienten unter Testosteronbehandlung

MEDIZINRECHT

- 62-63 Dürfen Ärzte Kindern und Jugendlichen Arzneimittel verordnen, die für diese Altersgruppe keine zugelassene Dosierung haben?

Kongressberichte / Pharmainformationen / Meldungen/ Impressum

- 64-71 Highlights vom ASCO GU
Indikationserweiterung für Apalutamid beim mHSPC
Langanhaltender Vorteil für Nivolumab + Ipilimumab beim RCC
Darolutamid - Neuzulassung beim nmCRPC
PARP-Inhibition - eine innovative Therapieoption beim mCRPC
Cabozantinib - eine wirksame Zweitlinientherapie beim mRCC
Testosteronmangel bei chronischen Schmerzpatienten
Digitale Anwendungen für die Praxis
Impressum

Immuntherapie mit PD-(L)1-Inhibitoren

Zusammenhang zwischen BMI der Krebspatienten und immunbezogenen Nebenwirkungen

- Übergewichtige/adipöse Krebspatienten hatten bei PD-(L)1-Immuntherapien im Vergleich mit normalgewichtigen Patienten ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen.

- Zudem hatten adipöse Patienten ein erhöhtes Risiko, immunbezogene Nebenwirkungen (irAEs) der Grade 3/4 und zum Therapieabbruch führende irAEs zu entwickeln.

- Angesichts der Verbindung zwischen höherem BMI, immunvermittelten Nebenwirkungen und günstigeren klinischen Ergebnissen könnten die Befunde als zwei Seiten derselben Münze aufgefasst werden, die einem 'immunogenen Phänotyp' zugrunde liegen.

In einigen Studien war bei Krebspatienten, die einen programmed cell death protein-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) Checkpoint-Inhibitor erhielten, ein positiver Zusammenhang zwischen einem höheren Body Mass Index (BMI) und günstigeren klinischen Ergebnissen berichtet worden (Cortellini et al. 2019). Vorausgehend hatte die Arbeitsgruppe der aktuellen Studie ermittelt, dass übergewichtige/adipöse Patienten signifikant häufiger immunbezogene Nebenwirkungen (irAEs) jeden Grades erlitten als nicht übergewichtige Patienten. Cortellini et al. (2020) fertigten eine aktualisierte Analyse der irAEs gesondert nach BMI-Subgruppen in ihrer bereits verwendeten Studienpopulation mit Aufstockung der Patientenzahl.

In einer multizentrischen, retrospektiven Real-Life-Beobachtungsstudie sollte die irAE-Inzidenz von mit PD-(L)1-Inhibitoren behandelten Krebspatienten in Abhängigkeit vom BMI der Patienten analysiert werden. Gewählt wurden Patienten mit bestätigter Diagnose einer messbaren soliden Malignität der Stufe IV, die zwischen September 2013 und Februar 2019 eine Anti-PD-(L)1-Therapie in der ersten oder einer folgenden Line erhalten hatten.

Patientencharakteristika

Es wurden 1.070 aufeinanderfolgende Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung ausgewertet. Das mediane Alter der 724 Männer und 346 Frauen betrug 68 Jahre (Bereich: 21–92). Als Primärtumor wurden nicht-kleinzellige Lungen-

karzinome (653 Patienten), Melanome (233 Patienten), Nierenzellkarzinome (152 Patienten) und andere (29 Patienten) festgestellt. Bei 561 Patienten (47,6%) waren mehr als 2 Metastasenorte identifiziert worden. PD-(L)1-Inhibitoren waren bei 268 Patienten als Erstlinienbehandlung appliziert worden. Der mediane BMI betrug 25. Von den Patienten waren 44 (4,1%) untergewichtig, 480 (44,9%) normalgewichtig, 416 (38,9%) übergewichtig und 130 (12,1%) adipös.

Effektivitätsanalysen

Während eines medianen Follow-up von 17,2 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 6,6 Monate und das mediane Gesamtüberleben (OS) 14,0 Monate. Das mediane PFS der untergewichtigen, normalgewichtigen, übergewichtigen, übergewichtigen und adipösen Patienten hing mit 1,9, 4,4, 11,0 bzw. 12,9 Monaten signifikant vom BMI ab). Vergleichbare Abhängigkeiten wurden für das OS ermittelt (Abb.).

Immunbezogene Nebenwirkungen jeden Grades standen signifikant mit verlängerten PFS (HR 0,49) und OS (HR 0,48) in Verbindung. Das galt nicht für irAEs der Grade 3/4 und zum Therapieabbruch führende irAEs.

Toxizitätsanalyse

In der Studienpopulation erlitten 419 (39,2%) irAEs jedwedden Grades. Davon waren 67 (6,3%) irAEs der Grade 3/4 und 49 (4,6%) zum Therapieabbruch führende irAEs. Unter den unter-, normal- und übergewichtigen sowie adipösen Patienten hatten 13,6%, 13,3%, 61,5% bzw. 71,5% irAEs jedwedden Grades. Mit irAEs der Grade 3/4 waren es entsprechend 2,3%, 3,3%, 2,9% bzw. 29,2%. Dagegen mussten 0%, 2,5%, 3,1% bzw. 18,5% der Patienten die Therapie infolge der immunbezogenen Nebenwirkungen abbrechen.

Ein höherer BMI war signifikant mit vermehrten irAEs jeden Grades ($p < 0,0001$), vermehrten G3/G4-irAEs ($p < 0,0001$) und vermehrten zum Therapieabbruch führenden irAEs ($p < 0,0001$) assoziiert. In multivariater Analyse wurden Übergewicht und Adipositas als unabhängige Prädiktoren für irAEs jeden Grades bestätigt. Die adjustierten Odds Ratios (ORs) (verglichen mit Normalgewichtigkeit) waren 10,6 für Übergewicht und 16,6 für Adipositas. In univariater Analyse hatten nur adipöse Patienten verglichen mit normalgewichtigen Patienten signifikant vermehrte G3/G4-irAEs (OR, 11,9) und signifikant vermehrte zum Therapieabbruch führende irAEs (OR 8,8).

Red. ◀

Cortellini A, Bersanelli M, Santini D, et al. 2020. Another side of the association between body mass index (BMI) and clinical outcomes of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-1)/Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitors: A multicentre analysis of immune-related adverse events. Eur J Cancer 128:17-26.

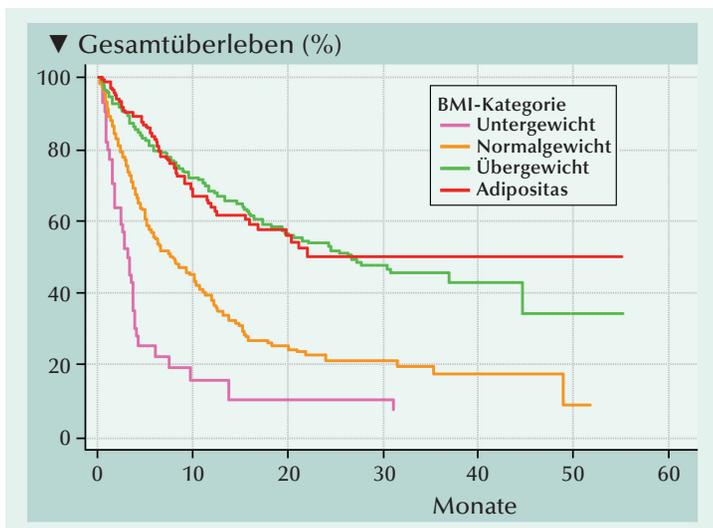


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens nach BMI-Klassifikation.

Prostatakrebs der ISUP Graduierungsgruppe 5

Alleinige Prostata- versus Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie-Boost

Ob Männern mit Prostatakrebs (PCa) bei einer externen kurativen Strahlentherapie (EBRT) wahlweise die pelvinalen Lymphknoten bestrahlt werden sollten, wird in der Strahlenonkologie vehement diskutiert. Mehreren retrospektiven Studien mit positiven Beurteilungen für die Beckenbestrahlung („whole pelvic radiation therapy“, WPRT) folgte die Bestätigung durch eine randomisierte, kontrollierte Prüfung der RTOG in der alleinigen Prostatabestrahlung mit WPRT sowie neoadjuvante/simultane Androgendeprivationstherapie (ADT) vs. adjuvante ADT verglichen wurden. Nachdem eine französische randomisierte, kontrollierte Studie (GETUG-1) wiederum mit konträren Ergebnissen für Konfusion sorgte, findet aktuell eine dritte randomisierte RTOG-Studie zum Nutzen der WPRT bei einer Subgruppe von PCa-Patienten mit erhöhtem Risiko statt, deren Ergebnisse nicht vor 2031 erwartet werden. Ziel der aktuellen Studie war es, in einer modernen multiinstitutionellen Kohorte PCa-Patienten mit einem Tumor der ISUP Graduierungsgruppe 5 (vormals Gleason-Score 9–10) und a priori hohem Risiko für Lymphknotenmetastasen, unter den Patienten, die sich einer definitiven EBRT oder EBRT + BT unterzogen haben, den Benefit der WPRT zu ermitteln.

Es wurden 1.170 Patienten mit in Biopsie-Proben nachgewiesenem PCa der International Society of Urological Pathology (ISUP)-Graduierungsgruppe 5 identifiziert, die in 12 Zentren (11 in den USA, 1 in Norwegen) zwischen 2000 und 2013 mit EBRT (n=734; 299 mit WPRT) oder mit EBRT + BT (n=436, 320 mit WPRT) behandelt worden waren.

Patientencharakteristika

EBRT-Patienten wurden median 5,1 Jahre und (EBRT+BT)-Patienten median 6,3 Jahre nachverfolgt. Der Erhalt einer ADT war in der EBRT- und in der (EBRT+BT)-Gruppe vergleichbar. Ihre mediane Dauer betrug 22 bzw. 12 Monate. Die Rate an lokaler und systemischer Salvage-The-

rapien war in beiden Gruppen verhältnismäßig gering (2,5% vs. 0,1% bzw. 12,1% vs. 5,5%).

Biochemische Rezidivfreiheit

Bei 383 Patienten (33%) kam es zu biochemischem Versagen. Die adjustierten 5-Jahresraten der biochemischen Rezidivfreiheit mit WPRT in der EBRT- und der (EBRT+BT)-Gruppe waren 66% bzw. 88%. Ohne WPRT waren die 5-Jahresraten entsprechend 58% bzw. 78%.

In einem adjustierten Propensity-Score Modell war WPRT nur dann mit signifikant verlängerter biochemischer Rezidivfreiheit assoziiert, wenn die Patienten eine Brachytherapie-„Aufsättigung“ erhalten hatten (Hazard Ratio [HR] 0,8; $p=0,4$).

Abwesenheit von Fernmetastasen

Bei 264 Patienten (23%) kam es zu Fernmetastasen. Mit WPRT waren die adjustierten 5-Jahresraten ohne Fernmetastasen in der EBRT- und der (EBRT+BT)-Gruppe 77% bzw. 93%. Ohne WPRT betragen sie hingegen 74% bzw. 90% (Abb. A). Insgesamt betrachtet war die Rate an Fernmetastasenfreiheit bei WPRT kaum verbessert, wenn für eine BT adjustiert wurde (HR 0,9, $p=0,23$).

Nach Subgruppen stratifiziert war WPRT weder in der EBRT- noch in der (EBRT+BT)-Gruppe mit verbesserter Fernmetastasenfreiheit assoziiert. In Propensity-Score-adjustierten Modellen ergaben sich HRs von 1,1; $p=0,8$ bzw. 0,6; $p=0,2$.

Prostatakrebs-spezifisches Überleben

In der gesamten Kohorte starben 163 Patienten (14%) an PCa. Die adjustierten 5-Jahresraten Prostatakrebs-spezifischen Überlebens mit WPRT in der EBRT- und der (EBRT+BT)-Gruppe betragen 92% bzw. 98%. Ohne WPRT waren es entsprechend 87% bzw. 94%. Weder in der EBRT noch in der (EBRT+BT)-Gruppe war WPRT mit verbesserter PCSS assoziiert (Abb. B). Red. ◀

Sandler KA, Cook RR, Ciezki JP, et al. 2020. Prostate-only versus whole-pelvis radiation with or without a brachytherapy boost for gleason grade group 5 prostate cancer: a retrospective analysis. Eur Urol 77:3-10.

• Bei Patienten mit GG-5-PCa die entweder eine EBRT oder eine EBRT + BT erhalten hatten, hatte eine Beckenbestrahlung keinen begünstigenden Effekt auf das PCa-spezifische und das fernmetastasenfreie Überleben.

• Beckenbodenbestrahlung stand aber bei Patienten, die eine EBRT + BT erhielten, mit einer signifikant verlängerten Periode biochemischer Rezidivfreiheit im Zusammenhang.

• Eine optimierte WPRT, möglicherweise unter Anwendung hochentwickelter bildgebender Verfahren zur Identifizierung okkulten Lymphknotenmetastasen, hätte Aussicht auf Erfolg.

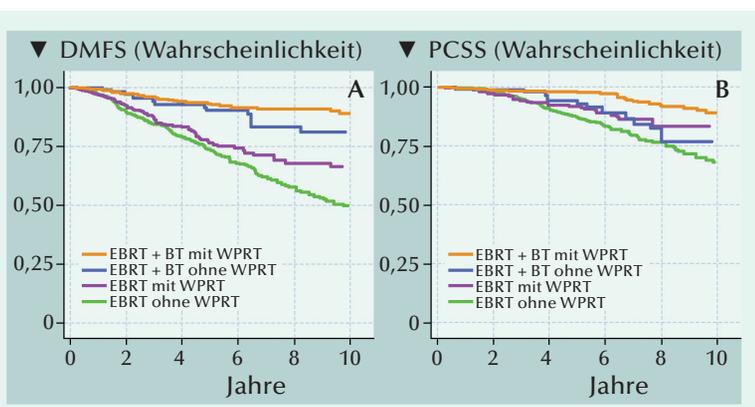


Abb. A, B: Adjustierte Kaplan-Meier-Kurven für (A) fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) und (B) Prostatakrebs-spezifisches Überleben (PCSS) gesondert nach Behandlungsgruppen. BT = Brachytherapie; EBRT = externe Strahlentherapie; WPRT = whole-pelvis radiation therapy.

Kastrationsresistenter Prostatakrebs (CRPC)

Methylierung des *SRD5A2*-Promotors als Prädiktor bei CRPC-Patienten unter Androgendeprivationstherapie

• Daten zweier Kohorten verdeutlichen, dass bei CRPC verglichen mit benignem Prostatagewebe eine Hypermethylierung des *SRD5A2*-Promotors vorliegt

• Die Methylierung in *SRD5A2*-Promotorregionen – speziell den CpG-Dinukleotiden # -39 bis -2 – ist bei CRPC-Patienten, die mit einer ADT behandelt werden, mit signifikant verbesserten Überlebensparametern assoziiert.

• Als Erklärung wird von einem durch Hypermethylierung des *SRD5A2*-Promotors verursachtem Mangel an *SRD5A2*-Expression und dem Umschalten von androgenen auf östrogene Signalwege im Prostatagewebe ausgegangen.

• Hypermethylierung des *SRD5A2*-Promotors eignete sich als Marker für ADT-Ansprechen bei CRPC-Patienten.

Bei Patienten mit CRPC ist Resistenz gegenüber Therapien, die auf den Androgenrezeptor (AR) abzielen, nach wie vor eine Herausforderung. Dahinter steht eine persistierende AR-Signalübertragung trotz Inhibition der AR-Achse. Das erfordert die Entwicklung prädiktiver Biomarker zum Erkennen von CRPC-Patienten, die auf eine Androgendeprivationstherapie (ADT) ansprechen. Dabei rückte die Methylierung des Steroid-5-Alpha-Reduktase-2-Gen (*SRD5A2*)-Promotors als Treiber der Resistenz beim metastasierten CRPC ins Blickfeld. Es wurde ermittelt, ob die Methylierung des *SRD5A2*-Promotors beim CRPC unter einer ADT mit der Progression von Prostatakrebs assoziiert ist.

Von Patienten mit CRPC-Diagnose, die sich am Massachusetts General Hospital einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterzogen, wurden 42 Prostataprobe erhalten (lokale CRPC-Kohorte). In einer Kohorte Patienten mit metastasiertem CRPC (mCRPC-Kohorte) wurden 12 Metastasen-Biopsien von CRPC-Patienten gesammelt, die mit Abirateron plus Dutasterid behandelt werden sollten. Als Kontrollen dienten 36 benigne Prostataprobe von Patienten, die sich aufgrund Blasenverschluss-Obstruktion bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) einer Prostataresektion unterzogen hatten. Der Methylierungsstatus an Cytosin-Phosphat-Guanin (CpG)-Motiven der *SRD5A2*-Promotorregionen wurde analysiert.

Hypermethylierung der *SRD5A2*-Promotorregion beim CRPC

In der lokalen CRPC-Kohorte war die Methylierungsrate der hauptsächlichsten *SRD5A2*-Promotor-Regionen im CRPC-Gewebe höher als im benignen Prostatagewebe. Dieses Ergebnis bestätigte sich anhand der Metastasen-Biopsien von der mCRPC-Kohorte. Neben der hauptsächlichsten Promotorregion wurde insbesondere bei der Promotorregion CpG#-39 – 65 höhere Methylierungsgrade im CRPC-Gewebe gegenüber benignem Gewebe nachgewiesen.

Methylierungsgrad des *SRD5A2*-Promotors prognostisch verwertbar

In der lokalen CRPC-Kohorte ließen sich auf einer Heatmap der

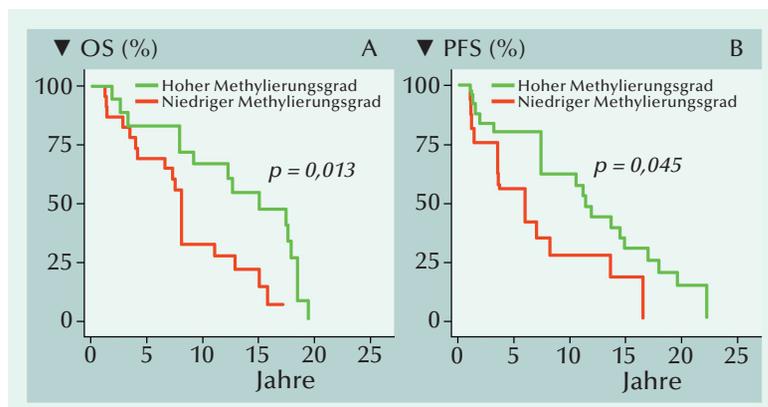


Abb. A, B: Die Hypermethylierung der gesamten Promotorregion (CpG # -72 bis 65) des *SRD5A2*-Gens war bei den CRPC-Patienten der lokalen Kohorte mit verlängertem (A) Gesamtüberleben (OS) und (B) progressionsfreiem Überleben (PFS) assoziiert.

gesamten *SRD5A2*-Promotorregion (CpG#-72 – 65) eine Subgruppe mit *SRD5A2*-Hypermethylierung und eine Subgruppe mit *SRD5A2*-Hypomethylierung erkennen.

Ein höheres Methylierungsverhältnis war bei den mit ADT behandelten CRPC-Patienten der lokalen Kohorte signifikant mit verlängertem Gesamtüberleben (OS; Abb. 1) und verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS; Abb. 2) assoziiert. Vergleichbare Resultate lieferten die Metastasen-Biopsien der mCRPC-Kohorte.

Prognose von Methylierung der Promotorregion abhängig

In beiden Kohorten war ein erhöhter Methylierungsgrad der Promotorregion CpG# -39 bis 65 signifikant mit verlängertem OS und PFS korreliert. Beim Vergleich verschiedener Promotorregionen erreichte diejenige bei CpG# -39 bis -2 den höchsten Grad an statistischer Sig-

nifikanz. Bei vermehrter Methylierung dieser Region wurden verlängertes OS und PFS registriert.

Promotor-Methylierung negativ mit *SRD5A2*-Expression assoziiert

In beiden Kohorten war ein erhöhter Methylierungsgrad der Promotorregion CpG# -39 bis 65 signifikant mit verlängertem OS und PFS assoziiert. Die Ergebnisse wurden anhand des allgemein zugänglichen TCGA-Datensatzes bestätigt.

Weiterhin wurde ermittelt, dass der Methylierungsgrad der meisten *SRD5A2*-Promotorregionen negativ mit der *SRD5A2*-Expression korreliert. Insbesondere Hypermethylierung der Promotorregion CpG# -39 bis -2 bietet sich als nützlicher Marker für ADT-Ansprechen bei CRPC-Patienten an. Red. ◀

Wang Z, Deng T, Long X, et al. 2020. Methylation of *SRD5A2* promoter predicts a better outcome for castration-resistant prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy. PLoS ONE 15:e0229754.

Anzeige

Androgendeprivationstherapie

Muskuloskeletale Effekte bei sofortiger versus verzögerter Aufnahme von Bewegungsübungen

• Bei Prostatakrebs-Patienten erhalten Bewegungsübungen, die mit Beginn einer ADT eingeleitet werden, weitgehend die spinale Knochenmineraldichte wie auch die Muskelmasse und deren Leistungsfähigkeit.

• Das führt zum Ausgleich behandlungsbedingter muskuloskeletaler Toxizität.

• Auch wenn ein Prostatakrebs-Patienten bereits ADT-bedingte Nebenwirkungen auftreten, erweisen sich in rehabilitativer Absicht ausgeführte Bewegungsübungen nutzbringend.

• Um der Entwicklung muskuloskeletaler Toxizität vorzubeugen, sollte den Patienten aber mit dem Beginn einer ADT auch eine Bewegungstherapie verordnet werden.

Bei Männern mit Prostatakrebs (PCa) bedingt die Androgendeprivationstherapie (ADT) eine Reihe negativer Effekte wie insbesondere muskuloskeletale Toxizität. Dem Verlust an Magermasse oder Muskelmasse steht die Erhöhung der Gesamtkörper-Fettmasse (GK-FM) und der abdominalen FM gegenüber. Das erhöht die Anfälligkeit für kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen. Eine Reihe Untersucher hat bei Männern mit PCa unter ADT die Wirksamkeit zielgerichteter Bewegungsübungen (primär Widerstands- und/oder aerobes Training) zur Rückgängigmachung verschiedener ADT-verbundener negativer Effekte unter Beweis gestellt. Darunter fallen verminderte Muskelmasse und -kraft, die physische Funktion, die aerobe Fitness, Fatigue, die sexuelle Gesundheit und die krankheitsspezifische Lebensqualität. Es stellt sich die Frage, ob es nicht günstiger sei, bereits vom Beginn einer ADT an, deren negative Effekte abzuschwächen oder ganz zu verhindern als erst rehabilitativ zu intervenieren. Es sollte untersucht werden, ob Prostatakrebs-Patienten, die bereits beim Start einer ADT mit Bewegungsmedizin beginnen, den Knochen und die Zusammensetzung des Weichteilgewebes eher erhalten als jene, die erst im Laufe der ADT damit beginnen.

Insgesamt 104 Patienten mit PCa (48–84 Jahre) wurden vor Beginn einer ADT in eine Gruppe mit unmittelbarem Beginn von Bewegungsübungen (IMEX, n = 54) und eine Gruppe mit verzögertem Beginn der Übungen (DEL, n = 50) randomisiert. Für erstere bestand das Programm zunächst aus sechs Monaten überwachtem Widerstands/Aerobic/Impact-Training und für letztere aus sechs Monaten Routineversorgung. In den anschließenden sechs Monaten vertauschten beide Gruppen die Programme. Regionale und Gesamtkörper-Knochenmineraldichte, die Magermasse, die Gesamtkörper-Fettmasse (GK-FM), die Rumpf-FM und der Extremitätenmuskulatur wurden mittels DEXA (dual X-ray absorptiometry) bestimmt. Muskeldichtemessungen erfolgten mittels peripherer quantitativer Computertomographie zu Baseline sowie nach sechs und 12 Monaten.

Knochenmineraldichte (BMD): Zu Baseline bestanden zwischen den Gruppen keine Unterschiede bezüglich Wirbelsäulen-, Hüft- und Gesamtkörper-BMD. Die Wirbelsäulen-BMD war nach 12 Monaten sowohl in der IMEX- als auch in der DEL-Gruppe im Vergleich zu Baseline verringert: In beiden Gruppen blieb die BMD während des jeweiligen Trainingsintervalls weitgehend erhalten, während sie

in den Zeiten ohne Training deutlicher abnahm. Als Gesamtergebnis nach 12 Monaten war der Verlust an BMD in beiden Gruppen vergleichbar (IMEX-Gruppe: -1,5% vs. DEL-Gruppe: -1,3%).

In beiden Gruppen kam es in der gesamten Hüfte und im Gesamtkörper zu einer progressiven BMD-Abnahme, insofern als der Verlust in der Hüfte nach 12 Monaten -2,1% bzw. -2,3% in der IMEX- und der DEL-Gruppe betrug. Im Gesamtkörper waren es -1,4%.

Weichteilgewebe-Zusammensetzung und Muskeldichte: Bezüglich der Weichteilgewebe-Zusammensetzung und der Muskeldichte bestand zwischen beiden Gruppen zu Baseline kein Unterschied. Die Magermasse und der Extremitäten-Skelettmuskel blieben in der IMEX-Gruppe erhalten. Während in der IMEX-Gruppe zwischen Baseline und sechs Monaten keine Veränderung an Magermasse festgestellt wurde, verringerte sie sich in der DEL-Gruppe um 0,8 kg bis zum 6. Monat und erholte sich dann mit dem Training (1,4 kg) während der Monate 7–12, so dass sie nach 12 Monaten in der IMEX- und der DEL-Gruppe um 1,4% bzw. 1,1% erhöht war.

Die Extremitätenmuskulatur blieb in der IMEX-Gruppe ohne signifikante Veränderung über 12 Monate erhalten.

In der DEL-Gruppe hatte die Extremitätenmuskulatur bei der Abschlussmessung nach dem Training gegenüber Baseline und dem 6-monatigen Wert zugenommen. Die Netto-Unterschiede der Extremitätenmuskulatur in der IMEX- und der DEL-Gruppe betrugen nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline 1,3% bzw. 0,8%. Die Muskeldichte blieb in der IMEX-Gruppe nach sechs Monaten erhalten und reduzierte sich in der DEL-Gruppe um 1,5%.

Für die GK-FM wurde ein signifikanter Zeiteffekt ($p < 0,001$) registriert. In der IMEX-Gruppe stieg die GK-FM stufenweise an – 1 kg nach 6 Monaten und weitere 0,9 kg nach 12 Monaten. Hingegen stieg die GK-FM in der DEL-Gruppe während der trainingsfreien Periode um 1,7 kg an und blieb beim Training danach auf diesem Niveau. Das Körperfett war also in beiden Gruppen nach 6 und 12 Monaten höher als zu Baseline.

Die Rumpf-FM erhöhte sich in der 12-monatigen Studienzeitraum sowohl in der IMEX- als auch in der DEL-Gruppe um jeweils 0,6 kg. In beiden Gruppen erfolgte eine Zunahme insbesondere während der trainingsfreien Periode. *Red. ◀*

Taaffe DR, Galvão DA, Spry N, et al. 2019. Immediate versus delayed exercise in men initiating androgen deprivation: effects on bone density and soft tissue composition. *BJU Int* 123:261-269.

Prostatakrebs-Risiko für Träger einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation

Deletäre Mutationen in den Tumorsuppressorgenen *BRCA1* und *BRCA2* sind mit erhöhten Risiken für Brust- und Ovarialkrebs assoziiert. Diese so genannten Brustkrebs-Gene wurden auch mit genetischer Suszeptibilität für Prostatakrebs (PCa) in Verbindung gebracht. Bislang basieren nur wenige Abschätzungen des absoluten PCa-Risikos für Träger von *BRCA1/2*-Mutationen auf retrospektiven Studien. Diese könnten das Risiko für Träger von Mutationen angesichts der rapide ansteigenden PCa-Inzidenz in der PSA-Test-Ära nicht realitätsgetreu widerspiegeln. Diesbezüglich sollten die mit *BRCA1/2*-Mutationen im Zusammenhang stehenden relativen und absoluten Risiken abgeschätzt und die mit Alter, familiärer Belastung und Mutationslokalisierung verbundenen Risikomodifikationen ermittelt werden

Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie mit männlichen *BRCA1*- (n=376) und *BRCA2*-Trägern (n=447), die in englischen und irischen Klinikzentren identifiziert worden sind (medianes Follow-up von 5,9 bzw. 5,3 Jahre).

PCa-Risiken für *BRCA1*- und *BRCA2*-Träger: Von 376 Trägern einer *BRCA1*-Mutation und 447 Trägern einer *BRCA2*-Mutation war bei 16 bzw. 26 Männern während eines Follow-up von median 5,9 bzw. 5,3 Jahren PCa diagnostiziert worden.

Die Inzidenz von Prostatakrebs war bei den Trägern einer *BRCA1*-Mutation oder einer *BRCA2*-Mutation deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung (standardisiertes Inzidenzverhältnis [SIR]: 2,35 bzw. 4,45). In den Altersgruppen der <65jährigen und der ≥65jährigen *BRCA1*-Träger ergaben sich SIRs von 3,57 bzw. 1,86. Bei den *BRCA2*-Trägern waren es entsprechend 3,99 bzw. 4,64. Im Alter von 75 Jahren hatten *BRCA1*-Träger ein absolutes PCa-Risiko von 21% und von 29% mit 85 Jahren. Die entsprechenden PCa-Risiken für *BRCA2*-Träger betragen 27% bzw. 60%.

PCa-Risiken für *BRCA1/2*-Träger und familiärer Belastung mit Prostatakrebs: Für Träger von *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen und familiärer PCa-Belastung ist das SIR mit 3,17 bzw. 7,31 nochmals deutlich erhöht. Bei *BRCA2*-Trägern belief sich das Hazard Ratio (HR) pro betroffener Verwandter auf 1,68.

Abhängigkeit des PCa-Risikos von der Lokalisation der Mutation im *BRCA2*-Gen: Männer mit einer *BRCA2*-Mutati-

on, die innerhalb der zentralen Region des Gens (c.2831–c.6401; ovarian cancer cluster region [OCCR]) liegt, hatten ein signifikant geringeres PCa-Risiko als Männer mit einer Mutation außerhalb dieser Region (HR 0,37). Andererseits waren Mutationen sowohl innerhalb (SIR 2,46) als auch außerhalb (SIR 5,88) der OCCR mit einem höheren PCa-Risiko als dem der Bevölkerung assoziiert. Bei Gruppierung der *BRCA2*-Mutationen unter Anwendung einer verengten Definition der OCCR (c.3847–c.6275), war der Unterschied des PCa-Risikos für Mutationen innerhalb und außerhalb des OCCR abgeschwächt (HR 0,42). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zeigen vergleichbare Risiken für jüngere Träger von OCCR- und Nicht-OCCR-Mutation mit starker Abweichung im höheren Alter. *Red. ◀*

Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, et al. 2020. Prostate cancer risks for male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective cohort study. *Eur Urol* 77:24-35.

- Träger einer *BRCA2*-Mutation haben ein hohes Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken – insbesondere an aggressivem Prostatakrebs.
- Dieses Risiko wird durch familiäre Belastung mit Prostatakrebs und/oder die Lokalisation der Mutation im Gen modifiziert.
- Die Befunde sind von informativem Wert für die Beratung von Männern, die als Träger einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation bekannt sind.

Anzeige

Vesical imaging reporting and data system (VI-RADS)

Prospektive Bewertung von Hochrisiko-NMIBC-Patienten als Kandidaten für wiederholte TURB

- Vor einer TURB kann der Urologe mithilfe des VI-RADS-Scores exakt zwischen Patienten mit NMIBC oder MIBC unterscheiden.

- Unter den Patienten mit Hochrisiko-NMIBC könnte VI-RADS die Auswahl derjenigen verbessern, die als Kandidaten für eine Re-TURB in Frage kommen.

- Ein Cutoff von ≥ 3 des VI-RADS-Scores wurde als Prädiktor von zu niedrig eingestuften MIBC bei der TURB getestet.

- Beabsichtigt war, zukünftig falsch negative Fälle zu erkennen, die keinesfalls die wiederholte Resektion des primären Tumororts versäumen sollten.

Anhand des Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS)-Scores lässt sich präoperativ ein Staging von Blasenkrebs durchführen. Die wiederholte transurethrale Resektion eines Blasentumors (Re-TURB) wird bei den meisten Hochrisiko-nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen (HR-NMIBCs) aufgrund der Möglichkeit von Tumorpersistenz/eines Understagings nach der initialen TURB empfohlen. Es wird nach diagnostischen Hilfsmitteln gesucht, mit denen die Stratifizierung des Patienten für eine solche Empfehlung verbessert werden kann.

Bei Patienten einer großen prospektiven Einzelzentrum-Kohorte sollte die diagnostische Genauigkeit validiert werden, vor einer TURB anhand von VI-RADS zwischen NMIBC und muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) unterscheiden zu können. Ferner sollte bewertet werden, wie genau die HR-NMIBC-Patienten ohne erforderliche Re-TURB durch VI-RADS erfasst werden, und sich diejenigen herausfinden lassen, bei denen nach der TURB das erhöhte Risiko einer zu niedrigen Klassifizierung des Tumors besteht und daher die Re-TURB keinesfalls ausgelassen werden sollte.

Patienten mit Verdacht auf Blasenkrebs wurde vor der TURB eine multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) angeboten. Gemäß VI-RADS wurde bei einem Cutoff ≥ 3 von einem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) ausgegangen. Berichte einer Re-TURB bei Patienten mit HR-NMIBC wurden mit den präoperativ dokumentierten VI-RADS-Scores verglichen, um die prädiktive Genauigkeit der mpMRT für Ergebnisse einer Re-TURB zu bewerten.

Bei Patienten, die sich einer TURB unterziehen und bei HR-NMIBC-Patienten, die als Kandidaten für eine Re-TURB in Frage kommen, wurden für die mpMRT

Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative prädiktive Werte (PPV bzw. NPV) berechnet. Die Leistungsfähigkeit der mpMRT wurde mittels Analysen der Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurven bewertet.

Insgesamt 236 geeignete erscheinende Patienten mit Verdacht auf primären Blasenkrebs bei der Zystoskopie, der Ultraschall-Untersuchung oder einem CT-Scan unterzogen sich vor der TURB einer mpMRT.

Primärziel: Prospektive Validierung des VI-RADS-Scores bei der Differenzierung zwischen NMIBC und MIBC vor der TURB: Insgesamt 231 geeignete Patienten standen für die Analyse zur Verfügung. Die von der mpMRT erreichte Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung zwischen NMIBC- von MIBC-Tumoren betrug 91,9% bzw. 91,1%. Als PPV und NPV wurden 77,5% bzw. 97,1% ermittelt. Die Analyse der ROC-Kurve ergab eine Area Under the Curve (AUC) von 0,94 (Abb.).

Die Inter-Reader-Übereinstimmung (Interrater-Reliability) war insgesamt gut ($\kappa = 0,81$). Nur in 17 Fällen bestand Nichtübereinstimmung zwischen den Readern. In 14 dieser Fälle kam es zur Abweichung um eine VI-RADS-Kategorie (z.B. VI-RADS-Kategorie 3 vs. 2 bzw. 4). In drei Fällen ergab sich eine Dis-

krepanz zwischen den Kategorien 2 und 4. Die Intrareader-Übereinstimmung war bei beiden Readern nahezu perfekt ($\kappa > 0,92$).

Zweitziel: Bewertung des VI-RADS-Scores als Prädiktor der Re-TURB-Pathologie-Ergebnisse bei HR-NMIBCs: Nach Abschluss von 42 (18,2%) Patienten mit MIBC bei der ersten TURB, von 58 (25,1%) Patienten mit Niedrigrisiko-NMIBC und von 17 (7,3%) Patienten mit CIS blieben noch 114 Patienten für die endgültige Analyse.

Von ihnen hatten 28 (24,5%) keinen Detrusormuskel in der primären TURB-Probe (8 davon HG-Ta, 11 HG-T1 und 9 LG-T1). Nach der Re-TURB, wurde bei 58 Patienten (50,9%) kein Karzinom gefunden, bei 36 (31,6%) wurde ein persistierendes HR-NMIBC diagnostiziert und 20 Patienten (17,5%) wurden auf MIBC heraufgestuft. Um Patienten mit MIBC bei der Re-TURB zu identifizieren, wurde bei der mpMRT vor der TURB eine Sensitivität und Spezifität von 85% bzw. 93,6% erreicht. Als PPV und NPV wurden 74,5% bzw. 96,6% ermittelt. Die AUC betrug 0,93. Red. ◀

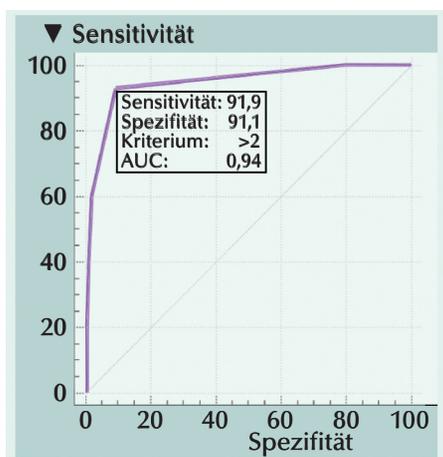


Abb.: Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurve der Fähigkeit des VI-RADS-Scores, bei der Initial-TURB zwischen NMIBC und MIBC unterscheiden zu können. AUC = Area Under the Curve.

Del Giudice F, Barchetti G, De Berardinis E, et al. 2020. Prospective assessment of vesical imaging reporting and data system (VI-RADS) and its clinical impact on the management of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients candidate for repeated transurethral resection. Eur Urol 77:101-109.

POUT-Studie

Adjuvante Chemotherapie bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts

Urothelkarzinome des oberen Harntrakts (UTUCs) sind eher selten. Im Vergleich mit entsprechenden Stadien der Urothelkarzinome (UCs) der Harnblase sind sie jeweils mit einer schlechteren Prognose behaftet. Über den potenziellen Benefit einer adjuvanten Chemotherapie für die Patienten mit einer UTUC nach in kurativer Absicht durchgeführter Nephroureterektomie besteht international kein Konsens. Mit der POUT (Peri-Operative chemotherapy versus surveillance in upper Tract urothelial cancer)-Studie sollte die Effektivität einer systemischen Platin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit einem UTUC ermittelt werden.

Für POUT – eine randomisierte, kontrollierte Open-label-Studie der Stufe III an 71 britischen Krankenhäusern – wurden Patienten mit UTUC nach Nephroureterektomie rekrutiert (Stadien pT2–T4 pN0–N3 M0 oder jedes pT N1–3 M0). Die Patienten wurden (1:1) auf einen Surveillance-Arm und einen Arm mit vier 21-Tage-Zyklen Chemotherapie randomisiert. Die Chemotherapie bestand entweder aus Cisplatin oder bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <50 ml/min aus Carboplatin, am Tag 1 und Gemcitabin an den Tagen 1 und 8. Die Chemotherapie startete innerhalb von 90 Tagen nach der Operation. Das Follow-up beinhaltete standardmäßige zystoskopische, radiologische und klinische Bewertungen. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS).

Zwischen Juni 2012 und November 2017 wurden 132 Patienten auf einen Chemotherapie-Arm und 129 Patienten auf einen Surveillance-Arm randomisiert. Für die Intention-to-Treat-Population standen letztlich 260 Teilnehmer zur Verfügung (Eine Rücknahme der Einwilligung).

Das mediane Alter der Teilnehmer betrug 68,5 Jahre. Von den 260 Patienten hatten 245 (94%) einen pT2–T3-Tumor. Von ihnen wurden 223 (91%) auch als N0 eingestuft. Einhundertsechszig Teilnehmer (64%) hatten eine GFR \geq 50 ml/min. Die mediane Nachbeobachtungsperiode betrug 30,3 Monate.

Von den Patienten im Chemotherapie-Arm wurden weniger krankheitsbezogene Ereignisse berichtet als bei denen im Surveillance-Arm (27% vs. 47% entsprechend 35/131

vs. 60/129). Mit der Chemotherapie war eine 55%ige Verringerung des relativen Rezidivrisikos oder des Todes verknüpft (HR 0,45; $p=0,0001$; **Abb. A**). Die 3-Jahresrate für DFS erreichte 71% im Chemotherapie-Arm gegenüber 46% im Surveillance-Arm. Bei den Patienten im Surveillance-Arm betrug das mediane DFS 29,8 Monate. Im Chemotherapie-Arm war sie noch nicht erreicht worden. Der Benefit der Chemotherapie war nach Adjustierungen für bekannte prognostische Faktoren weitgehend unbeeinflusst (HR 0,46; $p=0,0004$).

Die Patienten im Chemotherapie-Arm hatten gegenüber denen im Surveillance-Arm auch ein geringeres Risiko, Metastasen zu entwickeln oder zu sterben (HR 0,48, $p=0,0007$; **Abb. B**). Die 3-Jahresraten an Ereignisfreiheit betrugen 71% versus 53%. Die Ergebnisse bestätigten sich in multivariablen Analysen.

Von 126 Teilnehmern, die initial eine Chemotherapie erhielten, hatten 55 akute behandlungsbedingte Nebenwirkungen der Grade 3 oder höher. Sie entsprachen denen, die üblicherweise bei diesen Chemotherapien auftreten. Auch fünf der 129 Patienten im Überwachungsprogramm hatten akute Nebenwirkungen der Grade 3 oder höher. Behandlungsbedingte Todesfälle wurden nicht berichtet *Red. ◀*

• Mit einer innerhalb von 90 Tagen nach der Nephroureterektomie initiierten Gemcitabin-Platin-Kombinationschemotherapie verbesserte sich das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem UTUC signifikant.

• Die adjuvante Platin-basierte Chemotherapie sollte für Patienten mit lokal fortgeschrittenem UTUC nach der Nephroureterektomie als Standardbehandlung erwogen werden.

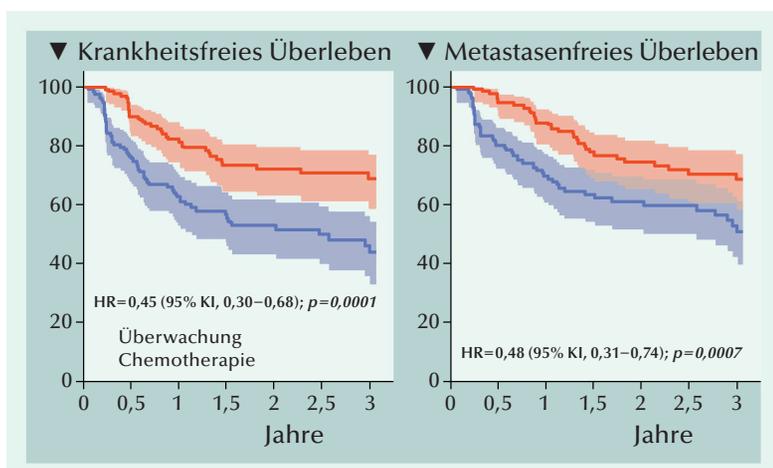


Abb.: Krankheitsfreies Überleben und Metastasenfreies Überleben. Die schattierten Bereiche kennzeichnen die 95%igen KIs. HR = Hazard Ratio.

Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. 2020. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* <https://doi.org/10.1016/S0140->

Urothelkarzinom

Enfortumab-Vedotin nach Platin- und Anti-PD-(L)1-Therapie

- Die in EV-201 festgestellte Antitumor-Aktivität weist Nectin-4 als ein Therapieziel beim Urothelkarzinom aus.
- Bei mUC-Patienten mit vorausgegangenem Platin- und Anti-PD-(L)1-Therapien wurde mit Enfortumab-Vedotin eine 44%ige objektive Ansprechrate und eine 12%ige Komplettansprechrate erreicht.
- Enfortumab-Vedotin hat das Potenzial, die Therapielandschaft des mUC zu verändern.

Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom (la/mUC) ist ein nicht heilbarer Tumor mit begrenzten Behandlungsoptionen. Insbesondere für Patienten mit la/mUC, die nach Platin-basierter und Anti-PD-(L)1-Therapie in den Progress geraten sind, bedarf es effektiver und verträglicher Therapien. Als Ansatzpunkt hierfür ist jüngst das in onkogenetische Prozesse involvierte Zelladhäsionsmolekül Nectin-4 in den Blickpunkt gerückt. Es wird neben verschiedenen anderen soliden Tumoren auch in UC reichlich exprimiert. Enfortumab-Vedotin (EV) ist ein gegen Nectin-4 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. In die Phase-II-Studie EV-201 wurden in Kohorte 1 Patienten aufgenommen, die zuvor sowohl mit Platin-Chemotherapie als auch einer Anti-PD-(L)1-Therapie behandelt worden waren, während Kohorte 2 weiterhin Patienten rekrutiert, die zuvor nur mit einer Anti-PD-(L)1-Therapie behandelt worden waren. Aktuell wurden Ergebnisse der EV-201-Kohorte 1 berichtet, aufgrund derer EV bereits im Dezember 2019 von der FDA für entsprechende Patienten beschleunigt zugelassen worden ist.

In EV-201 wird Enfortumab-Vedotin (1,25 mg/kg i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus) bei Patienten mit la/mUC geprüft, die zuvor mit einer Platin-Chemotherapie und einer Anti-PD-(L)1-Therapie behandelt worden waren (Kohorte 1). Primärer Endpunkt war die durch einen BICR (blindet independent central review) ermittelte objektive Ansprechrate (ORR) gemäß RECIST v1.1. Hauptsächlich sekundäre

Endpunkte waren Ansprechdauer (DoR), progressionsfreies (PFS), Gesamtüberleben (OS), Sicherheit und Verträglichkeit.

Patientencharakteristika und Dauer der Behandlung

Die Patienten der Kohorte 1 wurden an 51 Zentren in den USA und Japan rekrutiert. Von ihnen wurden 125 mit EV behandelt. Bis zum 1. März 2019 erreichte das mediane Follow-up 10,2 (0,5–16,5) Monate. Bei 81% der Patienten lagen einer oder mehrere ungünstige Prognosefaktoren vor. Viszerale Metastasen hatten 90% der Patienten – bei 40% waren es Lebermetastasen.

Die mediane Dauer der Behandlung betrug 4,6 Monate. Das Maximum war 15,6 Monate und dauerte beim Daten-Cutoff an. Alle behandelten Patienten hatten ein mUC.

nissen überein. Vergleichbare Ansprechraten wurden bei Patienten mit ungünstigen Prognosemerkmalen wie Lebermetastasen (38%), und drei oder mehr bisherigen Therapielinien (41%) registriert.

Die Zielläsionen waren bei den auswertbaren Patienten mehrheitlich reduziert (84%). Die Kaplan-Meier-Schätzung des medianen PFS betrug 5,8 Monate und die Schätzung des medianen OS 11,7 Monate (beides **Abb. 2**).

Sicherheit und Verträglichkeit

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren Fatigue (50%), irgendeine periphere Neuropathie (50%), Alopezie (49%), jede Art Hautausschlag (48%), Appetitlosigkeit (44%) und Geschmacksstörungen (40%). Keine der behandlungsbedingten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 trat bei 10% oder mehr Patienten auf.

Während der 30-tägigen Safety-Reporting-Period ereignete sich kein behandlungsbedingter Todesfall. Ein Patient starb außerhalb der Safety-Reporting-Period infolge einer interstitiellen Lungenerkrankung. Der Fall wurde aber als behandlungsbedingt gemeldet. Er war durch länger dauernde hochdosierte Kortikosteroid-Anwendung und den Verdacht auf Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie verwickelt.

Red. ◀

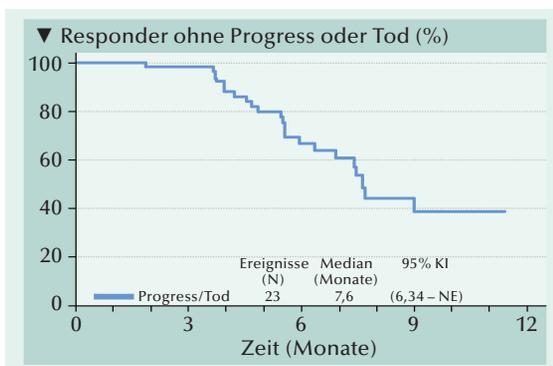


Abb. 1: Kaplan-Meier-Schätzung der Dauer des Ansprechens bei Respondern gemäß BICR. NE = nicht erreicht.

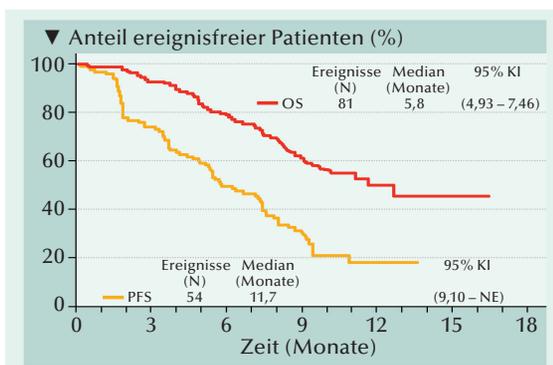


Abb. 2: Kaplan-Meier-Schätzungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß BICR und des Gesamtüberlebens (OS) im Vollanalyse-Set. NE = nicht erreicht.

Rate und Dauer des Ansprechens

Die durch den BICR bestätigte ORR betrug 44% – einschließlich einer 12%igen Komplettansprechrate. Es dauerte median 1,84 (1,2 – 9,2) Monate bis zum Ansprechen. Dieses wurde mehrheitlich bereits bei der ersten Bewertung festgestellt. Die mediane DoR erreichte 7,6 (0,95 – 11,30) Monate (**Abb. 1**). Bei den Patienten mit Komplettansprechen waren es 3,61 bis 11,31 Monate. Zum Zeitpunkt der Analyse dauerten 44% aller Ansprechen an.

Die Ansprechraten verschiedener analysierter Subgruppen stimmten mit den allgemeinen Studienergeb-

Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. 2019. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. J Clin Oncol 37:2592-2600.

Pyelonephritis als klinischer Marker für Urothelkrebs bei Personen 50+?

Harnwegsinfektionen wurden mit Harntraktkrebs in Verbindung gebracht. In einer Reihe von Fallberichten wurde okkultes Harntraktkrebs bei Patienten beschrieben, die mit einer Pyelonephritis vorstellig waren. Zudem haben unlängst epidemiologische Studien ein erhöhtes Risiko für Harntraktkrebs bei Patienten mit Infektionen sowohl des oberen als auch des unteren Harntrakt zutage gebracht. Dagegen wurde in anderen Untersuchungen keine solche Assoziation oder in Subgruppen von Patienten sogar ein vermindertes Risiko gefunden. Anhand einer großen bevölkerungsbasierten Kohorte wurde geprüft, ob Pyelonephritis in der Klinik der Hinweis auf ein Urothelkarzinom (UC) sein kann.

Anhand von dänischen Medizin-Datenbanken wurde eine bevölkerungsbasierte Kohorte mit Patienten zusammengestellt, die während der Jahre 1994 bis 2013 eine im Krankenhaus gestellte Pyelonephritis-Diagnose hatten. Das Follow-up hinsichtlich der Entwicklung von Krebs begann mit der Pyelonephritis-Diagnose und endete am 30. November 2013. Die Kohorte wurde auf Patienten beschränkt, die älter als 50 Jahre waren, da das UC-Risiko in jüngeren Jahren gering ist. Zum Vergleich des Risikos für Pyelonephritis-Patienten mit dem in der Allgemeinbevölkerung Dänemarks wurden das absolute UC-Risiko und das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR) berechnet.

Pyelonephritis traten während einer 20-jährigen Beobachtungsperiode 197 Fälle von Harntraktkrebs und 374 Fälle von Krebs an den Geschlechtsorganen auf. Das absolute Risiko für Urogenitalkrebs nach der Pyelonephritis-Diagnose betrug 1,5%. Nach fünf Jahren war das kumulative Risiko auf 3,0% gestiegen.

Während der ersten sechs Monate nach der Pyelonephritis-Diagnose wurde ein SIR für Urogenitalkrebs von 8,56

ermittelt. In den darauffolgenden sechs Monaten betrug das SIR nur noch 1,75 und nach einem Jahr war das SIR für die meisten Krebsarten nahezu einheitlich.

Bemerkenswerterweise blieb das SIR für Blasenkrebs bei Frauen länger als ein Jahr des Follow-up nahezu zweifach erhöht. Frauen mit einer symptomatischen Harntraktsinfektion werden häufiger empirisch ohne weitere Abklärung mit Antibiotika behandelt. Zudem werden Frauen häufiger zur gynäkologischen als zur urologischen Abklärung überwiesen. Bei Männern mit Harntraktsinfektion ist die Schwelle für die Überweisung zum Urologen niedriger. *Red.* ◀

• **Patienten mit im Krankenhaus gestellter Pyelonephritis-Diagnose hatten gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für eine nachfolgende UC-Diagnose.**

• **Frauen mit Pyelonephritis haben über ein Jahr hinaus ein erhöhtes Blasenkrebs-Risiko.**

Søgaard KK, Veres K, Nørgaard M, et al. 2019. Pyelonephritis in persons after age 50 as a clinical marker of urogenital cancer. Clin Microbiol Infect 25:87-91.

Anzeige



David Kajaia
Oberarzt
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und ro-
boterassistierte mini-
malinvasive Urologie,
Bamberg



Prof. Dr. med.
Vahudin Zugor,
Chefarzt
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und ro-
boterassistierte mini-
malinvasive Urologie,
Bamberg

Roboterassistierte Prostataadenomenukleation (RAPAE)

David Kajaia, Stefan Kliebisch, Benjamin Hager, Karl Weingärtner, Vahudin Zugor,
Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg

Einleitung

Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Die Benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist eine der häufigsten gutartigen Erkrankungen des alternden Mannes. Es ist ausschließlich eine histologische Diagnose und geht nicht immer mit Miktionsbeschwerden einher. Jeder fünfte Mann mit BPH entwickelt therapiebedürftige Miktionsbeschwerden sogenannte „lower urinary tract symptoms“ (LUTS).

Bei Männern zwischen 50 und 80 Jahren wird die Prävalenz von LUTS mit etwa 30% angegeben. Etwa 60% bis 90% der Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Symptomatik verspüren einen deutlichen Leidensdruck.

Die klassischen Beschwerden sind irritative und obstruktive Mik-

tionsbeschwerden. (z.B. Pollakisurie, Nykturie, Restharngefühl sowie imperativer Harndrang). Erschwerend können weitere Begleit- bzw. Folgepathologien wie Harnverhalt, Blasensteinbildung und Harnblasendivertikel hinzukommen.

Zusätzlich unterstreicht der demographische Wandel unserer Gesellschaft die sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankung.

Therapie der BPH

Die konservative Therapie ist beschwerdeorientiert und kann z.B. Watchful Waiting, Verhaltenstherapie und/oder Medikation beinhalten.

Versagt die konservative Therapie oder wird diese von dem Patienten nicht vertragen, dann kommen verschiedene operative Verfahren in Frage. Als Gold-

standard gilt bis heute die transurethrale Resektion der Prostata (TURP). In den letzten Jahren wurden weitere minimal-invasive operative Verfahren entwickelt. Dazu zählen diverse Lasertherapien, bipolare Adenomenukleationen der Prostata, Aquaablation, Prostataarterienembolisation u.a. Um den Stellenwert dieser Verfahren einschätzen zu können, müssen Ergebnisse laufender prospektiver Studien abgewartet werden.

Roboterassistierte Prostataadenomenukleation (RAPAE)

Bei einem Prostatavolumen von über 80 ccm kommen endoskopische Enukleationsverfahren wie die offene chirurgische oder die minimal-invasive Adenomenukleation der Prostata in Frage. Die roboterassistierte Chirurgie ersetzt zunehmend die laparoskopischen und offen operativen Techniken in der Urologie.

Als Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie gelten im Vergleich zum offenen Vorgehen: Geringeres operatives Trauma, weniger Blutverlust und schnellere Rekonvaleszenz des Patienten. Allerdings müssen dafür eine längere Operationszeit und eine flache Lernkurve in Kauf genommen werden. Die klassische minimal-invasive Chirurgie (Laparoskopie) stößt insbesondere bei komplexen Operationen durch mangelnde Bewegungsfreiheit und Raumwahrnehmung an ihre Grenzen.

Das roboterassistierte Operationsvorgehen bringt zusätzlich die Vorteile von dreidimensionaler Sicht und enormer Flexibilität und Beweglichkeit der Instrumente mit sich.

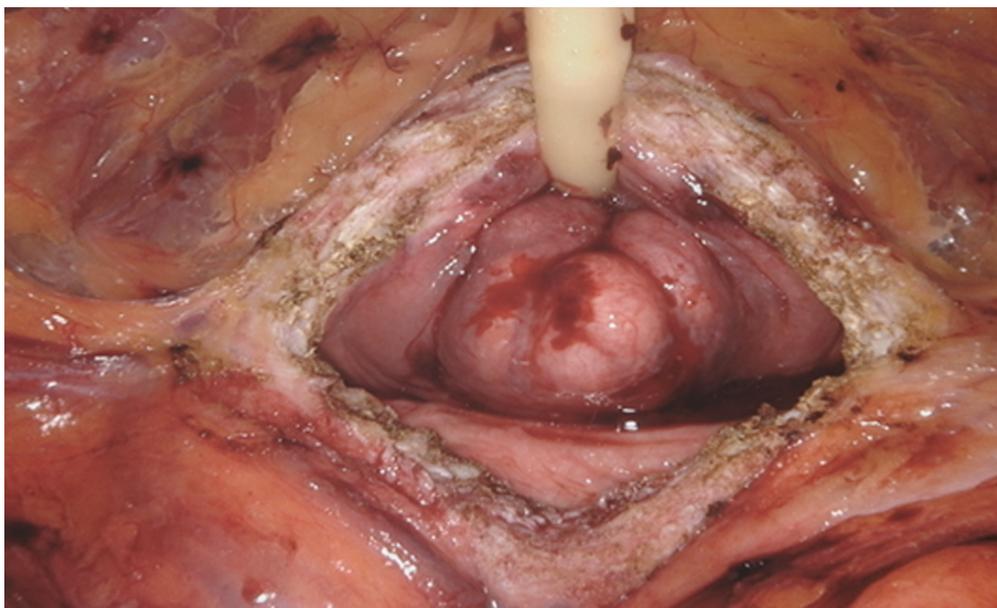


Abb. 1: Dreidimensionales Roboter-Bild: Großer infravesikaler Prostata-Mittellappen (transvesikaler Zugang).

Seit Oktober 2018 wurde in unserer Klinik bei 30 Patienten eine roboterassistierte Prostataadenomektomie durchgeführt. Diese konnten wir in eine retrospektive Untersuchung einschließen. Ziel der Untersuchung ist die Evaluierung der operativen Ergebnisse in unserem Hause sowie ein Vergleich des roboterassistierten Operierens mit offener und laparoskopischer Technik.

Operationstechnik

Die RAPAE wird in unserer Klinik von einem Operateur mit dem Da Vinci X System® durchgeführt.

Zunächst wird der Patient in Rückenlage gelagert, gepolstert, steril abgewaschen und abgedeckt. Ein transurethraler 18 Charr-Harnblasenkatheter wird steril eingelegt. Anschließend erfolgt eine supraumbilicale Minilaparotomie und Einbringen des Kamera-Trokars, sowie Herstellen des Pneumoperitoneums.

Der Patient wird in eine 30°-Trendelenburg-Lage gebracht. Platzierung der drei Roboterarm-Ports und Einbringen von zwei Assistenten-Ports jeweils unter Sicht. Nach Andocken des Roboters werden die Instrumente platziert. Mobilisation der Harnblase und Eingehen in den Retzius-Raum. Etwa 1 bis 2 cm proximal des zystoprostatischen Übergangs wird eine transurethrale Zystostomie gesetzt. Der anteriore Blasenlumen wird inzidiert, so dass das Blasenlumen sichtbar wird (Abb. 1). Die Prostata und die Blasenmukosa werden dargestellt und sorgfältig inspiziert. Die Ureterostien werden identifiziert und Harnleiterschienen zur Protektion beidseitig eingelegt. Die adenombedeckende Blasenmukosa wird inzidiert. Der Schnitt wird schrittweise erweitert und vertieft bis das Adenom an seiner charakteristischen Textur erkennbar zum Vorschein kommt.

Stumpf und mit dem Elektrokauter wird die Präparation fortgeführt, um zur entsprechenden subkapsulären Schicht zu gelangen. Das Adenom wird schrittweise enukleiert. Durchtrennung von Verwachsungen an der proximalen Seite der subkapsulären Schicht zwischen Seitenlappen und Prostatakapsel. Die initiale Mukosa-Inzision wird semizirkulär komplettiert, um eine gute Darstellung des darunter liegenden Prostatagewebes zu erhalten. Der Assistent unterstützt den Vorgang durch Druck auf das Adenom mit dem Sauger zur gegenüberliegenden Seite. Die Präparation wird nach distal entlang einer avaskulären subkapsulären Schicht bis zum Apex fortgeführt. Die Hämostase blutender Gefäße wird mit dem Elektrokauter und monopolarer Schere erreicht.

Beide Seitenlappen werden mobilisiert und das Adenom entfernt. Dabei wird sorgfältig darauf geachtet, dass der Sphinkter nicht verletzt wird. Hämostase durch die sogenannten Ecknähten und Elektrokoagulation. Adaptation der Mucosa mit einem V-Loc 3x0 Faden um einen stufenfreien Übergang der Prostataloge zur Blase zu gestalten (Retrigonisation). Ein Spülkatheter eingelegt und in der Loge aufgeblockt. Die Harnblase wird mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Die Spülung wird an den Katheter angeschlossen und die Naht auf Wasserdichtigkeit geprüft. Anschließend wird eine Drainage eingelegt und das Adenom mit Hilfe eines Endobags über den linken lateralen Trokar entfernt. Das Operationsgebiet wird nochmals sorgfältig inspiziert, die Trokare werden entfernt und die Wunden schichtweise verschlossen.

Postoperativ erhielten die Patienten eine Thromboseprophylaxe und eine intravesikale Dauerspülung. Die suffiziente Analgesie wurde in der Regel mit Gabe von

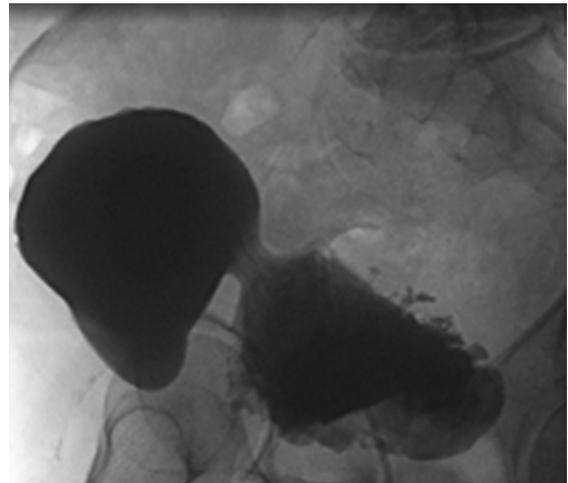


Abb. 2: Präoperative Zystographie bei einem Patienten mit hypokapazitärer Harnblase, großem Prostataadenom und rechtsseitigen Blasendivertikel.

4 x 1 g Metamizol am OP-Tag und ersten postoperativen Tag und mit Bedarfsanalgesie (ebenfalls Metamizol) ab dem zweiten postoperativen Tag erreicht.

Am fünften postoperativen Tag wird ein Zystogramm durchgeführt (Abb. 3). Anschließend werden die Harnleiterschienen entfernt. Jeder Patient führt ein Trinkmengen- und Miktionsprotokoll. Am gleichen Tag erfolgen auch die sonographische Restharnbestimmung, ein Pad-Test und eine Uro-Flowmetrie. Die Entlassung erfolgt am sechsten Tag nach der Operation.



Abb. 3: Zystogramm am fünften Tag postoperativ.



Abb. 4: Computertomographie des Abdomens und des kleinen Beckens (multiple Harnblasensteine).

Ergebnisse

In dieser retrospektiven Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen Oktober 2018 und Januar 2020 eine RAPAE in unserer Klinik erhalten haben. Die primären Endpunkte waren der operative Blutverlust (Hämoglobin-Abfall postoperativ), die Operationszeit (Min.), die Hospitalisationsdauer (Tage), der postoperative Restharn und die postoperative Inkontinenz (Pads/24h).

Das mittlere Alter der Patienten betrug 72,2 Jahre. Zwölf Patienten waren präoperativ nach einem Harnverhalt mit einem transurethralen Harnblasenkatheter oder einem suprapubischen Harnblasenkatheter versorgt worden. Der mittlere präoperative Restharnwert betrug 108,6 ml (20–240). Einige Patienten hatten Begleitpathologien wie Blasensteine, Blasendivertikel und Leistenhernien, die in der gleichen Sitzung versorgt wurden. So erfolgten simultan vier Leistenherniotomien, sieben Blasensteinsanierungen und vier Divertikelresektionen. Das Enu-

kleatgewicht (Mittelwert) betrug 112 g (50–230 g). Die mittlere Operationsdauer betrug 170,68 Min., mittlere Hospitationsdauer 8,2 Tage. Der peri- bzw. postoperative Hb-Abfall betrug durchschnittlich 2,4 g/dl. Komplikationsrate nach Clavien >3 lag bei 6% (zwei transurethrale Nachkoagulationen).

Die postoperativen funktionellen Ergebnisse: Minimale Restharnbildung (Mittelwert 15 ml), mittlerer postoperativer max. Flow-Wert von 22,62 ml/s (11,1–34,9). Zwei Patienten brauchten eine Inkontinenzeinlage in 24 Stunden. Keiner der Patienten berichtete über neu aufgetretene erektile Dysfunktion.

Schlussfolgerung

Der bisherige Standard der Operation einer gutartigen Prostatavergrößerung (BPH) war und ist die transurethrale Resektion der Prostata (TURP). Bei sehr großvolumigen benignen Prostatahyperplasien (>100 g) und vorhandenen Begleitpathologien kommt zunehmend

die Adenomenukleation mit dem Da-Vinci-Roboter zum Einsatz. Die roboterassistierte Prostataadenomenukleation ist bei größeren Prostatavolumen eine mögliche Alternative zur offenen Adenomenukleation. Begleiterkrankungen wie Harnblasensteine, Ausstülpungen (Divertikel) der Harnblasenwand und Leistenbrüche sind simultan einfach mitbehandelbar (Abb. 2 und Abb. 4). Die Ergebnisse und Komplikationsrate sind, in geübter Hand, vielversprechend.

Um diese Methode zu etablieren sind weitere prospektive und multizentrische Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig. Durch fehlende diagnosebezogene Fallgruppen (DRG)-Abbildung ist diese Therapie gegenüber anderen Verfahren ökonomisch benachteiligt. Dieser Punkt muss daher bei der Indikationsstellung auch in Betracht gezogen werden. ◀

Korrespondenzadresse: David Kajaia, Oberarzt Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg

Anzeige

- In der Prostata übergewichtiger Männer kann es zum Umschalten von androgenen auf östrogene Signalwege kommen.

- Östrogendominanz in den Prostatadrüsen kann den *SRD5A2*-Methylierungsgrad erhöhen und damit die Expression des Proteins reduzieren.

- Epigenetisches Stummschalten des *SRD5A2* verändert im Zusammenhang mit dem Körpergewicht das hormonelle Milieu der Prostata und kann das Prostatawachstum regulieren.

Adipositas-assoziierte Entzündung induziert in der Prostata die Umschaltung von androgenen auf östrogene Signalwege

In der Studienkohorte war Adipositas eng mit der Promotor-Methylierung des Typ-2-Steroid-5 α -Reduktase *SRD5A2*-Gens und verminderter Proteinexpression assoziiert. Daraus erschließt sich ein Ansatzpunkt für die Aufklärung des Zusammenwirkens von Steroidhormonen, Adipositas und Entzündung bei der Entwicklung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH). Davon verspricht man sich tiefere Einblicke in Mechanismen die dem Prostatawachstum und dessen Blockade mit 5 α -Reduktase-Inhibitoren zugrunde liegen. Aktuell sollte geklärt werden, ob Adipositas-assoziierte Entzündung im Prostatagewebe zur Umschaltung von androgener auf östrogene Dominanz beiträgt.

Gewebeproben der Prostata und primäre Stromazellen stammten von Männern mit BPH, die sich einer transurethralen Prostataresektion (TURP) unterzogen hatten. Adipozyten und Makrophagen wurden zur Entzündungsinduktion mit gesättigten Fettsäuren (SFA) behandelt. Aus den Stromazellen wurden Protein und mRNA extrahiert. Die Expression von Aromatase und Östrogenrezeptor-alpha (ER α) sowie des *SRD5A2*-Proteins wurde mittels Western-Blot, ELISA und quantitativer Echtzeit-PCR bestimmt.

Bei BPH-Patienten war der BMI signifikant mit der Methylierung des *SRD5A2*-Genpromotors ($p < 0,05$) und fehlender Expression des *SRD5A2*-Proteins korreliert. Ein hoher BMI war mit einem erhöhten *SRD5A2*-Methylierungsgrad und fehlender *SRD5A2*-Expression sowie erhöhten Spiegeln an Aromatase und Östrogen assoziiert ($p < 0,05$). In Primärkulturen von Stromazellen der Prostata, waren die Spiegel der Aromatase, des ER α und des G-Protein-gekoppelten ER signifikant erhöht. Ihr Spiegel an *SRD5A2* war hingegen in dosisabhängiger Weise signifikant reduziert,

wenn sie in mit Adipozyten oder Makrophagen konditionierten Medien kultiviert werden. Andererseits waren die Spiegel an Aromatase und ER in den Stromazellen der Prostata deutlich höher, wenn Adipozyten und Makrophagen mit SFA vorbehandelt worden waren. Red. ◀

Wang Z, Xue B, Wu S, et al. 2020. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland. *J Urol* 203(Suppl_4S):e52.

Xue B, Wu S, Sharkey C, et al. 2020. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland. *Prostate Cancer Prostatic Dis* doi: 10.1038/s41391-020-0208-4. [Epub ahead of print].

Analysen des Mikrobioms der Harnblase bei Männern mit calciumhaltigen Nierensteinen

- Die Urinflora unterscheidet sich bei männlichen Nierenstein-Patienten und gesunden Männern.

- Bei Nierenstein-Patienten ist das Mikrobiom des Urins in der Blase und im Nierenbecken vergleichbar.

- Es wird spekuliert, dass Bakterien die Bildung von calciumhaltigen Nierensteinen über die Regulierung entzündlicher Prozesse beeinflussen könnten.

Da klassische mikrobielle Methoden im Urin gesunder Personen keine Mikroorganismen erkennen lassen, hielt sich lange das Dogma der „sterilen Blase“. Diese Auffassung war mit der Anwendung moderner molekularer Analysemethoden allerdings nicht zu halten. Seither mehren sich die Indizien für einen Zusammenhang zwischen Dysbiosen der Urinflora und einer Reihe urologischer Krankheiten. In einer aktuellen Studie wurde das Urin-Mikrobiom von männlichen Patienten mit calciumhaltigen Nierensteinen mit dem bei gesunden Männern verglichen.

Das Studienkollektiv umfasste 22 Nierensteinbildner und 21 altersangepasste gesunde Probanden. Blasenurin wurde durch transurethrale Katheterisierung erhalten. Bei den Nephrolithiasis-Patienten erfolgte das Sammeln von Nierenbeckenurin vor der Operation oder Insertion eines Stents auf der betroffenen Seite mittels Ureteralkatheter. Die genomische DNA wurde extrahiert und die V3/V4 Region des 16S rRNA-Gens mittels PCR vervielfältigt. Zur Beurteilung unterschiedlich häufiger bakterieller Taxa wurden bioinformatische Analysen mittels Linear discriminant analysis

(LDA) effect size (LEfSe)-Software durchgeführt.

Die Ablesungen der Sequenzierungsdaten wurden in 928 spezifische operationelle taxonomische Einheiten (OTUs) eingeteilt. Dem Blasenurin der gesunden Probanden ließ sich der höchste Anteil OTUs zuordnen. Zwischen dem Blasenurin der gesunden Männer, dem Blasenurin von Steinpatienten und dem Nierenbeckenurin von Steinpatienten bestanden wesentliche Überschneidungen in der Zusammensetzung der OTUs.

Mit LEfSe wurden 31 diskriminierende Merkmale mit signifikant un-

terschiedlicher relativer Häufigkeit in den drei Gruppen von Urinproben festgestellt. Auf generischer Ebene waren die Urinproben am ehesten durch *Prevotella* in der Kontrollgruppe, durch *Acinetobacter* im Blasenurin der Steinpatienten und *Anoxybacillus* im Nierenbeckenurin von Steinpatienten charakterisiert.

Der bei den Nierenstein-Patienten reduzierte *Prevotella*-Anteil begünstigt wahrscheinlich entzündliche Prozesse. Red. ◀

Xie J, Huang J-s, Huang X-j, et al. 2020. Profiling the urinary microbiome in men with calcium-based kidney stones. *BMC Microbiol* 20:41.

Testosteronsubstitution bei jüngeren Krebsüberlebenden

Junge männliche Krebsüberlebende haben gegenüber der gesunden Allgemeinbevölkerung niedrigere Testosteronspiegel, die sich häufig in der Nähe oder etwas unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs bewegen. Das macht sich in einer höheren Fettmasse und niedrigerer Lebensqualität (QoL) als bei altersgleichen gesunden jungen Männern bemerkbar. Als Ursache für erniedrigtes Testosteron bei Krebsüberlebenden kommen Orchiektomie und Nachwirkungen einer Chemotherapie oder Strahlentherapie in Frage. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie sollten Effekte einer 6-monatigen Testosteronsubstitution bei jungen Männern, die eine Krebserkrankung überlebt haben und grenzwertig niedrige Testosteronspiegel (7–12 nmol/l) aufwiesen, ermittelt werden.

Zwischen Juli 2012 und Februar 2015 wurden 136 Männer im Alter von 25 bis 50 Jahren mit vergleichbarem Body Mass Index (BMI) rekrutiert, die Hodenkrebs (88%), ein Lymphom (10%) oder Leukämie überlebt hatten, und bei denen morgendliche Serum-Testosteronspiegel von 7–12 nmol/l bestimmt worden waren. Die Teilnehmer wurden randomisiert (1:1) über 26 Wochen mit Testosteron-Gel oder Placebo-Gel behandelt. Die ko-primären Endpunkte der Studie waren die Veränderung der Stammfettmasse und der nach 26 Wochen mit dem SF36, (Kurzform des Gesundheitsfragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) ermittelte Score.

Patientencharakteristika

Die Gruppen waren nach Alter,

Körpergröße, BMI, Testosteron-Status, Krebsart und Zeit seit der Krebsbehandlung recht gut ausgewogen.

Zu Baseline war die mittlere Stammfettmasse in der Testosteron- und der Placebo-Gruppe vergleichbar. Der mittlere Baseline-SF36-Score war in der Testosteron-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe. Das wurde in der Analyse berücksichtigt. Nach 26 Wochen betrug der mediane (Interquartilbereich) Serum-Testosteronspiegel in der Placebo-Gruppe 11,9 nmol/l (9,9–13,1 nmol/l) und in der Testosteron-Gruppe 29,3 nmol/l (15,5–43,1 nmol/l).

Primäre Endpunkte

Nach 26 Wochen Testosteronbehandlung wurde eine statistisch

signifikante Abnahme der Stammfettmasse registriert (Abb.). Der Behandlungseffekt belief sich auf -0,9 kg ($p = 0,007$). In der Behandlungsgruppe betrug der Verlust an Stammfettmasse bei jedem vierten Mann mehr als 1,5 kg. Der Testosteronausgleich war nach 26 Behandlungswochen nicht mit der Erwartung eines vollkommenen SF36-Scores für körperliche Funktionsfähigkeit verknüpft (Odds Ratio = 0,77, $p = 0,58$).

Sekundäre Endpunkte

Für die Krebsüberlebenden Männer stand die Testosteronbehandlung auch deutlich mit einer Abnahme der Gesamtkörper-Fettmasse (-1,8 kg, $p = 0,0016$) und einer Zunahme der Gesamtkörper-Magermasse (1,5 kg, $p < 0,001$) (Abb.) im Zusammenhang. Die Behandlung war mit günstigen Veränderungen des Verhältnisses Nüchtern-Insulinspiegel:Glukosespiegel, des Nüchtern-Lipidspiegels, der Knochendichte, des BMI, des Bauchumfangs, des SF36-Scores, der Fatigue nach dem Functional Assessment of Chronic Illness Therapy und der Selbstachtung gemäß Rosenberg Self-Esteem Fragebogen assoziiert. Red. ◀

• Bei jungen erwachsenen Krebsüberlebenden mit niedrigem oder niedrig normalem Gesamttestosteron (7–12 nmol/l) ist eine Testosteronbehandlung mit einer verbesserten Körperzusammensetzung assoziiert.

• Der Nutzen einer Testosteronbehandlung kommt womöglich insbesondere Männern mit erhöhter Stammfettmasse zugute.

• Bei diesen Patienten wird die Testosteronsubstitution im Zusammenhang mit weiteren Interventionen zur Verbesserung der Körperzusammensetzung angeregt.

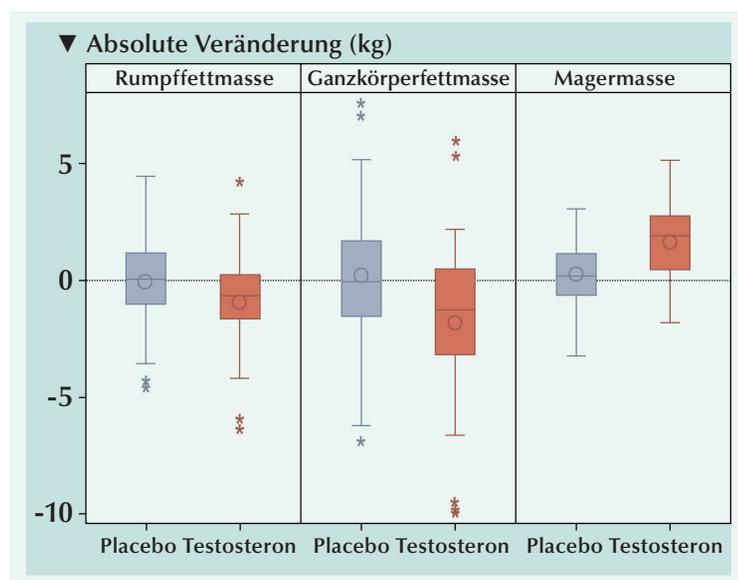


Abb.: Veränderungen der Stammfettmasse, der Gesamtkörper-Fettmasse und der Gesamtkörper-Magermasse in der Testosteron- und Placebo-Gruppe nach 26 Wochen. Die Boxen stellen den Interquartilbereich, die Kreise das Mittel und die Linien in den Boxen den Median der Veränderungen ausschließlich der Ausreißer (Sternchen) dar.

Walsh JS, Marshall H, Smith IL, et al. 2019. Testosterone replacement in young male cancer survivors: A 6-month double-blind randomised placebo-controlled trial PLOS Medicine | <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002960>.

Testosteron(substitutions)therapie

Leitlinien-Exzerpt aus den Leitlinien führender internationaler medizinischer Gesellschaften

Bei Männern mit Testosteronmangel (TD; Testosteron-Defizienz) ist die Substitution von Testosteron – in der aktuellen vergleichenden Analyse durchweg als Testosteron-Therapie (TTh) bezeichnet – weit verbreitet ein Gegenstand kontroverser Ansichten. Das betrifft insbesondere diagnostische Erfordernisse, die Auswahl der zu screenenden und zu behandelnden Patienten, deren Überwachungsmodalitäten und die Beziehung zu Nebenwirkungen. In dem aktuellen Review werden die Leitlinien für die TTh von internationalen Organisationen analysiert und ein Vergleich ihrer Empfehlungen angestellt.

- Abgesehen von ein paar Abweichungen und vereinzelt Auslassungen, stimmen die Empfehlungen aller Organisationen in den meisten Schlüsselbereichen weitgehend überein.

- Nur Männer, die die Kriterien für Testosteronmangel erfüllen, sollten mit Testosteron behandelt werden.

- Bei asymptomatischen Männern mit bestimmten Krankheitszuständen, bei denen das Risiko für Testosteronmangel erhöht ist, sollte ein Screening erwogen werden.

- Exogen zugeführtes Testosteron beeinträchtigt die Spermatogenese.

- Es gibt keine Evidenzen für die Verursachung von Prostatakrebs durch Testosterontherapie.

- Männer benötigen unter einer Testosterontherapie sorgfältige Laborüberwachung.

Anhand einer Suche im Internet nach den publizierten Leitlinien für Testosterontherapie (TTh), die von führenden internationalen medizinischen Gesellschaften erarbeitet worden sind, wurde ein Vergleich der jeweiligen Empfehlungen angestellt. Darunter die American Urological Association (AUA), die European Association of Urology (EAU), die American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), die British Society for Sexual Medicine (BSSM), die Endocrine Society (ENDO), die International Society for Sexual Medicine (ISSM) und die International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM).

Anormale Laborwerte plus klinische Symptome/Zeichen: Übereinstimmend stützt sich die Definition eines Testosteronmangels in allen Leitlinien sowohl auf anormale Laborwerte als auch auf klinische Symptome/Zeichen. Alle Leitlinien empfehlen zur Diagnose die Nutzung des Gesamttestosteron (TT)-Spiegels. Die Schwellenwerte beginnen vage bei $<2,0$ ng/ml (AACE) und reichen über $2,64$ ng/ml (ENDO), $<3,0$ ng/ml (AUA) und $3,45$ ng/ml (BSSM) bis $<3,50$ ng/ml (EAU, ISSM, ISSAM).

Bei Männern mit Zeichen oder Symptomen eines TD sollte eine Abklärung erfolgen. Als solche gelten Anämie, Verlust an Knochenmineraldichte, Infertilität, Diabetes, Fatigue, Stimmungsschwankungen, Gereiztheit, Konzentrationsschwäche, Muskelschwund bei vermehrter Fettleibigkeit und ED.

Körperliche Untersuchungen: Neben Laborbestimmungen und der Befragung nach Symptomen ist die körperliche Untersuchung mit Beurteilung von Habitus, Körperbehaarung, Gynäkomastie, einer Hodenuntersuchung und die Beurteilung von Varikozelen Bestandteil des Diagnoseverfahrens (AUA). Dazu ergänzend werden eine digitale rektale Untersuchung (DRE) wie auch eine der Knochenmineraldichte zu Baseline empfohlen (EAU, AACE).

Ergänzende Laboruntersuchungen: Die standardgemäße Abklärung von TD umfasst nach allen Richtlinien neben der Testosteron- noch ergänzende Laborbestimmungen. So empfehlen AUA und EAU auch die Luteinisierungshormon (LH)-Messung. Für AACE, BSSM und ENDO ist darüber hinaus auch Follikelstimulierendes Hormon (FSH) von Bedeutung. Bei ISSM sind es LH und Prolaktin, die den TT-Wert ergänzen sollten.

Die Bestimmung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) wird zumeist bei älteren oder adipösen Männern mit niedrig normalem Testosteron empfohlen.

Generell bis auf in der EAU-Leitlinie wird der Prolaktin-Bestimmung und gegebenenfalls einer Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophysen Bedeutung beigegeben. Ersteres ist bei niedrigem LH oder normal-niedrigem LH vorzunehmen. Ein ständig erhöhter Prolaktinspiegel bedarf der endokrinen Abklärung. Die Hypophysen-MRT wird auch ohne Hyperprolaktinämie bei

einem TT $<1,50$ ng/ml und niedrigem LH empfohlen.

Angestrebte TT-Spiegel: Die unter einer TTh anzupeilenden TT-Spiegel variieren bei den verschiedenen Guidelines. Von der AUA wird ein TT-Spiegel im mittleren Tertil des Normbereichs ($\sim 4,5$ – $6,0$ ng/ml) angestrebt. Weitere Bereiche mit Werten bis $8,0$ ng/ml und darüber empfehlen AACE bzw. BSSM. Mittig normale oder normale Bereiche sind die Richtschnur der EAU, ENDO und ISSAM.

Therapieüberwachung: AUA-Leitlinien – nach Initiation der TTh sollten die Serum-Testosteronspiegel bei topischer Applikation des Testosteron-Präparats zunächst nach 3–4 Wochen und bei subkutanen Formulierungen nach 3–4 Zyklen bestimmt werden – danach bei dauerhafter Dosierung alle 6–12 Monate.

EAU-Leitlinien – Testosteron, Hämatokrit (Hkt) und PSA nach 3, 6 und 12 Monaten; danach jährlich. AACE-Leitlinien – Befürwortung der Prüfung auf klinisches Ansprechen und Nebenwirkungen alle 3–4 Monate im ersten Jahr mit Hkt-Prüfung alle 6 Monate für 1,5 Jahre und danach jährlich. Empfehlung einer digitalen rektalen Untersuchung (DRU) alle 6–12 Monate und einer jährlichen Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) bei älteren Männern. Empfehlungen für Testosteron-, Hkt und PSA-Bestimmungen sowie DRU in vergleichbaren Abständen (BSSM, ENDO, ISSAM).

Sicherheit: Testosteronmangel gilt heute als Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten mit vermehrten schweren kardialen Komplikationen (MACE; major adverse cardiovascular events) wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Allerdings geistern in der Literatur noch konträr argumentierende Artikel. In den Stellungnahmen aller Leitlinien wird entweder auf die unzureichende oder die widersprüchliche Datenlage in der Literatur hingewiesen. Keine TTh sollten Patienten erhalten, die in den letzten 3–6 Monaten einen Myokardinfarkt oder Apoplex erlitten haben (AUA). Ein Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den letzten 6 Monaten sind eine relative Kontraindikation für TTh (AACE, ENDO). Für Männer mit schwerer Herzinsuffizienz ist eine TTh kontraindiziert (EAU).

Es gibt keine Daten für vermehrten Thromboembolismus unter TTh (AUA, EAU, ENDO).

Die TTh kann zur Erhöhung des Hkt führen. Das Polyzythämie-Risiko wird insbesondere durch intramuskulär appliziertes Testosteron erhöht. Für eine TTh wurden ein Hkt >50% (AUA, ISSM), ein Hkt >52% (ISSAM), ein Hkt >54% (EAU BSSM) und ein Hkt höher als die obere Grenze des Normalbereichs (ENDO) als Grenzwerte festgelegt.

Vor Beginn einer TTh ist bei allen Männern >40 Jahre ein Baseline-PSA-Test vorzunehmen (AUA). Obwohl das Risiko eines anormalen PSA-Spiegels unter einer TTh nicht erhöht ist, kann das PSA geringfügig meist nach 12 Monaten unter Plateaubildung ansteigen (EAU). Bei Männern mit erhöhtem oder signifikant ansteigendem PSA ist vom Beginn einer TTh abzuraten (AACE, ENDO, ISSAM).

Anhand eines Literatur-Reviews ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen erhöhten International Prostate Symptom Score (IPSS) oder für Episoden eines akuten Harnverhalts bei

Männern unter TTh gegenüber Placebo (AUA). Eine TTh ist nicht mit ansteigendem IPSS assoziiert. Allerdings erhöht sich das Prostatavolumen im ersten Jahr einer TTh geringfügig (EAU). Gravierende Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) und ein IPSS >19 sind relative Kontraindikationen für TTh (AACE). Schwere LUTS stellen eine Kontraindikation für TTh dar. Allerdings wurde nicht gezeigt, dass sich LUTS unter einer TTh verschlechtern (ENDO). Bei Männern mit BPH können sich LUTS unter einer TTh sogar bessern (ISSM).

Die AUA, BSSM, ISSM und ISSAM stellen fest, dass es kein erhöhtes Prostatakrebs-Risiko für Männer unter einer TTh gibt. Die EAU hebt hervor, dass es in der Literatur keine Beweise dafür gibt, dass sich das Prostatakrebs-Risiko bei einer TTh erhöht. Weitere Empfehlungen betreffen: Männer mit Prostatakrebs sollten nicht mit Testosteron behandelt werden (AACE, ENDO). Nach definitiver Behandlung von Prostatakrebs ist eine TTh die Entscheidung zwischen Patienten und Arzt (AUA). Von einer TTh bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakrebs ist abzuraten (EAU, BSSM). Nach einem 'Vorsichtintervall' ist eine TTh in Betracht zu ziehen (ISSM).

Außer ISSAM berücksichtigen alle anderen Komitees, dass eine TTh bei Männern mit Kinderwunsch die Fertilität beeinträchtigt und daher besser nicht angewendet werden sollte. *Red.* ◀

Salter CA, Mulhall JP, 2019. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. BJU Int 124:722-729.

Anzeige

Testosteron-Effekt auf Herz hormone mit Einfluss auf geschlechterspezifische Merkmale

- In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Untersuchung zeigte es sich, dass die Spiegel der natriuretischen Peptide im Blut durch Testosteron erniedrigt werden [1].
- Daraus wird ersichtlich, dass gonadale Steroide bei Männern den relativen Mangel an NPs gegenüber Frauen mit bewirken [1].
- Die unabhängig mit erniedrigter Verfügbarkeit von Testosteron im Zusammenhang stehende NT-proBNP-Konzentration macht sich durch gynoide Fettverteilung bemerkbar [2].

Natriuretische Peptide (NPs), wie das B-Typ-NP (BNP), sein biologisch inaktives Signalpeptid NT-proBNP und das atriale NP (ANP) sind kardiale Neurohormone, die in die Regulation eines ausgeglichenen Wasser-Natrium-Haushalts und den Erhalt der kardiovaskulären Homöostase involviert sind. Erstere beiden Peptide werden in der Kardiologie als Marker für Herzinsuffizienz verwendet. Zudem könnte ein relativer NP-Mangel als eine Erklärung für die bei Männern bekanntermaßen erhöhte Anfälligkeit für Hypertonie und kardiovaskuläre Krankheiten dienen. Denn bei gesunden Männern sind die NP-Spiegel in der Zirkulation deutlich niedriger als bei gesunden Frauen. Epidemiologische Studien ließen darauf schließen, dass Testosteron an geschlechtsspezifischen Unterschieden der NP-Konzentrationen beteiligt sein könne. Testosteroneffekte auf die kardialen Peptidhormone sowie deren Beeinflussung geschlechtsspezifischer Merkmale waren Gegenstand zweier kontemporärer Untersuchungen. Bachmann et al. (2019) wollten den Einfluss von Testosteron-Zufuhr auf NP-Spiegel unter randomisierten Placebo-kontrollierten Bedingungen untersuchen [1]. Chlabicz et al. (2020) hypothetisierten, dass Testosteron und gynoide Fettverteilung die Plasma-NT-proBNP-Konzentration unabhängig beeinflussen [2].

In [1] wurden 151 gesunde Männer im Alter von 20 bis 50 Jahren als Testpersonen rekrutiert. Sie erhielten Injektionen mit Goserelin-Acetat zur Supprimierung der endogenen Produktion von gonadalen Steroiden. Zudem wurde mit Anastrozol die Umwandlung von Testosteron in Estradiol supprimiert. Die Männer wurden in Gruppen mit Placebo-Gel und vier verschiedenen Dosierungen mit Testosteron-Gel randomisiert (1,25, 2,5, 5,0 und 10,0 g Testosteron pro Tag für 12 Wochen) Die Spiegel an NT-proBNP und Gesamttestosteron wurden zu Baseline und nach dem Follow-up bestimmt.

In [2] wurden aus der Allgemeinbevölkerung 196 stichprobenartig

ausgewählte, freiwillige Teilnehmer (mittleres Alter 48 Jahre, 35,7% Männer) ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankung bezüglich ihrer Hormon- und anthropomorphen Parameter analysiert.

Ergebnisse

Patientencharakteristika [1]

Die Gruppen wiesen keine Unterschiede bezüglich Alter- und BMI-Verteilung auf. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Prädiabetes) waren in den Testosterongruppen selten und untereinander ausgeglichen. Die Anwendung von Medikationen, die sich durch Beeinflussung des Salz-Wasser-Gleichgewichts auf die NP-Spiegel auswirken könnten, war gering und gleichmäßig über die Gruppen verteilt.

Veränderung der gonadalen Hormonspiegel [1]

Bei den Männern, die nach Supprimierung der endogenen Produktion von gonadalen Steroiden nicht mit Testosteron substituiert wurden, kam es zu einem tiefgreifenden Abfall des Testosteronspiegels (median 540,5 bis 36 ng/dl). Diese Teilnehmer hatten bis zur 12. Woche Testosteronspiegel, die denen bei Frauen vergleichbar waren. Im Gegensatz dazu erreichten diejenigen Männer, die täglich mit 5 oder 10 g Testosteron substituiert wur-

den, bis zur 12. Woche Testosteronspiegel vergleichbar denen bei gesunden Männern.

Beziehung zwischen Testosteronspiegeln und NPs [1]

Bei den Männern, die ein Placebo-Gel erhielten, kam es zu einem signifikanten Anstieg des medianen NT-proBNP-Spiegels (+8 pg/ml; Abb.). Bei den mit Testosteron substituierten Männern kam es im Follow-up für jeweils 1 g höhere Testosteron-Dosis zu einer um 4,3% erniedrigten NT-proBNP-Konzentration.

Beziehung zwischen NT-proBNP und Körperzusammensetzung [2]

Die Konzentration an NT-proBNP war positiv mit der gynoiden Fettmasse, dem gynoidalen Fett/Gesamtfett (G/TF)-Masse-Index, dem Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG) assoziiert. Zwischen NT-proBNP und dem androide/gynoide (A/G)-Fettmasse-Index, dem Gesamttestosteron und der berechneten Konzentration an freiem Testosteron bestand eine negative Korrelation. Red. ◀

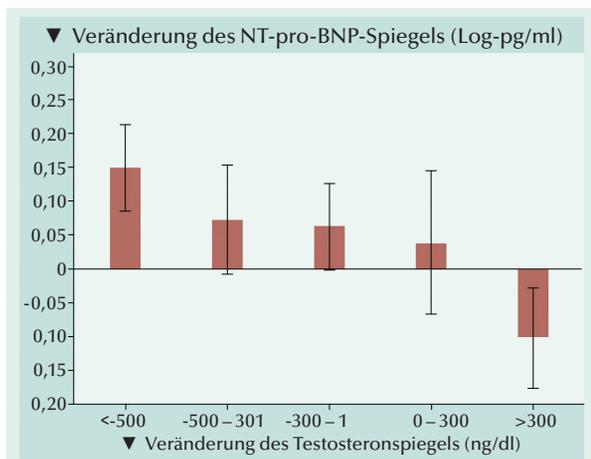


Abb.: Log-Darstellung der Veränderungen des NT-proBNP-Spiegels in Abhängigkeit von veränderten Testosteronspiegeln von Woche 0 bis 12.

[1] Bachmann KN, Huang S, Lee H, et al. 2019. Effect of testosterone on natriuretic peptide levels. J Am Coll Cardiol 73:1288-1296.

[2] Chlabicz M, Jamiolkowski J, Paniczko M, et al. 2020. Independent impact of gynoid fat distribution and free testosterone on circulating levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in humans. J Clin Med 9,74.

Assoziation von Schädel-Hirn-Trauma mit Testosteronspiegeln und erektiler Dysfunktion bei ehemaligen US-Footballprofis

Dass Kopfverletzungen bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln und sexueller Dysfunktion im Zusammenhang stehen könnten, ließ sich den Ergebnissen kleinerer Studien bereits mehrfach entnehmen. Vermutlich sind hierfür Mechanismen wie Hypopituitarismus infolge eines ischämischen Schadens und einer Verletzung des hypothalamisch-hypophysären Axontrakts verantwortlich. Insbesondere Athleten in Kontaktsportarten mit intensivem Körpereinsatz könnten aufgrund einer hohen Anzahl Kopfverletzungen, die sie im Laufe ihrer Karriere erlitten haben, von Hypothalamus-Insuffizienz oder erektiler Dysfunktion (ED) bedroht sein. Bisher war allerdings nicht analysiert worden, ob mehrfach erlittene Gehirnerschütterungen später mit niedrigen Testosteronspiegeln und ED assoziiert sind. Bei ehemaligen Footballprofis sollten Zusammenhänge zwischen der anamnestischen Erfassung von Gehirnerschütterung-Symptomen mit von den Teilnehmern angegebenen Indikatoren für niedrige Testosteronspiegel und ED abgeglichen werden.

Die Querschnittsstudie ehemaliger US-amerikanischer Footballprofis wurde vom Januar 2015 bis März 2017 in Boston, Massachusetts, durchgeführt. Befragungen zur zurückliegenden Football-Karriere, zu demographischen Faktoren und dem aktuellen Gesundheitszustand wurden den Teilnehmern innerhalb und außerhalb der USA elektronisch und per Post zugesandt. Von 13.720 angeschriebenen potenziellen Teilnehmern hatten 3.506 (25,6%) auf die Anfrage reagiert. Sie gaben an, wie häufig sie während ihrer Sportlerlaufbahn nach einem Zusammenstoß mit anderen Sportlern unter Symptomen einer leichten Gehirnerschütterung gelitten hatten. Dazu zählen typischer-

weise Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Bewusstlosigkeit, Orientierungslosigkeit und Sehstörungen. Aus den Angaben wurde ein Symptom-Score gebildet, der mit den Angaben der Studienteilnehmer zur Verordnung von Medikamenten zur Behandlung eines niedrigen Testosteronspiegels oder ED in Beziehung gesetzt wurde.

Die Teilnehmer waren im Mittel 52,5 Jahre alt. Sie hatten im Mittel (SD) 6,8 (3,8) Saisons gespielt. Von 3.409 Teilnehmern, gaben 611 (18,3%) an, bei sich Anzeichen niedriger Testosteronspiegel bemerkt zu haben, und 755 (22,7%) hatten Hinweise auf eine ED. Aber nur 335 der Männer (9,8%) gaben sowohl Anzeichen eines niedrigen Testosterons als auch ED an. Von den 611 Spielern mit vermeintlich niedrigem Testosteron hatte sich das in 243 (39,8%) der Fälle offenbar bestätigt, und es wurde aktuell behandelt. Von den ehemaligen Spielern mit ED erhielten 379 (50,2%) aktuell eine entsprechende Medikation. Die Häufigkeit niedriger Testosteronspiegel und von ED war bei Vorliegen etablierter Risikofaktoren erhöht.

In Modellen mit Adjustierung für Alter und Rasse waren niedrige Testosteronspiegel und ED signifikant mit Hypertonie, hohen Cholesterinspiegeln, Diabetes, Herzkrankheiten, Schmerz-

mittelverschreibung, Schlafapnoe, Adipositas und Stimmungsschwankungen assoziiert (niedriges Testosteron Odds Ratio [OR], 3,49; ED OR, 2,41).

In Modellen, die darüber hinaus für Profifootball-bezogenes Ausgesetztsein (z. B. Position, BMI während der Profilaufbahn und selbst berichtete Anwendung leistungssteigernder Substanzen) adjustiert waren, blieben die Schätzungen im Wesentlichen unverändert (niedriges Testosteron OR, 3,38; ED OR, 2,32).

Sogar Teilnehmer mit relativ wenigen Gehirnerschütterung-Symptomen wie diejenigen im zweiten Quartil des Symptom-Score hatten gegenüber jenen im untersten Quartil eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit dafür, niedrige Testosteronspiegel anzugeben (OR, 1,41; $p = 0,02$).

Das Untersucherteam vermutet, dass ein Schaden an der Hirnanhangdrüse eine Kette hormoneller Veränderungen in Gang setzt, die sich in verminderter Testosteronproduktion und ED auswirkt. Die aktuellen Ergebnisse decken sich zudem mit Ergebnissen früherer Studien, die eine höhere ED-Prävalenz und neurohormonelle Störungen bei Männern mit Kopfverletzungen und Schädel-Hirn-Trauma unter anderem bei Boxern und Kriegsveteranen ermittelt hatten. *Red. ◀*

Grashow R, Weisskopf MG, Miller KK, et al. 2019. Association of concussion symptoms with testosterone levels and erectile dysfunction in former professional US-style football players. JAMA Neurol 26 :e192664.

- Ehemalige National Football League (NFL)-Spieler, die nach Schädelverletzungen über Symptome einer Gehirnerschütterung geklagt hatten, sind gehäuft von ED und niedrigen Testosteronspiegeln betroffen.

- Spieler mit den häufigsten Gehirnerschütterung-Symptomen hatten im Vergleich zu Spielern mit sehr niedrigem Symptom-Score ein nahezu verdoppeltes ED-Risiko.

- Ärzte, die Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma behandeln, sollten sich proaktiv nach Symptomen wie ED und niedrigem Testosteron erkundigen.

- Die aktuellen Ergebnisse können generell für Sportarten und Aktivitäten relevant sein, bei denen es häufiger zu Kopfverletzungen kommt.



Klinefelter-Syndrom

Thromboserisiko bei Klinefelter-Patienten unter Testosteronbehandlung

• **Thrombosen und Thrombose-bedingte Todesfälle treten bei Männern mit Klinefelter-Syndrom gegenüber der Durchschnittsbevölkerung vermehrt auf.**

• **Nur die Hälfte der Männer mit Klinefelter-Syndrom hatte jemals eine Behandlung mit Testosteron erfahren, obwohl es bei Nichtbehandlung zu einem manifesten Hypogonadismus kommt.**

• **Männer mit KS hatten bei Testosteronbehandlung ein trendmäßig verringertes Thromboserisiko.**

Das Klinefelter-Syndrom (KS), 47,XXY, kann als ein Krankheitsmodell für die Untersuchung des Thromboserisikos bei Hypogonadismus des Mannes und der damit verbundenen Testosteronbehandlung angesehen werden. Bei Männern mit Klinefelter-Syndrom wurde in Dänemark das Ausmaß an thrombotischen Risikofaktoren, Thrombosen und Thrombose-assoziiierter Mortalität in Verbindung mit Testosteronbehandlung anhand einer nationalen Kohortenstudie analysiert.

Die in Dänemark aufgelegte nationale Register-basierte matched Kohortenstudie hatte ein Follow-up von 1995 bis 2016. Männern mit KS (1.155) wurden jeweils 100 nach Geburtsjahr und -monat angeglichenen Männern des Bevölkerungsdurchschnitts zugeordnet. Erste thrombotische Ereignisse und die Thrombose-assoziierte Mortalität wurden als Eventraten und Hazard Ratios (HR) ausgewertet. Die Testosteronbehandlung wurde darauf als eine zeitabhängige Kovariable angewendet.

Studienpopulation und Inzidenz thrombotischer Ereignisse: Insgesamt 1.155 Männer mit KS wurden identifiziert und ihnen eine Vergleichskohorte mit 111.765 Personen gegenübergestellt. Das mittlere Eintrittsalter lag in beiden Gruppen knapp über 25 Jahre. Von der Mehrheit (78,8%) der Beteiligten lagen Daten für den gesamten Studienzeitraum (22 Jahre) vor. In der KS-Kohorte waren 17,0 venöse Thromboembolien (VTE-Ereignisse) pro 10.000 Personenjahre gegenüber 4,3 VTE-Ereignisse pro 10.000 Personenjahre in der Vergleichskohorte verzeichnet. Das bedeutet eine vierfach erhöhte VTE-Inzidenz bei Männern mit KS.

In der KS-Kohorte waren 32,0 arterielle Thrombose (ATE)-Ereignisse pro 10.000 Personenjahre verzeichnet worden. In der Vergleichskohorte waren es 30,0.

In der KS-Kohorte waren 12,4 und in der Vergleichskohorte 6,5 Thrombose-verursachte Todesfälle pro 10.000 Personenjahre aufgetreten. Dieser Unterschied betraf

sowohl VTEs als auch ATEs. Die häufigsten diesbezüglichen Todesursachen waren jeweils Lungenembolie und Myokardinfarkt.

Testosteronbehandlung bei KS und Effekte auf Thrombose-Ergebnisse: Nur knapp die Hälfte (48,7%) der Männer mit KS hatte während des Studienzeitraums Rezepte für Testosteron eingelöst. Von den Männern mit KS ohne vormalige Testosteronbehandlung lagen in 92 Fällen biochemische Analysen von Testosteron und Luteinisierungshormon (LH)-Spiegel vor. Bei 66 dieser Männer (72%) ließen die biochemischen Ergebnisse auf einen Hypogonadismus schließen. Von Patienten mit keinem deutlichen biochemischen Indiz für Hypogonadismus waren neun jünger als 18 Jahre und zehn hatten einen Mosaik-Karyotyp.

In einem altersadjustierten Modell ergab die Testosteronbehandlung bei Männern mit KS eine nicht-signifikante VTE-Verringerung. Bei weiteren Adjustierungen für die Anwendung von Medikationen, die auf Komorbidität hinweisen, rückte das Hazard Ratio näher an Signifikanz heran. Die mediane Zeitdauer von der ersten Testosteronverordnung bis zum ersten VTE-Ereignis betrug 7,0 Jahre. Männer mit Testosteronbehandlung beim VTE-Ereignis hatten einen Hämatokrit und eine Hämoglobin-Konzentration innerhalb des Normalbereichs.

Im altersadjustierten Modell stand Testosteronbehandlung bei Männern mit KS zunächst im Zusammenhang mit einer nicht-signifikanten Zunahme an ATE-Ereignissen.

Dies hatte keinen Bestand, wenn weitere Adjustierungen für andere verschriebene Medikationen vorgenommen wurden.

Medikationen und Komorbidität in Verbindung mit dem Thromboserisiko: Die Anwendung von Antikoagulantien, Thrombozyten-Inhibitoren, Statinen und Antihypertensiva war bei Männern mit KS gegenüber den Kontrollen verbreiteter. Hierdurch werden indirekt Komorbiditäten mit einem erhöhten Thromboserisiko erkannt. Insbesondere ein Hazard Ratio von 2,60 stach bei Antidiabetika hervor. Diagnosen einer Hypertonie, einer Hypercholesterinämie und insbesondere arterieller Arrhythmien, von Arteriosklerose, Angina pectoris und Diabetes waren bei den Männern mit KS häufiger.

Unter allen Fällen von VTE hatten 23,7% der Männer mit KS und 9,2% der Männer in der Vergleichskohorte vorbestehenden Diabetes ($p=0,008$). Kein solcher Unterschied zeigte sich bei den Inzidenzen an Hypertonie, Hypercholesterinämie, Arteriosklerose, Angina pectoris oder frühere ATE als prädisponierendem VTE-Risikofaktor.

Für ATE prädisponierende Risikofaktoren waren bei Männern mit KS häufiger als bei denen der Vergleichskohorte. Dazu gehörten Diabetes (33,8% vs. 14,8%), Hypertonie (71,8% vs. 51,3%) und vorausgegangene VTE (7,0% vs. 1,0%) (jeweils $p=0,001$). *Red. ◀*

Chang S, Christiansen CF, Bojesen A, et al. 2019. Klinefelter syndrome and testosterone treatment: a national cohort study on thrombosis risk. *Endocr Connect pii: EC-19-0433.R1.*

Anzeige

Dürfen Ärzte Kindern und Jugendlichen Arzneimittel verordnen, die für diese Altersgruppe keine zugelassene Dosierung haben?

Manche Arzneimittel haben eine Dosierungsempfehlung nur für Erwachsene, andere für Erwachsene und Kinder/Jugendliche oder wiederum andere nur für Kinder. In der Praxis stehen Ärzte oft vor der Frage, ob sie das für indiziert haltende Arzneimittel auch ohne dafür zugelassene Dosierung ihren kleineren Patienten verordnen können. Das Problem stellt sich besonders, wenn nach Diagnose und Therapieentscheidung des Arztes kein alternatives Arzneimittel mit Kinderdosierung zur Verfügung steht. Wir fragten Fachanwalt für Medizinrecht Dr. Frank A. Stebner nach der Rechtslage und danach, wie sich Ärzte rechtssicher verhalten können.

Frage: Gibt es die Unterscheidung zwischen „Kinderarzneimitteln“ und „Erwachsenenarzneimitteln“?

Dr. Stebner: Fertigarzneimittel können speziell zur Anwendung bei Kindern bestimmt sein (§11 a Abs. 1 Nr. 4. b) AMG) und eine entsprechende Zulassung besitzen. Diese besondere Zulassung ergibt sich bei den in Verkehr gebrachten Arzneimitteln explizit aus der Gebrauchsinformation und der Fachinformation, die Bestandteil der Zulassung sind.

Die Schlagworte „Kinderarzneimittel“ oder „Erwachsenenarzneimittel“ beziehen sich also auf die geprüfte Zulassung, insbesondere auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Aus der zugelassenen Dosierung oder auch aus der Arzneimittelbezeichnung, z.B. „Fiebersaft für Kinder“, ergibt sich das geprüfte Einsatzgebiet.

Frage: Ärzte könnten sich in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen lediglich auf die Verordnung der für diese Altersgruppen bestimmten Arzneimittel beschränken, oder?

Dr. Stebner: Leider nicht, denn die im Markt befindlichen und speziell für Kinder zugelassenen Arzneimittel decken den Wirkstoffbedarf in der Kinderheilkunde nicht ab. Die meisten Arzneimittel sind für Erwachsene konzipiert und nicht speziell für die Verabreichung an Kindern geprüft und zugelassen. Häufig wird deshalb von Ärzten die Dosierung eines Wirkstoffs auf der Grundlage von Erfahrungswerten an den kindlichen Organismus angepasst. Die pädiatrische Praxis muss sich also damit behelfen, dass sie Arzneimittel, die nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen sind, in einer modifizierten Dosierung dennoch anwendet (Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht Kommentar, Band III, Anmerkung 172 zu § 25 AMG).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte veröffentlichte 2003 zur „EU-Kinderverordnung“: „Ausgangspunkt für die Erarbeitung dieser Verordnung war die Tatsache, dass derzeit mehr als 50% der bei Kindern eingesetzten Arzneimittel nicht an Kindern geprüft und für Kinder zugelassen sind. Ziel ist es daher, die Entwicklung von Kinderarzneimitteln zu för-

dern, ohne jedoch die Zulassung neuer Arzneimittel für Erwachsene zu verzögern... Ab dem 26.07.2008 (muss) für jedes neu zuzulassende Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept bei Einreichung der Zulassungsunterlagen vorgelegt werden, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für eine Anwendung an Kindern beschrieben wird.“

Frage: Also können Ärzte auch sog. Erwachsenenarzneimitteln Kindern und Jugendlichen verordnen?

Dr. Stebner: Richtig. Auch nicht ausdrücklich für Kinder zugelassene Arzneimittel, wie besonders in einer „Kinder-/Jugendlichen-Dosierung“ ausgedrückt wird, können verordnet werden. Ärzte haben im Rahmen ihrer Sorgfaltspflicht die Dosierung ihren jungen Patienten anzupassen und tragen hierfür die haftungsrechtliche Verantwortung, die für die Ärzte ein Problem sein kann.

Frage: Sie erwähnen mögliche haftungsrechtliche Schwierigkeiten, auf die wir später noch ausführlich zurückkommen möchten. Zunächst möchten wir Näheres über speziell für Kinder oder auch für Jugendliche zugelassene Arzneimittel wissen.

Dr. Stebner: Es war erklärtes Ziel des Gesetzgebers, die verfügbaren Informationen über Kinder-



Arzneimittel und die Anwendung von nicht speziell für Kinder bestimmte Arzneimittel in der pädiatrischen und sonstigen therapeutischen Praxis zu verbessern, weil derzeit noch viele für Erwachsene zugelassene Arzneimittel im Off-Label-Use entsprechend den Erfahrungen der behandelnden Therapeuten eingesetzt werden, was aufgrund der Besonderheiten des kindlichen Organismus in den verschiedenen Entwicklungsstufen problematisch sein kann (Dieners/Reese, Handbuch des Pharmarechts, §6, Rdnr. 44).

Erlassen wurde deshalb die EU-Verordnung vom 12.12.2006 über Kinderarzneimittel, und es wurde mit dem neu eingefügten §25 Abs. 7a AMG beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eine Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche gebildet. Die Kommission ist beteiligt an einem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, das auch zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt ist. Die Kommission kann ferner zu Arzneimitteln, die nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen zugelassen sind, den anerkannten Stand der Wissenschaft dafür feststellen, unter welchen Voraussetzungen diese Arzneimittel bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden können. Für die Arzneimittel der Phytotherapie, Homöopathie und anthroposophischen Medizin werden die der „Kommission Arzneimittel Kinder und Jugendliche“ zugewiesenen Aufgaben von für diese besonderen Therapierichtungen gebildeten Kommissionen wahrgenommen.

Frage: Wir haben verstanden, dass es im ärztlichen Alltag nicht ohne Verordnung von Erwachsenen-Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche geht. Daran sind dann besondere Anforderungen geknüpft.

Dr. Stebner: So ist es: Verordnet der Arzt ein nicht (auch) für Kinder und Jugendliche zugelassenes Arzneimittel mit für sie individuell bestimmter Dosierung, kann sich nach §630 e BGB darüber eine Aufklärungspflicht mit dem Erfordernis der Einwilligung der Sorgeberechtigten ergeben.

Frage: Wenn der Arzt also richtig aufklärt und die Einwilligung der sorgeberechtigten in die Medikation besteht, hat er rechtlich alles Erforderliche erfüllt?

Dr. Stebner: So einfach ist es leider nicht. Wir müssen noch eine weitere haftungsrechtliche Kategorie betrachten. Schauen wir uns zunächst die Rechtslage an, wenn eine zugelassene Dosierung besteht. Kommt es zu einem Zwischenfall und wird eine kausale Verursachung des verordneten Arzneimittels vermutet, ist haftungsrechtlich nach § 630 h BGB zunächst davon auszugehen, dass die Verordnung der gebotenen therapeutischen Sorgfalt entspricht. Es müssen dem Arzt Umstände nachgewiesen werden, die ihn hätten veranlassen müssen, dieses Arzneimittel mit anderer Dosierung zu verordnen, damit ein Haftungsgrund entsteht.

Die haftungsrechtliche Situation ist bei einem nicht für Kinder zugelassenen Arzneimittel anders. Kommt es hier zu einem Zwischenfall, ist zunächst davon auszugehen, dass eine Sorgfaltspflichtverletzung vorliegt. Der Arzt muss diesen ersten Anschein durch besondere Umstände entkräften, die ihn veranlassen konnten, das Arzneimittel mit der gewählten Dosierung zu verordnen, und deshalb keine Sorgfaltspflichtverletzung vorliegt.

Frage: Wenn wir Sie richtig verstehen, empfehlen Sie Ärzten, sich bei der Arzneimittelverordnung für Kinder und Jugendliche ausschließlich



Dr. jur. Frank A. Stebner

an solche Arzneimittel zu halten, die für diese Altersgruppen auch zugelassen sind, also eine entsprechende Dosierung enthalten?

Dr. Stebner: Nein, das ist so nicht richtig. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln, die für diese Altersgruppen nicht speziell zugelassen sind, ist heute noch unverzichtbar. Ärzte müssen aber darüber informiert sein, dass sie in solchen Behandlungsfällen besonders sorgfältig zunächst die Verordnung an sich und dann auch die individuell bestimmte Dosierung abwägen müssen. Es besteht ein gesteigertes Haftungsrisiko, weshalb ein vorsichtigeres Vorgehen erforderlich ist.

Weiter sollten Ärzte auf eine besonders sorgfältige Dokumentation Wert legen, ebenso auf eine umfassende Aufklärung der Sorgeberechtigten. Evtl. ist die Aufklärung anhand einer schriftlichen Information, die dann auch übergeben wird, zweckmäßig. ◀

*Verfasser: Dr. jur. Frank A. Stebner
Rechtsanwalt,
Fachanwalt für Medizinrecht,
Tel.: +49 5341-85310,
Fax: +49 5341-853150,
E-Mail: info@drstebner.de,
Internet: www.DrStebner.de*

Urologische Tumoren: Highlights vom Genitourinary Cancers Symposium in San Francisco

Beim Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) in San Francisco wurde für das Prostatakarzinom insbesondere die derzeit gängige Therapie bestätigt und gestärkt. In der Behandlung von Patienten mit Harnblasenkarzinom kann die Therapie durch neoadjuvante und Kombinationsstrategien optimiert werden. Auch für das Nierenzellkarzinom wurden vielversprechende Ergebnisse zu neuen Substanzen und Wirkmechanismen präsentiert.

Für neu diagnostizierte, hormonsensitive metastasierte Prostatakarzinom-Patienten, wurden die Therapieoptionen in den letzten Jahren heiß diskutiert. Insbesondere, welche Patienten besser von einer Chemotherapie und welche Patienten von einer Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Therapie zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) profitieren, wurde anhand der Ergebnisse aus den Studien GETUG-AFU 15, STAMPEDE, CHAARTED und LATITUDE differenziert betrachtet. Beim diesjährigen ASCO GU in San Francisco wurden zu den Studien STAMPEDE und CHAARTED nun neue Auswertungen präsentiert.

Prostatakarzinom: Prädiktiver Biomarker für Chemotherapie im hormonsensitiven Setting

In der CHAARTED-Studie waren eine alleinige ADT mit einer ADT plus Docetaxel verglichen worden. Das führte zu dem Schluss, dass Prostatakarzinom-Patienten mit hormonsensitiver metastasierter Erkrankung von der zusätzlichen Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) profitieren [1]. Mit der Identifizierung von molekulargenetischen Tumorsubtypen, vergleichbar der Einteilung beim Mammakarzinom, eröffnen sich neue Möglichkeiten der Patientenselektion. Beim Prostatakarzinom wurden sowohl lumbale als auch basale Abstammungen identifiziert. In einer Analyse der 198 verfügbaren Proben von Patienten der CHAARTED-Studie konnten 160 Proben einer der molekularen Subgruppen zugeordnet werden [2]. Dabei wurden innerhalb der hormonsensitiven Population ein basaler Subtyp bei 52,1% der Patienten und die Subtypen Luminal B und Luminal A bei 46,1% bzw. 1,8%

der Patienten festgestellt. Unter alleiniger ADT betrug das mediane OS 29,8 Monate für den luminalen und 47,1 Monate für den basalen Subtyp. Mit ADT plus Docetaxel erreichte das mediane OS dagegen 52,1 bzw. 49,2 Monate. Der Unterschied zwischen den beiden Regimen war für Patienten mit einem Luminal B-Prostatakarzinom statistisch signifikant (HR, 0,45; $p = 0,007$), nicht aber für Patienten mit basalem Subtyp (HR, 0,85; $p = 0,60$). Die molekulargenetische Luminal B-Ausprägung scheint somit prädiktiv für einen Überlebensvorteil unter Docetaxel zu sein, wohingegen beim basalen Subtyp von einer Chemotherapie wohl kein entsprechender Nutzen zu erwarten ist.

Prostatakarzinom: Befristete Lebensqualitäts- einbußen durch Chemotherapie

Neue Ergebnisse der STAMPEDE-Studie lassen bezüglich Lebensqualität einen Vorteil von Abirateron gegenüber der Chemotherapie erkennen. In der mehrarmigen Studie wurde bei Prostatakarzinom-Patienten mit hormonsensitiver Erkrankung unter anderem Docetaxel plus ADT versus Abirateron plus ADT verglichen [3]. Im direkten Vergleich von Docetaxel mit Abirateron wurde kein Unterschied in der Wirksamkeit beider Therapien festgestellt. Im Rahmen der STAMPEDE-Studie wurden die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-PR25 zur Lebensqualität im 6-Wochen-Rhythmus in den ersten 6 Monaten und in einem 12-Wochen-Rhythmus in den Monaten 6 bis 24 von den Patienten ausgefüllt [4]. Es zeigte sich, dass die Docetaxel-Therapie insbesondere innerhalb des ersten Therapiejahres zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führte. Nach dieser Zeit wurde die Lebensqualität unter beiden Therapi-

en mit einem vergleichbaren Wert angegeben. Ein ähnlicher Effekt wurde auch in den funktionellen Domänen „körperliche Funktion“, „Rollen-Funktion“ und „soziale Funktion“ sowie bezüglich der Symptome Fatigue und Schmerzen gesehen. Diese Ergebnisse sollten bei der Therapiewahl Berücksichtigung finden, so das Fazit der Autoren.

Harnblasenkarzinom: Neoadjuvante Therapie mit Nintedanib plus Chemotherapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie wird für Patienten empfohlen, die einer radikalen Zystektomie oder einer Organ-erhaltenden Behandlung unterzogen werden. In einer zweiarmigen Phase-II-Studie wurde der Einfluss von Nintedanib auf die Sicherheit und die Wirksamkeit bei zusätzlicher Gabe zu Gemcitabin und Cisplatin untersucht [5]. In die Placebo-kontrollierte, randomisierte NEOBLADE-Studie wurden 120 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die pathologische Rate an Komplettremissionen (CR) und der ko-primäre Endpunkt die gesamte CR-Rate, also pathologische und/oder radiologische Komplettremissionen.

Eine pathologische CR wurde bei 51% der Patienten im Nintedanib-Arm und bei 44% im Placebo-Arm beobachtet. Ein radiologisches komplettes Ansprechen zeigten 40% der Patienten unter dem Nintedanib-haltigen Regime und 45% der Patienten im Kontrollarm. Die Studie war somit negativ. Bemerkenswerterweise waren das PFS und das OS im Nintedanib-Arm jedoch signifikant gegenüber dem Kontrollarm verlängert. Bezüglich des PFS zeigte sich eine Risikoreduktion um 53% (HR, 0,47; $p = 0,013$). Nach 24 Monaten lebten 82% der Patienten im Nintedanib-Arm progressionsfrei versus 61% der Patienten im Placebo-

Arm. Dieses Ergebnis übertrug sich auf das Gesamtüberleben. Das Risiko zu Versterben war mit der zusätzlichen Nintedanib-Gabe um 62% gegenüber Gemcitabin plus Cisplatin verringert (HR, 0,38; $p = 0,018$). Die 12-Monats-OS-Rate betrug 96% versus 83%, die 24-Monats-OS-Rate 89% versus 69%. Insgesamt war das Auftreten von Nebenwirkungen in beiden Studienarmen ähnlich.

Harnblasenkarzinom: Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab bei fortgeschrittener Erkrankung

Mit Enfortumab Vedotin, einem Nectin-4-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, in Kombination mit Pembrolizumab wurden in der Studie EV-103 bereits gute erste Ergebnisse in der ersten Therapielinie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom erzielt [6]. Beim ASCO GU wurden nun auch Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens, dem PFS und dem OS präsentiert [7]. In die Studie wurden 45 Patienten eingeschlossen, die in der ersten Therapielinie für eine Behandlung mit Cisplatin nicht geeignet waren.

Ein Ansprechen wurde bei 73,3% der Patienten gesehen. Bei 15,6% der Patienten handelte es sich um eine Komplettremission. Zur Tumorreduktion kam es bei 93% der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug zwei Monate. Mit einer Nachbeobachtungszeit von 10,4 Monaten war die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) noch nicht erreicht. Nach 12 Monaten lag die DOR-Rate bei 53,7%. Auch das mediane OS war noch nicht erreicht. Nach 12 Monaten lebten noch 81,6% der Patienten. Das mediane PFS betrug 12,3 Monate und die 12-Monats-PFS-Rate 50,1%. An Therapie-assoziierten Nebenwirkungen zeigten sieben Patienten (16%) klinisch relevante Ereignisse. Einer dieser Patienten verstarb an Multiorganversagen. Insgesamt traten Therapie-assoziierte Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 bei 58% der Patienten auf. Eine periphere Neuropathie entwickelten 56% der Patienten – aber nur 4% vom Grad ≥ 3 . Ausschlag

wurde bei 62% der Patienten beobachtet, mit 13% vom Grad ≥ 3 . Sechs Patienten (13%) brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Nierenzellkarzinom: Kombination von Nivolumab plus Sitravatinib

Mit einer armigen Phase-I/II-Studie wurde die zusätzliche Gabe von Sitravatinib zu Nivolumab bei Patienten untersucht, die den CheckMate-025-Einschlusskriterien entsprachen [8]. Sitravatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der u.a. Rezeptoren der TAM-Familie (TYRO3, AXL, MERTK), der Split-Familie (VEGFR2/PDGFR, d-KIT) und c-MET inhibiert und damit in die Tumormikroumgebung hineinwirkt. Es wurden 40 Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom eingeschlossen und mit vier Dosierungen Sitravatinib (60, 80, 120, 150 mg/d) plus Nivolumab (240 mg, q2w) behandelt. Zuvor hatten 87,5% der Patienten bereits eine, 12,5% zwei systemische Therapien erhalten. Ein bestätigtes Ansprechen wurde bei 39% der Patienten beobachtet, eine Krankheitskontrolle bei 92% der Patienten. Das mediane PFS betrug 10,3 Monate und das mediane OS war mit einer Nachbeobachtungszeit von 17,7 Monaten noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 79% der mit Sitravatinib plus Nivolumab behandelten Patienten am Leben. Zehn Prozent der Studienteilnehmer brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Sitravatinib wird in der Dosierung 120 mg in Kombination mit Nivolumab auch bei weiteren Tumorentitäten in die klinische Prüfung gehen.

Nierenzellkarzinom: HIF-2 α -Inhibitor wirkt bei intensiv vorbehandelten Patienten

90% der Patienten mit sporadischem klarzelligen Nierenzellkarzinom weisen Defekte des Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorproteins (pVHL) auf, welches eine Aktivierung von Hypoxie-induzierter Faktor (HIF)-2 α bewirkt. Eine Phase-I/II-Studie untersuch-

te den HIF-2 α -Inhibitor MK-6482 bei 55 vorbehandeltem fortgeschrittenen, klarzelligen Nierenzellkarzinom [9]. Die Patienten waren intensiv vorbehandelt. Ein Anteil von 62% hatte bereits drei oder mehr systemische Therapien erhalten. Zurzeit der Auswertung hatten 71% der Patienten die Therapie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,0 Monaten hauptsächlich aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen. Ein Ansprechen wurde bei 24% der Patienten beobachtet, eine Krankheitskontrolle bei 80% der Patienten. 29% der Patienten erhielten die Studienmedikation für mehr als 12 Monate, 81% erreichten eine Remission, die ≥ 6 Monate anhielt. Das PFS betrug median 11,0 Monate und die 12-Monats-PFS-Rate 49%. Klinische Aktivität wurde über alle Risikokategorien hinweg gesehen. ◀

Quelle: ASCO GU 13. bis 15.02.2020, San Francisco

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

Literatur:

- [1] Sweeney CJ, et al. 2015. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737-746.
- [2] Hamid AA, et al. 2020. Luminal B subtype as a predictive biomarker of docetaxel benefit for newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer: A correlative study of E3805 CHARTED. ASCO GU 2020, Abstr. #162.
- [3] Sydes MR, et al. 2018. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: Directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 29:1235-1248.
- [4] Rush HL, et al. 2020. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. ASCO GU 2020, Abstr. #14.
- [5] Hussain SA, et al. 2020. Phase II randomized placebo-controlled neoadjuvant trial of nintedanib or placebo with gemcitabine and cisplatin in locally advanced muscle invasive bladder cancer (NEO-BLADE). ASCO GU 2020, Abstr. #438.
- [6] Hoimes C, et al. 2019. EV-103: Initial results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 30(suppl 5):v356.
- [7] Rosenberg JE, et al. 2020. Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. ASCO GU 2020, Abstr. #441.
- [8] Choueiri TK, et al. 2020. Phase I/II study of the oral HIF-2 α inhibitor MK-6482 in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. ASCO GU 2020, Abstr. #611.
- [9] Msaouel P, et al. 2020. A phase I/II trial of sitravatinib combined with nivolumab in patients with advanced clear cell renal cell cancer that progressed on prior VEGF-targeted therapy. ASCO GU 2020, Abstr. #612.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom Indikationserweiterung für Apalutamid

Apalutamid (Handelsname Erleada®) – ein Androgenrezeptor-Inhibitor hat die entsprechende Indikationserweiterung erhalten und kann in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) eingesetzt werden. In der Zulassungsstudie TITAN zeigte Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT allein eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Damit gibt es nun eine weitere Therapieoption, die unabhängig von der Vortherapie, dem Progressionsrisiko und der Metastasenlast gegeben werden kann, sagte Prof. Dr. Andres Jan Schrader (Münster) auf einer Pressekonferenz des Unternehmens Janssen-Cilag.

TITAN-Studie: Apalutamid mit signifikanten Vorteilen

Die Erweiterung der Indikation basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie TITAN. Apalutamid/ADT verlängerte im Vergleich zu Placebo/ADT das mediane Gesamtüberleben signifikant. Nach einem medianen Follow-up von 22,7 Monaten betrug die 2-Jahres-Überlebensrate im Verum-Arm 82,4% vs. 73,5% im Placebo-Arm.

Auch das Risiko, einen radiographischen Progress zu erleiden war unter Apalutamid

vs. ADT um 52% reduziert. Das Verträglichkeitsprofil war auch günstig: Die Nebenwirkungen waren meist mild (Grad 1 und 2) und unterschieden sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher, die unter Apalutamid/ADT öfter auftraten als unter Placebo/ADT waren Hautausschläge (6,3% vs. 0,6%). Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag im Apalutamid-Arm bei 8,0% und im Placebo-Arm bei 5,3%.

AR-Aberrationen und Zeit bis zum Progress in der Folgetherapie

Als eine Besonderheit der TITAN-Studie nannte Schrader die Biomarker-Analysen sowie die Berücksichtigung des progressionsfreien Überleben über zwei Therapielinien (PFS2). Denn unter der antihormonellen Therapie des Prostatakarzinoms können Resistenzen auftreten, die deren Wirksamkeit sowie ggf. auch die Wirksamkeit der Folgetherapie beeinflussen. In der Biomarker-Analyse wurden typische Veränderungen am Androgenrezeptor (AR) erfasst, die zu einer Resistenzentwicklung führen können. Mit dem PFS2 gibt es einen Parameter, in den die Wirksamkeit der ersten Folgetherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) einfließt. Wie die

Biomarker-Analyse zeigte, traten unter Apalutamid/ADT signifikant weniger Veränderungen des AR auf als unter Placebo/ADT. „Die in der Biomarker-Analyse gezeigte geringere Rate von Veränderungen am Androgenrezeptor unter der mHSPC-Therapie kann möglicherweise dazu beigetragen haben, dass der Vorteil der Verumgruppe auch unter der Folgetherapie, d.h. beim explorativen Endpunkt PFS2, erhalten blieb“, hob Schrader hervor. Denn bei Einsatz von Apalutamid/ADT vs. Placebo/ADT im mHSPC war die Zeit von Randomisierung und Progress oder Tod unter der nachfolgenden Erstlinientherapie des mCRPC signifikant länger.

Fazit für die Praxis

Apalutamid ist eine orale, gut wirksame und gut verträgliche Therapie, die keine zusätzlichen Laboruntersuchungen erfordert. Der moderne Androgenrezeptor-Inhibitor kann ohne vorherige Stratifizierung – wie etwa nach Vorbehandlung und Risiko – zum Einsatz kommen, ohne das Spektrum an Folgetherapien eines mCRPC einzuschränken, fasste Schrader zusammen. *mk* ◀

Quelle: Pressegespräch „ERLEADA®: Neue, gut wirksame und gut verträgliche Therapieoption für ein breites Spektrum von mHSPC-Patienten“ anlässlich der Indikationserweiterung von ERLEADA® am 27.02.2020 in Neuss. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.

Neue Leitlinienempfehlungen zur Chemo- und Immuntherapie für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom

Aufgrund neuer Zulassungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren wurden die Empfehlungen zur Systemtherapie des metastasierten Urothelkarzinoms in der Erst- und Zweitlinientherapie überarbeitet und aktualisiert.

In der Erstlinie bleibt die Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie nach wie vor der Standard. Bei Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie aufgrund von Nierenfunktionsminderung, Herzinsuffizienzen oder neurologischen Störungen nicht

geeignet sind, können nun Immuncheckpoint-Inhibitoren eingesetzt werden, wenn die Tumorzellen PD-L1 exprimieren.

In der Zweitlinienbehandlung des metastasierten Urothelkarzinoms bei Patienten mit Tumorprogression nach bzw. unter platinhaltiger Chemotherapie ist die Immuntherapie ein neuer Standard. Wichtig ist eine ausführliche Aufklärung der Patienten vor Therapiebeginn über die Nebenwirkungen, die noch Monate nach der Behandlung auftreten können.

Die S3-Leitlinie wurde unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der Interdisziplinären Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der Deutschen Krebsgesellschaft überarbeitet. Die Überarbeitung koordinierten Prof. Dr. Margitta Retz und Prof. Dr. Jürgen Gschwend vom Klinikum rechts der Isar München. *DKG* ◀

Die Leitlinie ist abrufbar unter: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/

Langanhaltender Vorteil für Nivolumab + Ipilimumab beim RCC

Das auf dem ASCO-GU vorgestellte Update der Phase-III-Studie CheckMate 214 umfasst einen Zeitraum von mindestens 42 Monaten [1]. Diese aktuellen Daten bestätigen die Ergebnisse der Erstauswertung, auf deren Basis im Januar 2019 die Zulassung für Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®) für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil erteilt wurde [1-4].

Bereits die Erstauswertung der randomisierten Studie CheckMate 214 zeigte einen signifikanten Vorteil für RCC-Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) und Ansprechens (ORR), wenn sie mit Nivolumab plus Ipilimumab behandelt wurden statt mit Sunitinib [2]. In die Studie wurden insgesamt 1.096 Patienten aufgenommen, von denen in beiden Studienarmen etwa 75% ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil hatten [2]. Sobald auf Patienten eines der sechs vom IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) identifizierten Kriterien zutrifft, gehören sie zur Gruppe mit intermediärem Risikoprofil [5].

Chance auf Langzeitüberleben

Das auf dem ASCO-GU vorgestellte Update über mindestens 42 Monate untermauert, dass Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil die Chance auf ein Langzeitüberleben haben, wenn sie mit Nivolumab plus Ipilimumab behandelt werden [1]. Nach 42 Monaten waren noch

52% der mit den beiden Checkpoint-Inhibitoren behandelten Patienten am Leben und 39% der mit Sunitinib behandelten (Abb.). Im Median war das OS sogar um über 20 Monate verlängert: Das mediane OS betrug 47,0 Monate (95 %-KI: 35,6-NE) im Kombinationsarm und 26,6 Monate (95 %-KI: 22,1-33,5) unter Sunitinib. Dieser Unterschied bedeutet eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 34% (HR 0,66; 95 %-KI: 0,55-0,80; $p < 0,0001$) [1].

Schnelles, tiefes und langanhaltendes Ansprechen

Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil sprachen auf die synergistisch wirkenden Antikörper Nivolumab (Anti-PD-1) und Ipilimumab (Anti-CTLA-4) im Median schneller an als auf Sunitinib (2,8 Monate vs. 4,0 Monate). Wie die aktuellen Daten zeigen, profitierten die Patienten auch von einem tieferen und längeren Ansprechen. Nach 42 Monaten wurde von einem unabhängigen Radiologenkomitee bei 42% der Patienten ein Ansprechen auf Nivolumab plus Ipilimumab und bei 10% von ihnen sogar eine Komplettre-

mission (CR) bestätigt, während die Werte für Sunitinib bei 26% (ORR) und 1% (CR) lagen [1,2].

Mehr als zwei Drittel (68%) der Patienten sprachen zum Zeitpunkt der Auswertung weiter auf Nivolumab plus Ipilimumab an und auf Sunitinib nur noch jeder zweite (52%). Bei Patienten, die eine CR erreicht hatten, hielt das Ansprechen auf die Kombinationstherapie sogar noch bei 84% an. Das lange Ansprechen spiegelt sich auch im progressionsfreien Überleben (PFS) wider: In der PFS-Kurve bildet sich ein deutliches und im Vergleich zu Sunitinib höheres Plateau heraus mit Raten von 37% nach 30 Monaten und 35% nach 42 Monaten (vs. Sunitinib mit 22% und 19%) [1].

Vorteil bei der Verträglichkeit

Unter Nivolumab plus Ipilimumab traten weniger behandlungsbedingte Grad 3/4-Nebenwirkungen auf als unter Sunitinib (47% vs. 64%) [1]. Die Rate an behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aller Grade halbierte sich nach den ersten 6 Monaten unter Nivolumab plus Ipilimumab (92% vs. 44%). Auch der Anteil an Ereignissen von Grad 3/4 fiel stark ab und war ab Monat 24 zu jedem Zeitpunkt $\leq 2,4\%$ [1].

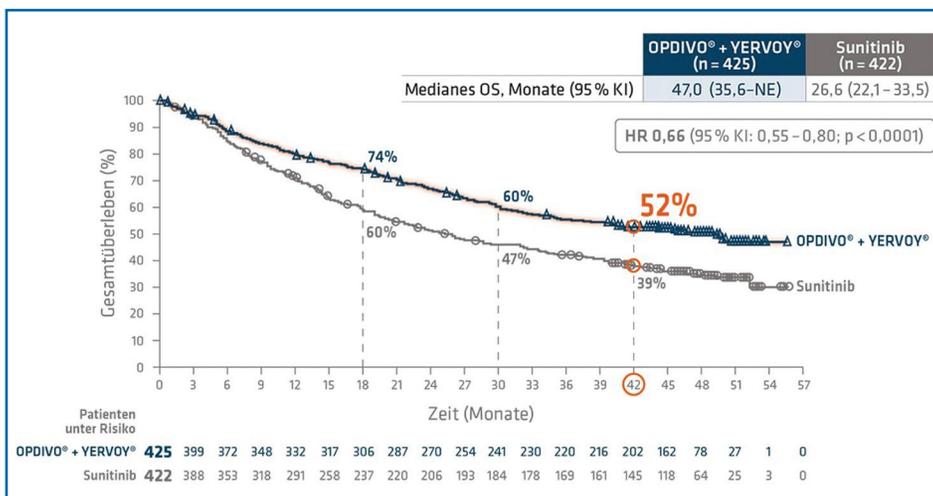


Abb.: Nivolumab plus Ipilimumab vs. Sunitinib: Signifikanter OS-Vorteil für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil in CheckMate 214 (mod. nach [1]).

[1] Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, et al. 2020. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 38(6_suppl):609 + Präsentation.
 [2] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. 2018. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 378(14):1277-90.
 [3] Fachinformation Opdivo®. Aktueller Stand.
 [4] Fachinformation Yervoy®. Aktueller Stand.
 [5] Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. 2013. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma database consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 14(2):141-148.
 [6] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. 2019. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 20(10):1370-1385.

Darolutamid – eine neue Therapieoption beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Darolutamid (Nubeqa®) - ein neuer nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor (ARI) hat die Zulassung zur Therapie des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) erhalten. Der neue Androgenrezeptor-Blocker unterscheidet sich aufgrund seiner neuartigen pharmakologischen Struktur von den bisher in dieser Indikation verfügbaren Substanzen Enzalutamid und Apalutamid durch höhere Affinität zum Androgenrezeptor und zeigt eine vergleichsweise stärkere antagonistische Wirkung.

Darolutamid überwindet kaum die Blut-Hirn-Schranke. Das bedeutet, dass kognitive Fähigkeiten unter der Therapie mit Darolutamid unbeeinflusst bleiben. Der Wirkstoff wird über Cytochrom-P450 in der Leber verstoffwechselt. Somit sind Arzneimittelwechselwirkungen mit Antikoagulanzen, Analgetika, Antithrombotika, Herzglykosiden nicht zu befürchten.

Darolutamid wird in Deutschland gemeinsam von Bayer und Orion Pharma vertrieben.

ARAMIS: Signifikante Vorteile für Darolutamid

In der zulassungsrelevanten randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ARAMIS verlängerte Darolutamid das metastasenfremde Überleben von nmCRPC-Patienten gegenüber Placebo signifikant (40,4 vs. 18,4 Monate). Auch beim Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ein positiver Trend zugunsten des Androgenrezeptor-Blockers.

Auch in sekundären Endpunkten hatte Darolutamid Vorteile gegenüber Placebo: Die Zeitdauer bis zur Schmerzprogression betrug 40,3 vs. 25,4 Monate, das progressionsfreie Überleben lag bei 36,8 vs. 14,8 Monate. Auch bis zur PSA-Progression, bis zur Einleitung der ersten Chemotherapie und bis zum Auftreten erster symptomatischer Skelett Ereignisse war die Zeitdauer unter Darolutamid gegenüber Placebo signifikant verlängert.

In der Studie wurden keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet.

Am häufigsten trat in beiden Gruppen Fatigue auf (12,1% vs. 8,7%). Auch das Risiko von Stürzen und Frakturen war gering. Die Therapie mit Darolutamid hatte keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Fazit

Darolutamid verzögert das Auftreten von Metastasen. Hervorzuheben sind die gute Verträglichkeit mit geringen Nebenwirkungen und Interaktionen. Da Darolutamid die Blut-Hirn-Schranke fast nicht überwindet, sind kognitive Beeinträchtigungen kaum zu erwarten.

Darolutamid wird bereits in den aktuellen Prostatakarzinom-Leitlinien der European Association of Urology (EAU) zur Behandlung des nmCRPC empfohlen. mk ◀

Quelle: Launch-Webpressekonferenz „Neue Therapieoption beim nmCRPC: Mit Nubeqa® (Darolutamid) Metastasierung hinauszögern und Lebensqualität erhalten“, am 02. April 2020, Veranstalter: Bayer AG.



Ihre Meinung zählt!

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

Machen Sie mit!

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

PARP-Inhibition - eine innovative Therapieoption

Der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitor Olaparib verhindert in Krebszellen die Reparatur von DNA-Schäden. Neben seiner Eignung beim Ovarial- und Mammakarzinom sprechen auch metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinome (mCRPC) mit DNA-Reparaturdefekten auf eine systemische Therapie mit Olaparib an.

Das mCRPC ist molekular heterogen. Bei bis zu 30% aller mCRPC lassen sich deletäre Alterationen in DNA-Reparaturgenen nachweisen – darunter solche mit direkten und indirekten Funktionen bei der homologen Rekombinationsreparatur (HRR). Diese Loss-of-function-Mutationen in HRR-Genen sprechen auf PARP-Inhibition an, erläuterte in ihrem Vortrag Dr. Jozefina Casuscelli (München). Gut charakterisiert sind insbesondere Veränderungen in den Genen für BRCA1, BRCA2 oder ATM. In der PROfound-Studie auf Phase-III-Ebene konnte gezeigt werden, dass der PARP-Inhibitor Olaparib auch beim Prostatakarzinom das Tumorwachstum vorübergehend stoppen kann. Privatdozent Dr. med. Stefan Hinz (Berlin) stellte die Studien-Ergebnisse auf einem Symposium anlässlich des 34. Deutschen Krebskongresses vor.

Alle eingeschlossenen Männer hatten ein mCRPC, das nach einer Therapie mit den neuen Hormonpräparaten (Abirateron, Enzalutamid) in den Progress gekommen war. Die Patienten waren hinsichtlich zumindest einer HRR-Mutation im Tumorgewebe gescreent worden. Sie wurden in zwei Patientengruppen eingeteilt: Kohorte A mit Mutationen in den Genen BRCA1, BRCA2 oder ATM, Kohorte B mit Mutationen in einem von 12 anderen Genen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zu Olaparib oder einer Therapie nach Ermessen des Studienarztes (Enzalutamid oder Abirateron). Ein Crossover zu Olaparib war

erlaubt. Der primäre Endpunkt war das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS).

Mit Olaparib verlängerte Progressionsfreiheit und verbessertes Ansprechen

Das mediane rPFS in Kohorte A betrug mit Olaparib 7,39 Monate und mit Hormonbehandlung 3,55 Monate. Die Gesamtansprechraten erreichten 33,3% bzw. 2,3%. Auch die Zeit bis zur Schmerzprogression war unter Olaparib verlängert. Alle Parameter waren hochsignifikant. Die günstigsten Ergebnisse wurden bei Patienten mit BRCA2-Mutationen erreicht.

Das Überleben in der Gesamtpopulation war trotz eines Crossover zu Olaparib im Hormontherapie-Arm beider Kohorten verbessert.

Als Nebenwirkungen traten am häufigsten Anämie, Übelkeit, Müdigkeit/Asthenie, Appetitverlust und Durchfall auf. 16,4% der Patienten in der Olaparib-Gruppe brachen die Behandlung nebenwirkungsbedingt vorzeitig ab, im Enzalutamid/Abirateron-Arm waren es 8,5%. Im Median wurden Patienten der Olaparib-Gruppe länger behandelt als die Probanden des Kontrollarms (7,4 Monate vs. 3,9 Monate).

Fazit

Der überwiegende Anteil mCRPC-Patienten mit genetischen Veränderungen in Bezug auf die Reparatur von DNA-Schäden, die nach der Behandlung mit neueren Hormontherapien eine Tumorprogression erleiden, sprechen gut auf den PARP-Inhibitor Olaparib an. PROfound ist die erste Biomarker-basierte Phase-III-Studie zur zielgerichteten Therapie des mCRPC, in der sich rPFS und die objektive Ansprechrate im Vergleich zu einer Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid verbesserten. Von Olaparib profitieren Patienten

mit den Genveränderungen BRCA 1/2 und ATM am deutlichsten.

Testung auf HRR-Genveränderung

Für die klinische Relevanz einer Therapie ist es wichtig zu wissen, wie viele Patienten dafür in Frage kommen, erläuterte Hinz. In der PROfound-Studie wurden insgesamt 4.425 Patienten gescreent. Die Proben stammten überwiegend aus archiviertem Gewebe. Nach dem Ausmustern des für die Analyse nicht auswertbaren Materials wurden konkret 2.792 Patienten analysiert. Dabei traten die meisten Mutationen in den BRCA2-, ATM- und BRCA1-Genen auf. Es resultiert eine relativ kleine Patientenzahl, die von dem neuen Medikament profitieren, sagte Hinz. So stellt sich die Frage, ob es gerechtfertigt ist, eine hohe Anzahl Patienten dafür zu testen. Gegebenenfalls müssten die Kosten für die Testung vom Hersteller des Medikaments übernommen werden, urteilte Hinz.

Somatische oder Keimbahn-testung?

Die somatische Testung lässt sich an allen Präparaten durchführen. Anhand dessen Ergebnisses lässt sich erkennen, ob eine somatische Aberration oder eine Keimbahnmutation dahintersteckt – erkennbar z.B. durch die Allelfrequenz der Mutation. Idealerweise sollten die Ergebnisse der Testung in einem speziellen Tumorboard interdisziplinär besprochen werden. Dabei kann bei einem Hinweis auf eine Keimbahnmutation die Empfehlung für eine genetische Beratung ausgesprochen werden. ◀

Bericht: Malgorzata Klafke

Quelle: Symposium „PARP Inhibitoren beim mCRPC“ am 20.02.2020, anlässlich des 34. Deutschen Krebskongresses (DKK) in Berlin. Veranstalter: Astra Zeneca GmbH

Wirkungsweise der PARP-Inhibitoren

Die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) kann Fehler in der Basenpaarung eines der beiden DNA-Stränge mittels Basen-Exzisionsreparatur beheben. Dieser Mechanismus verschafft auch die Möglichkeit, Änderungen in der chemischen DNA-Struktur zu reparieren. Damit kann auch verhindert werden, dass durch Zytostatika in Tumoren hervorgerufene DNA-Schäden repariert werden.

PARP-Inhibitoren blockieren an der Reparatur von Einzelstrangbrüchen beteiligte Enzymreaktionen. Die bei der folgenden Zellteilung entstehen Doppelstrangbrüche führen zum Zelltod.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Cabozantinib – eine wirksame Option in der Zweitlinientherapie

Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) leben heute länger, weil in der medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms verschiedene Medikamente als Sequenz nach Versagen der vorhergehenden Therapie eingesetzt werden können. Die Wahl der Zweitlinientherapie spielt dabei eine wichtige Rolle, sagte Privatdozent Dr. Philipp Ivanyi (Hannover) auf einer Presseveranstaltung in Berlin. Insbesondere bei Patienten mit einem raschen Tumorprogress kann eine zielgerichtete antiangiogenetische Therapie mit dem Tyrosinkinasehemmer (TKI) Cabozantinib (Handelsname: Cabometyx®) ein schnelles und starkes Ansprechen erzielen.

In der Zulassungsstudie METEOR, einer Phase-III-Studie, zeigte Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus eine signifikante Überlegenheit beim Gesamtüberleben (OS). Langzeit-Follow-up über median 28 Monate bestätigte die hochsignifikante Überlegenheit mit einem OS von 21,4 vs. 17,1 Monaten.

Cabozantinib mit Vorteilen in der Zweitlinientherapie

Überdies würde Ivanyi den Tyrosinkinaseinhibitor nach Vorbehandlung mit Nivolumab/Ipilimumab einsetzen, auch wenn das dem Zulassungsstatus nicht entspricht. Hintergrund ist, dass zum Zeitpunkt der Zulassung von Cabozantinib in der Zweitlini-

entherapie die Kombinationstherapie noch nicht auf dem Markt war. Bislang basiert die Evidenz nur auf wenigen, retrospektiven Studien. In einer Phase-II-Studie mit Patienten nach Immuntherapie-Versagen erwies sich Cabozantinib auch nach Vorbehandlung mit einer Immuntherapie-Doublette als wirksam und die Wirkung war unabhängig vom Zeitpunkt der Immuntherapie. Valide Daten für eine Zulassungserweiterung soll jetzt eine europäische Phase-II-Studie liefern. Teilnehmer sind 250 mRCC-Patienten mit Progress unter einer Immun-Erstlinientherapie. *mk* ◀

Quelle: Pressegespräch „RCC Tumorboard: Gemeinsam zur individuellen Therapieentscheidung“ im Rahmen des Deutschen Krebskongresses am 20. Februar 2020 in Berlin. Veranstalter: Ipsen Pharma GmbH.

Testosteronmangel bei chronischen Schmerzpatienten

Unter einer länger andauernden Schmerztherapie mit Opioiden entwickeln über 50% der männlichen Patienten einen Opioid-induzierten Hypogonadismus (OPIAD, Opioid-induced Androgen Deficiency) mit entsprechenden klinischen Symptomen [1]. Insbesondere in der urologischen Praxis ist es wichtig, diese Risikopatienten zu identifizieren und ggf. zu behandeln. Eine effektive, gut verträgliche und im Verlauf einfach steuerbare therapeutische Option mit zahlreichen weiteren Vorteilen stellt transdermales Testosteron-Gel dar.

Ursache für einen OPIAD ist zum einen die zentrale Inhibition des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (GnRH) durch Opioiden, und zum anderen die periphere Stimulation der 5 α -Reduktase. Die Folge sind eine verminderte Sekretion des körpereigenen Testosterons und die erhöhte Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT). Diese Hormon-supprimierenden Effekte kön-

nen bei Patienten, die neu auf Opioiden eingestellt werden, bereits innerhalb von einer Woche auftreten [1]. Dabei erhöhen insbesondere lang wirkende und retardierte Opioiden wie Fentanyl, Oxycodon oder Morphin dieses Risiko – aber auch alle anderen wie Codein, Hydromorphon, Tramadol oder Tilidin/Naloxon können die Testosteronspiegel senken.

Auch Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie machen die Entwicklung eines OPIAD wahrscheinlicher [1,2].

Laut der aktuellen Leitlinie der European Association of Urology (EAU) liegt ein Hypogonadismus vor, wenn das Gesamt-Testosteron <12,1 nmol/l oder das freie Testosteron <243 pmol/l beträgt und der Patient unter persistierenden Testosteronmangel-Symptomen leidet [2]. Typische Symptome eines Hypogonadismus – und somit auch bei einem OPIAD – sind sexuelle Dysfunktion, depressive Verstimmung, Hitzewallung, Osteoporose, Verlust an Muskelmasse und Entwicklung

einer Adipositas oder eines metabolischen Syndroms.

Nach Absetzen des Opioids sind die Symptome des Testosteronmangels zwar reversibel, aber für viele chronische Schmerzpatienten stellt ein Verzicht auf Opioiden keine Option dar. In diesen Fällen kann eine Testosterontherapie mit z.B. Testosteron-Gel die Symptome bei OPIAD effektiv lindern. Das konnte z.B. in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie an insgesamt 84 Männern mit Nichttumor-Schmerzen und OPIAD nachgewiesen werden [3]. Die Probanden erhielten entweder Testosteron-Gel 1% 5 g 1x tgl. oder Placebo-Gel (bei Bedarf mit Erhöhung der Testosteron-Dosis auf 7,5 g Gel pro Tag). Die Testosterontherapie hatte innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 14 Wochen dabei sowohl signifikante positive Effekte auf die individuellen Schmerzempfindungsschwellen als auch auf das sexuelle Verlangen und die Reduktion des Körperfetts. Zudem wurden die Muskelmasse und ver-

schiedene Aspekte der Lebensqualität positiv beeinflusst.

Die Therapie mit transdermalemem Testosteron-Gel (z.B. Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g) weist in der Praxis zahlreiche Vorteile auf, z.B.:

- schmerzfreie Anwendung
- Dosisanpassungen täglich möglich
- bei Bedarf schnell absetzbar
- Erreichen von gleichmäßigen Testosteron-Serumspiegeln im physiologischen Bereich. ◀

Dr. Kade/Besins Pharma GmbH

[1] Coluzzi F, et al. 2018. Testosterone Deficiency in Non-Cancer Opioid-Treated Patients. J Endocrinol Invest 41:1377-1388.

[2] Dohle GR, et al. 2018. Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology 2018.

[3] Basaria S, et al. 2015. Effects of Testosterone Replacement in Men With Opioid-Induced Androgen Deficiency: A Randomized Controlled Trial. Pain 156:280-288.

Digitale Anwendungen für die Praxis

In einem von Amgen unterstützten Symposium im Rahmen des 34. Deutschen Krebskongresses (DKK) wurden Beispiele für digitale Anwendungen von Ärzten für Ärzte gezeigt.

MikaDoc – Das Arztgespräch zum Mitgeben

„Patienten mit einer Krebsdiagnose können vor allem im Erstgespräch meist nur einen Teil der krankheits- und therapie relevanten Informationen aufnehmen“, erklärte Dr. Jörg Schilling, Berlin. Um Krebspatienten einen persönlichen, digitalen Begleiter anzubieten, ist MikaDoc – Das Arztgespräch zum Mitgeben entstanden.

Mit MikaDoc kann der behandelnde Arzt individuell ein Informationspaket für den Patienten erstellen, das mit der Mika-App über das Smartphone abgerufen werden kann. Eine Anmeldung ist für Ärzte kostenlos unter www.mikadoc.de möglich. MikaDoc ist ein zertifiziertes Medizinprodukt und entspricht der DSGVO.

OnkoButler – Ein digitaler Therapiebegleiter aus der Praxis und für die Praxis

OnkoButler ist ein digitales Tagebuch, welches das webbasierte Management von Gesundheitsdaten durch den Patienten ermöglicht. Es ist ein reines sprechstundenbegleitendes Patiententool ohne Verpflichtungen für das Behandlungsteam.

Das digitale Tagebuch verbessert die Behandlung auf vielfältige Weise: Zum einen wird durch das Mehr an Daten auch mehr Sicherheit und ein größerer Erfolg bei der Therapie erreicht; zum anderen eröffnet sich für die Patienten eine neue Form der Beteiligung an der Therapie ihrer Erkrankung. Für die Umsetzung der Web-Version in eine App geplant. Anmeldung unter www.onkobutler.de

Quelle: Amgen GmbH

urologen.info

18. Jahrgang 2020

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Dr. med. Jörn H. Witt
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2020

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